

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Клиническая эффективность хелаторной терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска

С.В. Грицаев, И.И. Кострома, А.А. Жернякова

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Clinical Efficacy of Chelation Therapy in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome

SV Gritsaev, II Kostroma, AA Zhernyakova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы представлены данные, свидетельствующие о возможности улучшения показателей крови и выживаемости у больных с миелодиспластическим синдромом низкого риска с трансфузионной зависимостью при назначении хелаторов железа. Адекватность дозы и длительность терапии — основные условия клинической эффективности хелаторов. Снижению токсических осложнений может способствовать перевод больного на прием новой формулы деферазирокса, не требующей предварительного растворения в жидкости.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, низкий риск, трансфузионная зависимость, хелаторы железа, выживаемость.

Получено: 20 августа 2018 г.

Принято в печать: 2 февраля 2019 г.

Для переписки: Сергей Васильевич Грицаев, д-р мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

Для цитирования: Грицаев С.В., Кострома И.И., Жернякова А.А. Клиническая эффективность хелаторной терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):120–4.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-120-124

ABSTRACT

The present literature review provides evidence that in patients with low-risk myelodysplastic syndrome and transfusion dependence blood parameters and survival rates can be improved by administration of iron chelators. Dose adequacy and therapy duration underlie clinical efficacy of chelators. Toxicity can be reduced by administering a new formula of deferasirox that does not need to be dissolved in liquid before consuming.

Keywords: myelodysplastic syndrome, low risk, transfusion dependence, iron chelators, survival.

Received: August 20, 2018

Accepted: February 2, 2019

For correspondence: Sergei Vasil'evich Gritsaev, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

For citation: Gritsaev SV, Kostroma II, Zhernyakova AA. Clinical Efficacy of Chelation Therapy in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome. Clinical oncohematology. 2019;12(2):120–4 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-120-124

Выбор варианта терапии у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС) — достаточно сложный процесс, и в первую очередь это касается пациентов из группы низкого риска. Избыточное количество бластных клеток в костном мозге, особенно в совокупности с неблагоприятным вариантом кариотипа, предполагает лечение, направленное на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и/или подготовку к трансплантации аллогенных гемопоэти-

ческих стволовых клеток. Таким образом, гематолог, основываясь преимущественно на данных о возрасте, соматическом статусе и сопутствующих заболеваниях, выбирает одну из трех возможных опций. Это 1) протоколы лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), 2) гипометилирующие агенты в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами и 3) сдерживающая терапия, предполагающая назначение преимущественно цитостатических средств для приема внутрь.

Задача лечения больных МДС низкого риска заключается в коррекции цитопении и, прежде всего, анемии [1–4]. Однако для этой категории больных проблема состоит не только в выборе из эритропоэзстимулирующих, иммуносупрессивных, иммуномодулирующих или гипометилирующих препаратов. Анализ предикторов, связанных с эффективностью, позволяет в случае корректно проведенного отбора больных добиться уменьшения частоты переливаний донорских эритроцитов или даже полного отказа от них. Проблема в том, что ответ удается получить не у всех больных. Более того, в большинстве случаев ответ носит транзиторный характер. Иными словами, если больной МДС низкого риска не является кандидатом на трансплантацию, то он остается зависимым от регулярных трансфузий той или иной степени интенсивности и, как следствие, приобретает вторичный, посттрансфузионный, избыток железа. Соответственно появляются показания к назначению хелаторной терапии (ХТ) [5].

Эффективность хелаторов железа оценивается по уровню ферритина в сыворотке и содержанию железа в печени и миокарде, определяемым с помощью МРТ. Однако, учитывая негативное воздействие избытка железа на внутренние органы за счет повреждения клеточных структур продуктами свободнорадикального окисления, актуальным оказывается не столько уменьшение показателей ферритина [6–8], сколько возможное снижение летальности, не связанной с прогрессированием МДС, а также улучшение общей выживаемости (ОВ) [3, 9–11]. Принимая во внимание повреждающее действие избытка железа на костномозговое кроветворение, не исключено, что назначение ХТ одновременно может способствовать и улучшению показателей крови. Данное положение имеет принципиальное значение, т. к. хроническая анемия, конечно, является самостоятельным фактором ухудшения выживаемости больных МДС [11].

