

Современные возможности хелаторной терапии

Н. С. Сметанина

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Сергеевна Сметанина nataliya.smetanina@fnkc.ru

Перегрузка железом — одна из основных проблем у пациентов с наследственными и приобретенными анемиями, в лечении которых применяются регулярные трансфузии эритроцитной массы. В статье подробно разбираются все используемые в настоящее время методы оценки запасов железа в организме больного: расчетный метод, определение содержания сывороточного ферритина, измерение концентрации железа в печени как путем прямого определения содержания железа в биоптате печени, так и косвенно — с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (T2), содержания железа в миокарде методом МРТ (T2*). Согласно современной концепции, больные получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, цель которой — снижение токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве, снижение общих запасов железа в организме, что позволяет предотвратить необратимое повреждение органов и тканей, увеличить продолжительность жизни и повысить качество жизни больных. В статье приводится алгоритм хелаторной терапии (выбор хелатора при первичном назначении, модификация терапии в зависимости от терапевтической цели, прекращение хелаторной терапии). В случаях тяжелой перегрузки железом рекомендовано использовать интенсивную хелаторную терапию в виде непрерывной внутривенной инфузии дефероксамина или комбинированную терапию — одновременное или последовательное применение 2 различных хелаторов железа. В данном обзоре литературы подробно разбирается дозовый режим и возможные комбинации сочетанного применения различных хелаторов, а также критерии оценки эффективности и безопасности применения хелаторов железа.*

Ключевые слова: перегрузка железом, хелаторная терапия, дефероксамин, деферазирокс, деферипрон, комбинированная хелаторная терапия, интенсивная хелаторная терапия

Current possibilities of chelation therapy

N.S. Smetanina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Iron overload is one of the major problems in patients with hereditary and acquired anemias whose treatment uses regular packed red blood cell transfusions. The paper analyzes in detail all currently used iron store-estimating methods, such as a calculation method; determination of serum ferritin levels; measurement of liver iron concentration by both determining directly iron content in a biopsy specimen and indirectly by T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI (T2*)), estimation of myocardial iron by MRI (T2*). According to the current concept, the patients receiving regular packed red blood cell replacement transfusions need adequate chelation therapy, the goal of which is to reduce toxic iron in the cell and the extracellular space and total body iron stores, which can prevent irreversible organ and tissue damage, increase survival, and improve quality of life in patients. The paper gives an algorithm for chelation therapy (to choose a chelating agent for its primary use, to modify therapy in relation to a treatment goal, and to discontinue chelation therapy). Intensive chelation therapy as continuous intravenous deferoxamine infusion or combined therapy (simultaneous or successive use of 2 different iron chelating agents) is recommended in case of severe iron overload. This literature review analyzes in detail the dosing regimen and possible combinations of different iron chelating agents, as well as criteria for evaluating their efficiency and safety.*

Key words: iron overload, chelation therapy, deferoxamine, deferasirox, deferiprone, combined chelation therapy, intensive chelation therapy

Перегрузка железом — одна из основных проблем у пациентов с наследственными и приобретенными анемиями, в лечении которых применяются регулярные трансфузии эритроцитной массы (табл. 1). В физиологических условиях поступление железа в организм и его «выделение» сбалансировано ~ 1 мг/сут. Одна доза эритроцитной массы содержит примерно 200–250 мг железа. Таким образом, пациенты с большой формой β-талассемии (БТ) или другой рефрактерной анемией,

которые получают 2–4 дозы эритроцитной массы в месяц, получают 5000–10 000 мг железа ежегодно, или 0,3–0,6 мг/кг/сут [1]. Организм человека, как и любой другой, не имеет механизма выделения избытка железа. Более того, неэффективный эритропоэз, сопровождающий БТ и другие анемии, приводит к усилению всасывания железа за счет продукции GDF15 и, возможно, других белков (например, TWSGI) эритробластами, ингибирующих гепсидин [2].

Таблица 1. Заболевания, требующие регулярной заместительной терапии эритроцитной массой

Наследственные	Приобретенные
БТ, большая форма	Апластическая анемия
БТ, промежуточная форма	Миелодиспластический синдром
Анемия Фанкони	Миелофиброз
Анемия Даймонда–Блекфена	
Врожденная сидеробластная анемия	
Серповидноклеточная болезнь	
В редких случаях при врожденных гемолитических анемиях, например дефиците пируваткиназы эритроцитов, дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы эритроцитов	

Трансфузионная перегрузка железом, оставленная без лечения, приводит к повреждению печени, эндокринных желез и сердца. Большинство масштабных исследований, посвященных хелаторной терапии, проведены с участием пациентов с БТ. При БТ без эффективной хелации смерть наступает в школьном или подростковом возрасте от сердечной недостаточности или нарушения ритма (рис. 1).

Методы оценки перегрузки железом

Для оценки запасов железа в организме человека в настоящее время используют несколько методов.

Расчетный метод — подсчет поступающего железа путем четкого фиксирования объема трансфузий эритроцитной массы в течение года по формулам [4, 5]:

1 доза (~ 420 мл) содержит 200 мг железа
(0,47 мг Fe/мл цельной крови;
1,08 мг Fe/мл «чистых» RBC)

или
трансфузированное железо (мг) = объем
трансфузии × гематокрит донора × 1,08.

Расчетный метод достаточно точен, не требует дополнительных затрат на исследование запасов железа в организме больного и позволяет оценить количество железа, откладывающегося в органах и тканях в процессе заместительной терапии.

Определение содержания сывороточного ферритина (СФ) используется повсеместно для мониторинга запасов железа и для принятия решения о начале хелаторной терапии. Существует прямая зависимость содержания СФ и продолжительности жизни больных БТ [6–7]. Однако он зависит от наличия воспаления, дефицита аскорбата и от функции печени.

Измерение концентрации железа в печени (LIC, liver iron concentration) — наиболее точный метод оценки запасов железа в организме человека [8]. Наиболее оптимально проводить измерения LIC ежегодно у пациентов, получающих регулярные трансфузии эритроцитной массы. В норме LIC не превышает 1,8 мг Fe/г сухого вещества печени, до 7 мг Fe/г сухого вещества печени наблюдается у пациентов с наследственным гемохроматозом без клинических проявлений заболевания. Ряд исследований показал связь очень высокого LIC (> 15 мг Fe/г сухого вещества печени) с плохим прогнозом [9], фиброзом печени [10], нарушением функции печени [11]. Наиболее вероятно, что очень высокая концентрация железа в печени связана с высоким содержанием не связанного с трансферрином железа (NTBI), а NTBI и приводит к повреждению всех органов и тканей, уже имеющих накопленное железо. Биопсия печени позволяет провести прямое измерение LIC — количественное, специфичное и чувствительное. Несмотря на инвазивность, биопсия печени в опытных руках имеет низкий риск осложнений [10]. Недостаточный размер биоптата (< 1 мг сухого веса, < 4 мг влажного веса или < 2,5 см длины) или неравномерное распределение железа, особенно при наличии цирроза, может привести к неадекватному результату исследования [12]. LIC можно измерить и с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 2). T2* — время, необходимое органу, чтобы отразить примерно две трети сигнала, измеряемое в миллисекундах (мс). T2* уменьшается по мере повышения концентрации железа, его обратная величина — R2* (1000/T2*) — измеряется в с⁻¹. Опубликовано несколько результатов исследования взаимосвязи T2* печени (исследования проводились на томографах мощностью 1,5 Тл) с результатами LIC, полученными прямым определением железа в биоптате (рис. 3) [13–15].

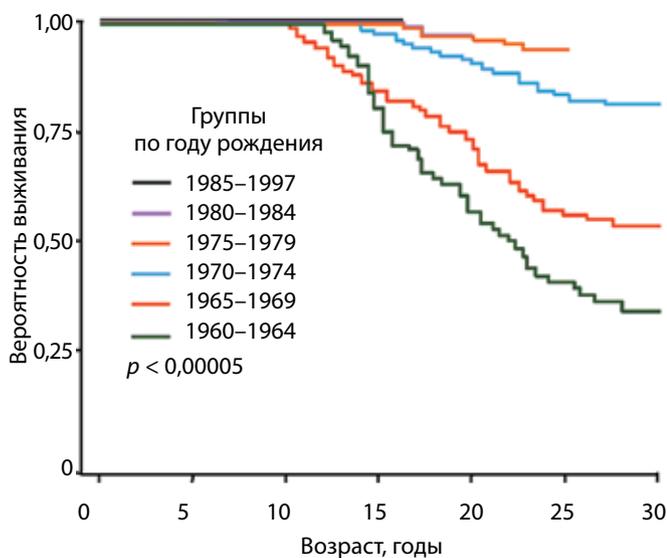
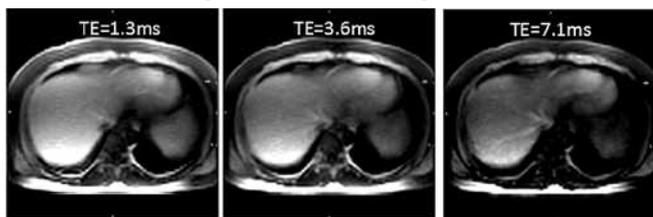


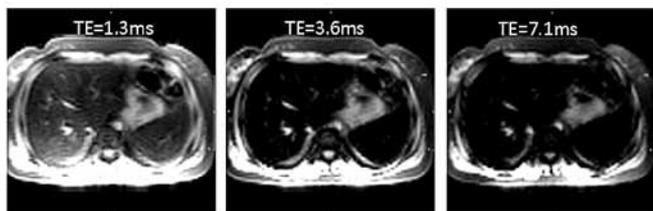
Рис. 1. Продолжительность жизни пациентов с БТ и хелаторная терапия [3]