Известно, что поддержание гомеостаза железа обеспечивается путем баланса между абсорбцией и рециркуляцией микроэлемента в организме в отсутствие механизмов по выведению его избытка. При этом поступление железа из кишечника в кровь, осуществляемое с участием ферропортина, контролируется гепсидином [12, 13]. Генетически опосредованное снижение экспрессии и, соответственно, продукции гепсидина, наблюдаемое, в частности, у больных с врожденным гемохроматозом, сопровождается повышением уровня сывороточного железа. Пониженная экспрессия гепсидина может быть и следствием неэффективного эритропоэза, как, например, у больных талассемией, не нуждающихся в трансфузиях [14]. Другая причина избытка железа — переливания донорских эритроцитов с аккумуляцией его преимущественно в клетках макрофагальной системы [15]. Трансфузия 4–5 доз донорских эритроцитов добавляет приблизительно 1 г железа к содержащимся в организме 4 г. В этих условиях истощение связывающей способности ферритина сопровождается появлением железа, не связанного с ферритином, включая его агрессивную форму — лабильное железо плазмы. Итогом накопления избытка железа, образования лабильного железа плазмы и продуктов свободноради-

кального окисления становится повреждение клеток миокарда, печени, поджелудочной железы и ряда других органов с нарушением их функциональной активности, что в конце концов может послужить причиной смерти больного [16]. Не исключено, что избыток железа может быть связан и с риском трансформации в ОМЛ [17].

К настоящему времени опубликовано несколько работ, в которых продемонстрировано улучшение выживаемости больных МДС низкого риска, получавших ХТ.

R. Lyons и соавт. [18] в 2017 г. в журнале «Leukemia Research» опубликовали результаты 5-летнего проспективного неинтервенционного исследования, в которое было включено 599 больных МДС низкого риска в возрасте старше 18 лет из 118 центров США. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификаций ВОЗ или FAB, вариант прогноза — по международной прогностической шкале IPSS. Посттрансфузионную перегрузку железом верифицировали у больных, которым перелито не менее 20 доз донорских эритроцитов, или трансфузии продолжались с частотой 6 доз и более каждые 12 нед., и/или при уровне сывороточного ферритина более 1000 нг/мл. Период от диагностики МДС до включения в исследование варьировал от 0 до 429,9 мес. У 54,4 % больных выявлены сосудистые заболевания: артериальная гипертензия — у 50,8 % и ишемическая болезнь сердца — у 25,2 %. Сахарный диабет и заболевания щитовидной железы имели место у 24,5 и 21 % больных соответственно. Пациенты были распределены в три группы: без ХТ, ХТ и ХТ длительностью 6 мес. и более. Авторы выявили, что назначение хелаторов железа и, прежде всего, длительная ХТ сопровождалась статистически значимым улучшением медианы выживаемости: 86,3 и 98,7 мес. соответственно vs 47,8 мес. в группе больных без ХТ ($p < 0,0001$). Одна из причин — значимо большая частота летальных исходов у больных, которым не назначались хелаторы: 73,3 vs 62,2 % в группе ХТ и 59,6 % в группе ХТ ≥ 6 мес. Одновременно было продемонстрировано улучшение выживаемости без прогрессирования. Медиана времени от диагностики МДС до трансформации в ОМЛ в группах составила 46,7, 86,3 и 97,8 мес. соответственно ($p < 0,0001$).

H. Leitch и соавт. [19] проанализировали данные 239 больных МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS, из которых 83 получали деферазирокс, дефероксамин или оба препарата последовательно и 156 не получали ХТ. В группе ХТ было больше молодых больных и больных МДС с кольцевыми сидеробластами, с более поздним развитием зависимости от трансфузий и более высокими показателями сывороточного ферритина. До или во время ХТ больные получали один из вариантов лечения, стандартно используемый при МДС. Длительность ХТ была 1,2–123,5 мес. (медиана 12,4 мес.). Как и в предыдущей работе, было обнаружено значимое улучшение медианы выживаемости больных при назначении хелаторов железа: 5,2 vs 2,1 года без ХТ ($p < 0,0001$). Учитывая неоднородный состав пациентов, авторы оценили ОВ в группах с сопоставимыми клинико-гематологическими показателями (возраст, вариант IPSS-R, частота переливаний эритроцитов в

месяц, длительность периода от диагностики МДС до начала трансфузий) и вновь выявили статистически значимо худшую выживаемость больных, которые не получали ХТ. При этом разницы в причинах смерти и выживаемости без лейкоза в сопоставимых группах не обнаружено.

Результаты 8 наблюдательных исследований, опубликованных за период 2008–2014 гг., были использованы А. Mainous и соавт. для метаанализа [20]. И вновь было продемонстрировано значимое улучшение выживаемости больных МДС низкого риска, получавших ХТ. Различие в медиане ОВ составило 61,2 мес., т. е. назначение хелаторов железа увеличивало медиану выживаемости на 5 лет. В связи с тем, что в 3 публикациях были представлены промежуточные данные, в 2017 г. I. Abraham и соавт. [21] представили результаты нового метаанализа 7 наблюдательных исследований по причине увеличения сроков наблюдения [18]. Итогом стало повторение вывода о непосредственной зависимости ОВ больных МДС низкого риска от назначения хелаторов железа. Более того, различие в медиане выживаемости достигло уже 74 мес., т. е. при назначении ХТ возможно увеличение продолжительности жизни на 6,2 года.

Механизмы, обуславливающие улучшение выживаемости больных МДС низкого риска при назначении хелаторов, неизвестны. Наиболее привлекательным объяснением представляется снижение запасов железа. Однако непродолжительный мониторинг за уровнем сывороточного ферритина и содержания железа в печени недостаточен для обоснования данного предположения [6–8]. Более того, некоторым исследователям не удалось продемонстрировать значимое снижение уровня ферритина даже при длительной ХТ, что позволяет усомниться в целесообразности использования данного показателя в качестве маркера оценки эффективности хелаторов железа [18]. В качестве возможных механизмов улучшения ОВ рассматривается также уменьшение потребности в переливаниях донорских эритроцитов и снижение риска трансформации в ОМЛ [19, 22]. Однако более вероятным представляется биологический эффект хелаторов в виде уменьшения уровня железа, не связанного с ферритином, лабильного железа плазмы и продуктов свободнорадикального окисления, что позволяет предупредить повреждение жизненно важных органов [6, 23]. Косвенным подтверждением может быть снижение риска смерти при длительном приеме деферазирокса в адекватной дозе [10, 19, 24]. Так, А.М. Zeidan и соавт. [24] установили, что каждая дополнительная неделя приема хелатора железа сопровождается снижением риска смерти, особенно при длительности ХТ > 53 нед. (отношение рисков 0,395; 95%-й доверительный интервал 0,197–0,792; $p = 0,009$).

Назначение хелаторов железа привлекательно для клиницистов не только возможностью улучшить ОВ. Не менее важным представляется шанс снизить зависимость больных МДС от трансфузий эритроцитов. По этому вопросу в литературе можно найти описания как отдельных наблюдений, так и анализ значительного числа случаев. Наибольшее число больных МДС, истории болезни которых были проанализированы на предмет частоты достижения гематологического ответа, было включено в EPIC —