А. Печень с нормальным содержанием железа



$T2^* = 15,7$ мс, или $R2^* = 63,7$ с⁻¹,
или LIC = 1,3 мг Fe/г сухого вещества

Б. Печень с тяжелой перегрузкой железом



$T2^* = 1,1$ мс, или $R2^* = 909$ с⁻¹,
или LIC = 25,0 мг Fe/г сухого вещества

Рис. 2. Измерение LIC методом МРТ (рисунок предоставлен автору доктором Juliano de Lara Fernandes, Inst Ensino e Pesquisa Jose Michel Kalaf Campinas, Brazil)

Оценка содержания железа в миокарде методом МРТ ($T2^*$ миокарда) требует дальнейшего исследования и стандартизации. Недавно опубликованные исследования по валидации этого метода показали четкую корреляционную взаимосвязь $T2^*$ миокарда с химическим определением железа в миокарде в аутопсийном материале (рис. 4) [16].

Укорочение $T2^*$ миокарда до < 20 мс (что отражает накопление железа в миокарде больше нормы) ассоциировано со снижением фракции выброса левого желу-

дочка (ФВЛЖ) [16]. Пациенты с $T2^*$ миокарда 10–20 мс имеют 10 % вероятности снижения ФВЛЖ; 8–10 мс – 18 % вероятности; 6 мс – 38 % вероятности и 4 мс – 70 % вероятности снижения ФВЛЖ [17, 18]. Таким образом, $T2^*$ миокарда позволяет выявить больных с высоким риском снижения ФВЛЖ и интенсифицировать им хелаторную терапию [6, 7, 17–22]. В табл. 2 представлены значения $T2^*$ миокарда при различной степени перегрузки миокарда железом [17, 18]. Наиболее оптимально использовать МРТ в режиме $T2^*$, так как это позволяет одновременно оценить содержание железа и в печени, и в миокарде [23]. Содержание железа в миокарде не коррелирует ни с концентрацией СФ, ни с концентрацией железа в печени [24, 25]. Поэтому исследование $T2^*$ миокарда у пациентов с диагностированной перегрузкой железа необходимо проводить вне зависимости от концентрации СФ и LIC ежегодно.

Таблица 2. $T2^*$ миокарда и степень перегрузки железом миокарда

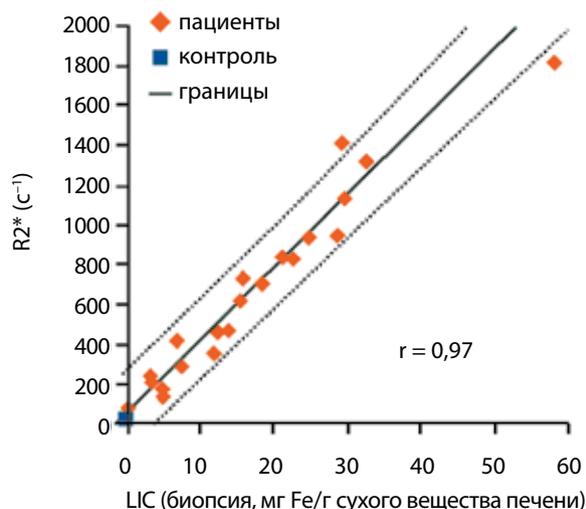
$T2^*$ миокарда, мс	$R2^*$ миокарда, с ⁻¹	МІС, мг Fe/г сухого вещества	Степень перегрузки
≥ 20	≤ 50	$\leq 1,16$	Нет перегрузки
10–19	51–100	1,17–2,71	Умеренная перегрузка
< 10	> 100	$> 2,71$	Тяжелая перегрузка

Примечание. МІС (myocardial iron concentration) – концентрация железа в миокарде; данные получены для томографа мощностью 1,5 Тл.

Общие принципы хелаторной терапии

Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из организма

Wood et al. [13]



Hankins et al. [14]

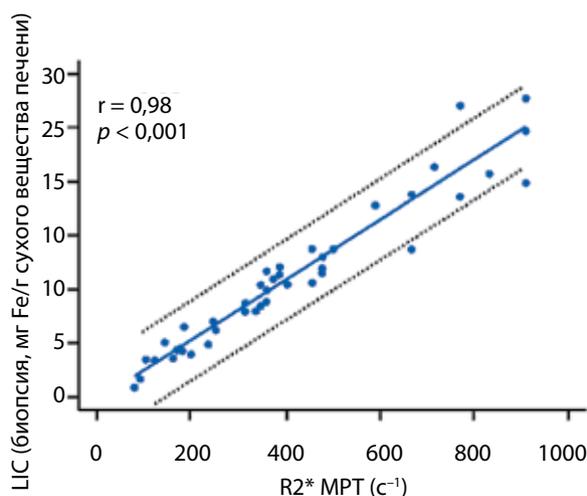


Рис. 3. Взаимосвязь $T2^*$ (данные получены на томографе мощностью 1,5 Тл) с прямым измерением LIC

избыточное железо. Согласно современной концепции, больные получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, цель которой — снижение токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (НТВИ), снижение общих запасов железа в организме, что позволяет предотвратить необратимое повреждение органов и тканей. Перед началом или модификацией хелаторной терапии необходимо оценить степень перегрузки железом как печени, так и миокарда (табл. 3). Также необходимо исследовать функцию внутренних органов (печени, миокарда, эндокринных желез, почек) [26, 27], оценить прогноз заболевания (например, при миелодиспластическом синдроме (МДС) высокого риска нецелесообразно начинать хелаторную терапию), риски влияния хелаторной терапии на рост и развитие ребенка и при беременности [28]. Хелаторную терапию в случае трансфузионной перегрузки железом необходимо начать при достижении содержания СФ > 1000 мкг/л (в анамнезе 10–20 трансфузий эритроцитной массы), в случае

перегрузки железом у трансфузионно-независимых пациентов — при СФ > 600 мкг/л. При снижении концентрации СФ на фоне хелаторной терапии деферазироксом до 500 мкг/л (дефероксамином или деферипроном — до 1000 мкг/л) необходимо прервать хелаторную терапию.

Для пациентов, получающих адекватную хелаторную терапию, нет острой необходимости в смене одного хелатора на другой.

В Российской Федерации зарегистрированы 2 лекарственных препарата — хелатора железа: дефероксамин (ДФО) и деферазирокс, на рынке присутствует один — деферазирокс. ДФО предназначен для парентерального (подкожного или внутривенного) введения и имеет очень короткий период полувыведения. В соответствии с этим, для достижения терапевтического эффекта ДФО назначается в виде длительных (8–12 ч) инфузий 5–7 дней в неделю, что существенно ухудшает качество жизни больных и зачастую служит причиной отказа от лечения. Деферазирокс является пероральным хелатором железа, период полувыведения которого составляет 8–16 ч, что позволяет принимать данный препарат 1 раз в день. Эффективность деферазирокса в дозе 20–30 мг/кг массы тела в сутки оказалась сопоставимой с эффективностью ДФО в дозе 40–60 мг/кг/сут в виде длительных инфузий 5 дней в неделю. Клинические исследования показали, что деферазирокс способен контролировать токсичный пул лабильного железа плазмы и удалять отложения железа из ткани печени и сердца.

Согласно национальным рекомендациям по терапии перегрузки железом многих стран (России, США, Австралии, Великобритании, Турции, Италии, Греции,

Таблица 3. Оценка степени перегрузки железом

Степень перегрузки	СФ, мкг/л	ЛІС, мг Fe/г сухого вещества печени	T2* миокарда, мс
Отсутствует перегрузка	< 250–350	< 1,8	≥ 20
Легкая	< 1000	2–7	14–20
Средняя	1000–2500	7–15	8–14
Тяжелая	> 2500	> 15	< 8