проспективное 1-летнее многоцентровое открытое исследование IIIb фазы по изучению эффективности деферазирокса при избытке железа [22]. Критериями включения были посттрансфузионная перегрузка железом, определяемая как уровень ферритина 1000 нг/мл и выше, или переливание более 20 доз донорских эритроцитов (если уровень ферритина был ниже 1000 нг/мл), или концентрация железа в печени более 2 мг/г сухого веса (T2-взвешенная МРТ), а также прогнозируемая продолжительность жизни не менее 1 года и отсутствие другого вида специфической терапии. Для проведения post-hoc анализа были отобраны больные, которые получили хотя бы 1 дозу деферазирокса. Из 341 пациента с МДС, включенных в исследование, эритроцитарный, тромбоцитарный и нейтрофильный ответы были оценены у 247, 100 и 50 больных соответственно. Эритроцитарный ответ был зафиксирован у 21,5 % больных с медианой времени до ответа 109 дней. При этом у 11,3 % больных было только снижение зависимости от трансфузий, у 8,9 % — только повышение концентрации гемоглобина и у 1,2 % — оба варианта ответа одновременно. Тромбоцитарный ответ имел место у 13 % пациентов с медианой времени до ответа 169 дней. Нейтрофильный ответ был констатирован у 22 % больных с медианой времени до ответа 226 дней. Ответ сопровождался снижением уровня ферритина.

Снижение ферритина было выявлено и другими авторами [25], что дает основание предположить зависимость ответа от уменьшения запасов железа. Для более корректного выделения возможных причин улучшения показателей крови и снижения потребности в трансфузиях при назначении деферазирокса М. Врессиа и соавт. [26] проанализировали 9 публикаций с описанием отдельных случаев с гематологическим ответом, 4 — с результатами клинических исследований и 3 — с показателями из реальной клинической практики. Совокупный анализ позволил авторам допустить роль следующих механизмов:

- непосредственное воздействие хелаторов на патологический клон и клетки гемопоэтического микроокружения;
- стимуляция механизмов по выведению железа из депо с последующей его утилизацией гемопоэтической тканью;
- снижение уровня лабильного железа плазмы и свободных радикалов кислорода;
- подавление функции транскрипционного фактора NF-κB;
- подавление внутриклеточного сигнального пути m-TOR.

Следует предположить, что гематологический ответ — это результат совместного или последовательного функционирования нескольких из перечисленных выше механизмов, инициированных приемом хелаторов железа. Этим отчасти можно объяснить отсутствие гематологического ответа у остальных больных МДС.

Несмотря на ряд недостатков в исследованиях по оценке эффективности хелаторов, включая отсутствие рандомизации и возможный отбор пациентов с более благоприятным прогнозом в группу ХТ, имеющиеся данные позволяют рассчитывать на улучшение выживаемости и снижение трансфузионной зависимости

при назначении хелаторов железа. Для этого, как следует из уже упоминаемых исследований [18, 24] и работы М. Delforge и соавт. [27], необходимо соблюдение двух принципиальных условий: адекватность дозы и длительность терапии. Учитывая возможные токсические осложнения при приеме деферазирокса, следующее важное условие — клинико-лабораторный мониторинг со своевременной коррекцией дозы.