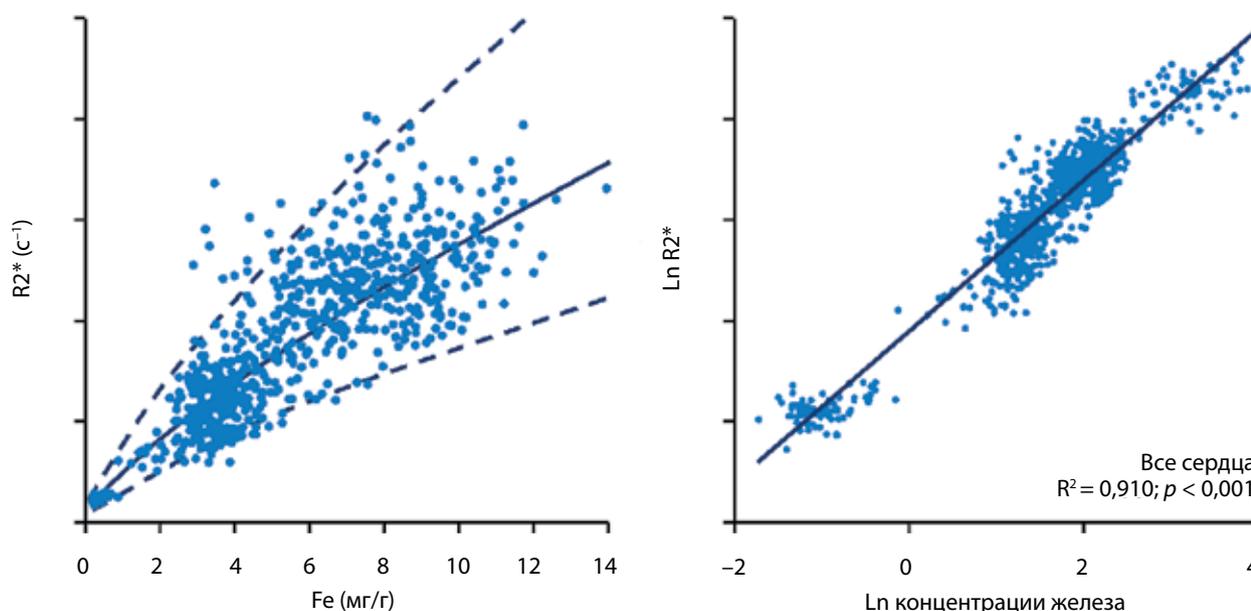


Рис. 4. Взаимосвязь T2* миокарда с концентрацией железа в миокарде [16]

Кипра и др.) препаратом первой линии является деферазирокс.

Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано при:

1) наличии доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных:

- с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидноклеточная болезнь и другие редкие формы наследственных анемий [26, 29–35];
- с МДС низкой степени риска (рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром) с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года [36–44];
- с первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом [44];

2) наличии доказанной перегрузки железом у больных гемобластозами или МДС, ожидающих проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток [45];

3) наличии доказанной перегрузки железом у трансфузионно-независимых больных с талассемическими синдромами [46, 47].

Алгоритм хелаторной терапии схематично представлен на рис. 5.

Дозы и длительность хелаторной терапии

Деферазирокс. Доза препарата выбирается в зависимости от терапевтической цели: поддержание нейтрального баланса железа или достижение отрицательно-

го баланса железа, т.е. обеспечение активного выведения железа из организма (рис. 6). При снижении СФ до 800–1000 мкг/л рекомендуется снизить дозу препарата до 5–10 мг/кг/сут для сохранения нейтрального баланса железа, в случае снижения СФ < 500 мкг/л необходимо прервать хелаторную терапию деферазироксом, продолжить мониторинг СФ и при его повышении возобновить прием препарата.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение сывороточного креатинина. В редких случаях при назначении высоких доз деферазирока наблюдается стойкое повышение креатинина, требующее коррекции дозы хелатора.

У больных, ожидающих аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, хелаторная терапия проводится до момента трансплантации. В посттрансплантационном периоде назначение деферазирока не рекомендуется, так как в сочетании с иммуносупрессивной терапией существенно возрастает риск токсического повреждения почек.

Дефероксамин. Доза ДФО выбирается в зависимости от накопления железа в организме и возраста пациента.