К наиболее частым осложнениям при назначении деферазирокса (Эксиджад®) относятся желудочно-кишечные расстройства и повышение уровня креатинина [28], которые носят обратимый характер при соблюдении прописанных в инструкции рекомендаций, т. е. при своевременном снижении дозы, прерывании или отмене. Прием Эксиджада за полчаса до ужина и постепенное наращивание дозы под контролем уровня сывороточного ферритина могут предупредить развитие нежелательных явлений [29]. Другой способ улучшения переносимости ХТ и, следовательно, большей вероятности достижения клинического эффекта — перевод больных на прием новой формулы деферазирокса. Речь идет о препарате Джадену®, который выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток, не требует предварительного растворения в жидкости и не содержит лактозу и сульфат натрия. Биодоступность Джадену выше, чем Эксиджада, что требует снижения дозы на 30 %. Например, если больной принимает Эксиджад 30 мг/кг в сутки, то доза Джадену будет соответственно 21 мг/кг в сутки [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хелаторная терапия — важный составляющий элемент алгоритма лечения больных МДС низкого риска с посттрансфузионной перегрузкой железом. Назначение ХТ не должно носить формальный характер только по причине выявления критериев избытка железа в организме. Хелаторы железа обладают свойством модифицировать течение болезни со снижением трансфузионной зависимости и улучшением показателей выживаемости. Условиями клинической эффективности ХТ могут служить тщательный отбор пациентов, своевременная коррекция дозы и длительный прием хелаторов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079–88.
- Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008;83(11):858–61. doi: 10.1002/ajh.21269.
- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7594–603. doi: 10.1200/JCO.2005.01.7038.
- Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(1):104–30. doi: 10.4065/81.1.104.
- Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? *Expert Rev Hematol*. 2013;6(4):397–410. doi: 10.1586/17474086.2013.814456.
- Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve 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. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01726.x.
- List AF, Baer MR, Steensma DP, 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. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1222.
- Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI, et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2010;34(12):1560–5. doi: 10.1016/j.leukres.2010.06.013.
- Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Canizo C, et al. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol*. 2010;89(2):147–54. doi: 10.1007/s00277-009-0794-7.
- Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34(7):864–70. doi: 10.1016/j.leukres.2009.12.004.
- Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2007;31(Suppl 3):S2–6. doi: 10.1016/S0145-2126(07)70459-9.
- Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008;88(1):7–15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5.
- Andrews NC. Closing the iron gate. *N Engl J Med*. 2012;366(4):376–7. doi: 10.1056/NEJMcibr1112780.
- Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109(11):5027–35. doi: 10.1182/blood-2006-09-048868.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986–95. doi: 10.1056/NEJM199912233412607.
- 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. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00842.x.
- Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2018;107(1):55–63. doi: 10.1007/s12185-017-2367-1.
- Lyons R, Marek B, Paley C, et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res*. 2017;56:88–95. doi: 10.1016/j.leukres.2017.01.033.
- Leitch H, Parmar A, Wells R, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol*. 2017;179(1):83–97. doi: 10.1111/bjh.14825.
- Mainous A, Tanner R, Hulihan M, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167(5):720–3. doi: 10.1111/bjh.13053.
- Abraham I, Yami M, Yun S et al. Survival outcomes in iron chelated and non-chelated patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: Review and pooled analysis of observational studies. *Leuk Res*. 2017;57:104–8. doi: 10.1016/j.leukres.2017.03.007.
- Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(9):1364–71. doi: 10.3324/haematol.2011.048546.
- Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood*. 2009;114(26):5251–5. doi: 10.1182/blood-2009-07-234062.
- Zeidan AM, Hendrick F, Friedmann E, et al. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes. *J Comp Eff Res*. 2015;4(4):327–40. doi: 10.2217/ceer.15.20.

- 25.** Improtta S, Villa MR, Volpe A, et al. Transfusion-dependent low-risk myelodysplastic patients receiving deferasirox: Long-term follow-up. *Oncol Lett.* 2013;6(6):1774–8. doi: 10.3892/ol.2013.1617.
- 26.** Breccia M, Voso M, Spiriti M, et al. An increase in hemoglobin, platelets and white blood cells levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. *Ann Hematol.* 2015;94(5):771–7. doi: 10.1007/s00277-015-2341-z.
- 27.** Delforge M, Selleslag D, Beguin Y, et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2014;38(5):557–63. doi: 10.1016/j.leukres.2014.02.003.
- 28.** Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, et al. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2013;37(12):1612–5. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.021.
- 29.** Nolte F, Angelucci E, Breccia M, et al. Updated recommendations on the management of gastrointestinal disturbances during iron chelation therapy with deferasirox in transfusion dependent patients with myelodysplastic syndrome – emphasis on optimized dosing schedules and new formulations. *Leuk Res.* 2015;39(10):1028–33. doi: 10.1016/j.leukres.2015.06.008.
- 30.** Taher AT, Origa R, Perrotta S, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol.* 2017;92(5):420–8. doi: 10.1002/ajh.24668.
- 31.** Джадену® (инструкция по медицинскому применению). Швейцария: Novartis pharma, AG. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/dzhadenu>. Ссылка активна на 30.11.2018.
- [Dzhadenu® (package insert). Switzerland: Novartis pharma, AG. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/dzhadenu>. (accessed 30.11.2018) (In Russ)]