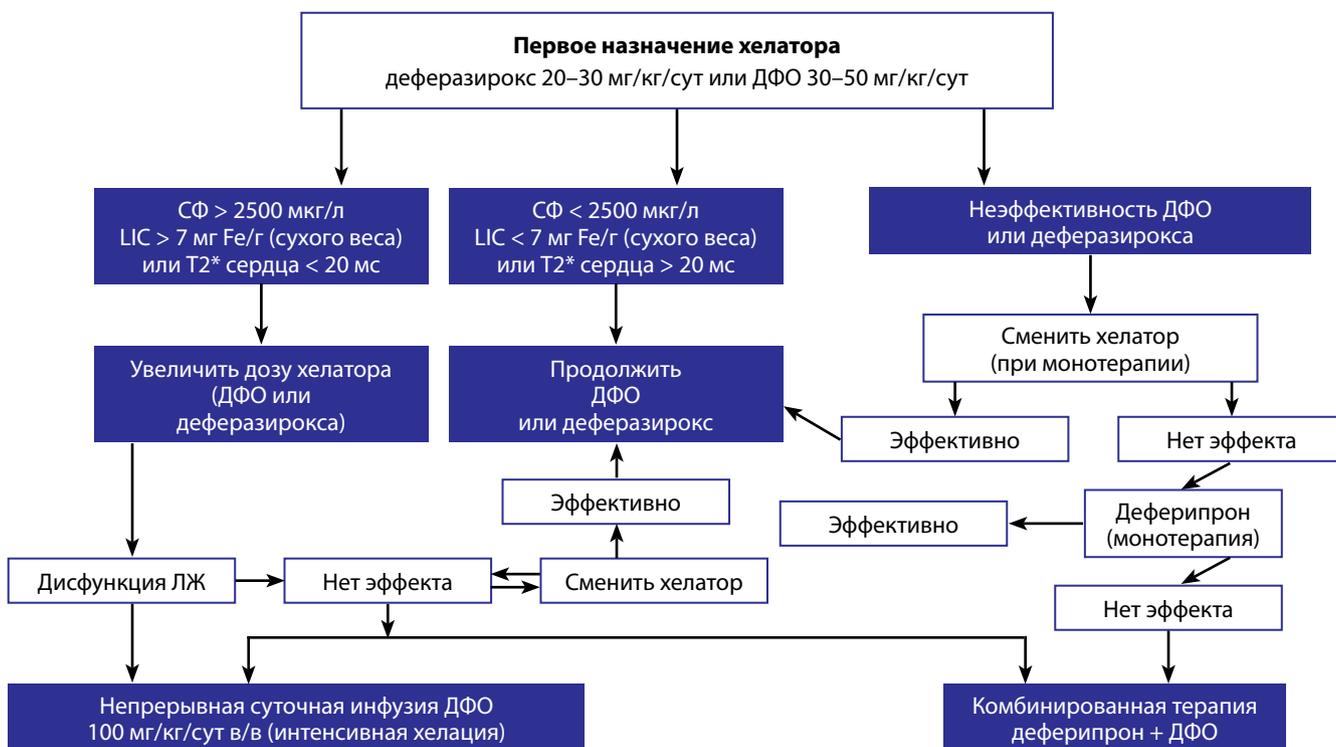


Рис. 5. Алгоритм хелаторной терапии



Рис. 6. Схема коррекции дозы деферазирокса в зависимости от терапевтической цели

Средняя доза не должна превышать 40 мг/кг/сут до окончания периода роста пациента. Стандартная доза составляет 20–40 мг/кг/сут для детей и 40–50 мг/кг/сут для взрослых, препарат вводится подкожно в виде 8–12-часовой инфузии 5–7 дней в неделю (табл. 4).

Таблица 4. Выбор дозы ДФО [1, 23, 29]

Состояние	Действия
СФ ≥ 1000 мкг/л, или LIC > 3,2 мг Fe/г сухого вещества, или возраст ≥ 3 лет (регулярные трансфузии с 6–12 месяцев жизни)	Начать введение ДФО в дозе 25–30 мг/кг, 5 раз в неделю
СФ снижается < 1000 мкг/л или LIC 3,2–7 мг Fe/г сухого вещества	Продолжить контролировать терапевтический индекс*
LIC снижается < 3,2 мг Fe/г сухого вещества	Прервать хелаторную терапию на 6 мес
Повышение СФ > 2000 мкг/л или LIC 7–15 мг Fe/г сухого вещества	Повышение дозы и/или частоты введения ДФО: <ul style="list-style-type: none"> • сохранять терапевтический индекс < 0,025; • для детей до 5 лет доза ДФО – до 35 мг/кг/сут; • до окончания роста дозы ДФО – до 40 мг/кг/сут; • для взрослых доза ДФО – до 50 мг/кг/сут
СФ > 2500 мкг/л, или LIC > 15 мг Fe/г сухого вещества, или при сердечно-сосудистых осложнениях	24-часовая внутривенная инфузия ДФО. Максимальная доза препарата – 60 мг/кг/сут

Примечание.

* – терапевтический индекс: $\frac{\text{средняя дневная доза (мг/кг)}}{\text{СФ (нг/мл)}} = < 0,025$.

Целью хелаторной терапии с использованием ДФО является постоянное поддержание терапевтического индекса (см. табл. 4) < 0,025.

Использование терапевтического индекса позволяет уменьшить риск токсичности вследствие избытка хелатора, но не заменяет тщательный клинический мониторинг.

Интенсивная хелаторная терапия

В случаях тяжелой перегрузки железом рекомендовано использовать интенсивную хелаторную терапию в виде непрерывной внутривенной инфузии ДФО [1, 23, 29]. Рекомендованная доза для суточной внутривенной инфузии составляет не менее 60 мг/кг/сут и не более 100 мг/кг/сут, длительность – не менее 7 дней, но не более 14 дней (при наличии дисфункции сердца – максимальная продолжительность).

Показания:

А. Абсолютные:

- 1) тяжелая перегрузка железом:
 - СФ > 2500 мкг/л;
 - LIC > 15 мг Fe/г сухого вещества;
- 2) значительное поражение сердца:
 - выраженное нарушение сердечного ритма;
 - сердечная недостаточность (снижение ФВЛЖ).

Б. Дополнительные:

- сложности с проведением регулярных подкожных инфузий ДФО или устойчиво плохой комплайнс;
- пациентки, планирующие беременность;
- пациенты, планирующие трансплантацию гемопоэтических клеток;
- пациенты с активным вирусным гепатитом С.

Длительные внутривенные инфузии могут стимулировать выделение очень больших количеств железа. Они также эффективно улучшают функцию сердца. При такой терапии могут возникать инфекции и тромбозы, и в некоторых центрах обычно используются антикоагулянты.

Комбинированная хелаторная терапия

Для интенсификации выведения железа используется комбинированная терапия – одновременное или последовательное применение двух различных хелаторов железа. Комбинированная хелаторная терапия за счет синергизма препаратов быстрее сокращает содержание железа в печени и миокарде, ферритина в сыворотке крови, предотвращает развитие эндокринных осложнений [48–50]. В табл. 5 представлены возможные варианты комбинированной хелаторной терапии [23, 48–53].

Оценка эффективности и безопасности хелаторной терапии

Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать показатели, отражающие степень перегрузки железом [29, 54]. Наиболее доступным является определение сывороточных показателей метаболизма железа – СФ, общей железосвязывающей способности, насыщения трансферрина железом. Кратность их определения – ежемесячно в ходе подбора дозы хелатора, далее каждые 3–6 мес в зависимости от терапевтической цели. Определение содержания

железа в печени и миокарде с помощью МРТ в режиме T2* с частотой 1 раз в год необходимо пациентам с умеренной и тяжелой перегрузкой железом. По показаниям проводится биопсия печени с последующими морфологическими и гистохимическими исследованиями, а также количественным определением содержания железа в ткани печени (при тяжелой перегрузке железом – ежегодно).

С целью контроля безопасности хелаторной терапии необходимо проводить следующие исследования:

- креатинин сыворотки – дважды до начала терапии деферазироксом и далее ежемесячно;
- содержание белка в моче (общий анализ мочи) – ежемесячно;
- активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы – ежемесячно;
- контроль зрения и слуха – до начала хелаторной терапии и далее ежегодно;
- рост и масса тела – ежегодно у пациентов до 18 лет.

Хелаторная терапия у детей

Принципы хелаторной терапии у детей аналогичны таковой у взрослых [29, 45, 54]. Начальная доза ДФО

Таблица 5. Комбинированная хелаторная терапия

Содержание железа		Режим хелаторной терапии
сердце	печень	
T2* ≥ 20 мс	LIC ≥ 15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 2 дня в неделю + деферипрон 75 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 2 дня в неделю + деферазирокс 30 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC 7–15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 1 день в неделю + деферипрон 75 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 1 день в неделю + деферазирокс 30 мг/кг/сут ежедневно внутрь
T2* 10–20 мс	LIC ≥ 15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC 7–15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 5 дней в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 5 дней в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC 3–7 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 3 дня в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 3 дня в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC < 3 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 2 дня в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 2 дня в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
T2* < 10 мс	LIC ≥ 15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC 7–15 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 7 дней в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC 3–7 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 5 дней в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 5 дней в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь
	LIC < 3 мг Fe/г сухого вещества	ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 3 дня в неделю + деферипрон 75–100 мг/кг/сут ежедневно внутрь
		ДФО 40 мг/кг/сут подкожно 10–12 ч 3 дня в неделю + деферазирокс 30–40 мг/кг/сут ежедневно внутрь

у детей составляет 20–30 мг/кг/сут; учитывая влияние препарата на рост ребенка, начало терапии ДФО возможно в возрасте старше 3 лет, при этом необходимо тщательно контролировать рост ребенка. В случае замедления темпов роста необходимо снизить дозу ДФО или перейти на другой хелатор железа. Деферазирокс может быть использован у детей старше 2 лет, так как у него нет воздействия на рост. Начальная доза деферазирокса у детей – 20 мг/кг/сут внутрь, при необходимости доза может быть повышена с шагом 5 мг/кг/сут до максимальной – 40 мг/кг/сут. Контроль эффективности и безопасности хелаторной терапии проводится по тем же принципам, что и у взрослых.

Хелаторная терапия во время беременности и в период лактации

ДФО – единственный препарат, который может быть использован во время беременности [29]. Хелаторная терапия должна быть прервана на весь I триместр беременности, возобновлена во II триместре и продолжена в III триместре. Накануне плановых родов – непрерывная внутривенная инфузия ДФО в дозе 50 мг/кг/сут длительностью не менее 24 ч. В период лактации может использоваться только ДФО в стандартной суточной дозе. Использование деферазирокса должно быть прекращено на время беременности и весь период лактации.

ЛИТЕРАТУРА

- Porter J.B. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007;82(S12):1136–9.
- Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A. et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13(9):1096–1101.
- Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P. et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187–93.
- Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.
- Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239–52.
- Olivieri N.F., Nathan D.G., MacMillan J.H. et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574–8.
- Gabutti V., Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95(1):26–36.
- Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327–31.
- Telfer P.T., Prestcott E., Holden S. et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000;110(4):971–7.
- Angelucci E., Baronciani D., Lucarelli G. et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995;89(4):757–61.
- Jensen P.D., Jensen F.T., Christensen T. et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101(1):91–6.
- Villeneuve J.P., Bilodeau M., Lepage R. et al. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25(2):172–7.
- Wood J.C., Enriquez C., Ghugre N. et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106(4):1460–5.
- Hankins J.S., McCarville M.B., Loeffler R.B. et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009;113:4853–5.
- Kirk P., He T., Anderson L.J. et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(2):315–9.
- Carpenter J.P., He T., Kirk P. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123(14):1519–28.
- Anderson L.J., Holden S., Davis B. et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22(23):2171–9.
- Westwood M.A., Anderson L.J., Maceira A.M. et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(6):1147–51.
- Alpendurada F., Carpenter J.P., Deac M. et al. Relation of myocardial T2* to right ventricular function in thalassaemia major. *Eur Heart J* 2010;31(13):1648–54.
- Wood J.C., Tyszka J.M., Carson S. et al. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004;103(5):1934–6.
- Davis B.A., O’Sullivan C., Jarritt P.H. et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104(1):263–9.
- Wood J.C. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S14–S21.
- Hoffbrand A.V., Taher A., Cappellini M.D. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120(18):3657–68.
- Noetzli L.J., Carson S.M., Nord A.S. et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112(7):2973–8.
- Anderson L.J., Westwood M.A., Prescott E. et al. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol* 2006;115(1):106–8.
- Inati A., Khoriaty E., Musallam K.M. et al. Iron chelation therapy for patients with sickle cell disease and iron overload. *Am J Hematol* 2010;85(10):782–6.
- Kwiatkowski J.L., Kim H.Y., Thompson A.A. et al. Chelation use and iron burden in North America and British thalassemia patients: a report from the thalassemia longitudinal cohort. *Blood* 2012;119(12):2746–53.
- Rachmilewitz E.A., Giardina P.J. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118(13):3479–88.
- Cappellini M.D., Cohen A., Eleftheriou A. et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2009.
- Rees D.C., Williams T.N., Gladwin M.T. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376(9757):2018–31.
- Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147(1):43–70.
- Gattermann N., Jarisch A., Schlag R. et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naive and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational

- studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol* 2012;88(3):260–8.
33. Ladis V., Berdousi H., Gotsis E. et al. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;151(5):504–8.
34. Porter J.B., Lin K.H., Beris P. et al. Response of iron overload to deferasirox in rare transfusion-dependent anaemias: equivalent effects on serum ferritin and labile plasma iron for haemolytic or production anaemias. *Eur J Haematol* 2011;87(4):338–48.
35. Vichinsky E.P., Ohene-Frempong K., Thein S.L. et al. Transfusion and chelation practices in sickle cell disease: a regional perspective. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(2):124–33.
36. Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S. et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007;78(6):487–94.
37. Alessandrino E.P., Porta M.G.D., Bacigalupo A. et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010;95(3):476–84.
38. Jabbour E., Garcia-Manero G., Taher A. et al. Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. *Oncologist* 2009;14(5):489–96.
39. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood* 2009;114(26):5251–5.
40. Leitch H.A. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev* 2011;25(1):17–31.
41. Neukirchen J., Fox F., Kündgen A. et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy: a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res* 2012;36(8):1067–70.
42. Messa E., Cilloni G., Messa F. et al. Deferasirox treatment improved the hemoglobin level and decreased transfusion requirements in four patients with the myelodysplastic syndrome and primary myelofibrosis. *Acta Haematol* 2008;120(2):70–4.
43. Gattermann N., Finelli C., DellaPorta M. et al. Hematological responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. *Haematologica* 2012;97(9):1364–71.
44. List A.F., Baer M.R., Steensma D.P. et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2134–9.
45. Koreth J., Antin J.H. Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95(3):364–6.
46. Taher A., Hershko C., Cappellini M.D. et al. Iron overload in thalassaemia intermedia: reassessment of iron chelation strategies. *Br J Haematol* 2009;147(5):634–40.
47. Taher A., Porter J., Viprakasit V. et al. Deferasirox significantly reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassaemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120(5):970–7.
48. Evans P., Kayyali R., Hider R.C. et al. Mechanisms for the shuttling of plasma non-transferrin bound iron (NTBI) onto deferoxamine by deferiprone. *Transl Res* 2010;156(2):55–67.
49. Devanur L.D., Evans R.W., Evans P.J. et al. Chelator-facilitated removal of iron from transferrin: relevance to combined chelation therapy. *Biochem J* 2008;409(2):439–47.
50. Otto-Duessel M., Brewer C., Gonzalez I. et al. Safety and efficacy of combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in a gerbil model of iron overload. *Acta Haematol* 2008;120(2):123–8.
51. Gomber S., Saxena R., Madan N. Comparative efficacy of Deferrioxamine, Deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr* 2004;41(1):21–7.
52. Galanello R., Agus A., Campus S. et al. Combined iron chelation therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010;1202:79–86.
53. Jetsrisuparb A., Komvilaisak P., Wiangnon S. et al. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassaemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(5):400–3.
54. Dubourg L., Laurain C., Ranchin B. et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2115–22.