

Клинический случай острого токсического иматиниб-индуцированного гепатита у пациентки с хронической миелоидной лейкемией

Дягиль И.С.¹, Журавлёва Л.В.², Гамов Д.С.³, Лопина Н.А.⁴, Кузнецов И.В.⁵, Дмитренко И.В.¹

Аннотация. Статья посвящена гепатоцеллюлярным осложнениям химиотерапии, в частности хронической миелоидной лейкемии. В настоящее время достигнуты некоторые успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе с хронической миелоидной лейкемией, что в первую очередь связано с развитием таргетной терапии, а именно с созданием специфических ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба, нилотиниба и дазатиниба и др.). Появление иматиниба кардинально изменило подходы к терапии хронической миелоидной лейкемии, а появление вслед за ним препаратов второй линии (нилотиниба, дазатиниба) увеличили вероятность развития ремиссии в случаях резистентности к терапии иматинибом. Однако наряду с высокой эффективностью эти препараты обладают определенной токсичностью. Приводится клинический случай острого токсического иматиниб-индуцированного гепатита у пациентки с хронической миелоидной лейкемией. Обсуждается мониторинг функции печени на фоне терапии иматинибом и варианты коррекции иматиниб-индуцированной гепатотоксичности.

Ключевые слова: хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, иматиниб, острый токсический гепатит, острая печеночная недостаточность.

Клінічний випадок гострого токсичного іматиніб-індукованого гепатиту у пацієнтки на хронічну мієлоїдну лейкемію

Дягіль І.С.¹, Журавльова Л.В.², Гамов Д.С.³, Лопіна Н.А.⁴, Кузнецов І.В.⁵, Дмитренко І.В.¹

Анотація. Стаття присвячена гепатоцелюлярним ускладненням хіміотерапії, зокрема хронічної мієлоїдної лейкемії. В даний час досягнуті деякі успіхи в лікуванні пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, зокрема хронічною мієлоїдною лейкемією, що в першу чергу пов'язано з розвитком таргетної терапії, а саме зі створенням специфічних інгібіторів тирозинкінази (імаїнібу, нілотинібу і дазатинібу та ін.). Поява імаїнібу кардинально змінила підходи до терапії хронічної мієлоїдної лейкемії, а поява слідом за ним препаратів другої лінії (нілотинібу, дазатинібу) збільшили ймовірність розвитку ремісії у випадках резистентності до

терапії іматинібом. Однак поряд з високою ефективністю ці препарати мають певну токсичність. Наводиться клінічний випадок гострого токсичного іматиніб-індукованого гепатиту у пацієнтки з хронічною мієлоїдною лейкемією. Обговорюється моніторинг функції печінки на тлі терапії іматинібом і варіанти корекції іматиніб-індукованої гепатотоксичності.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, іматиніб, гострий токсичний гепатит, гостра печінкова недостатність.

Clinical case of acute toxic imatinib-induced hepatitis in a patient with chronic myeloid leukemia

Dyagil I.S.¹, Zhuravlyova L.V.², Namov D.S.³, Lopina N.A.⁴, Kuznetsov I.V.⁵, Dmitrenko I.V.¹

Abstract. The article devoted to hepatocellular complications of chemotherapy of chronic myeloid leukemia. Currently some progress has been achieved in the treatment of patients with oncohematological diseases, in particular chronic myeloid leukemia, which is primarily associated with the development of targeted therapy, namely the creation of specific inhibitors of tyrosine kinase (imatinib, nilotinib and dasatinib, etc.). The appearance of imatinib has radically changed the approaches to the therapy of chronic myeloid leukemia, and the emergence of second-line drugs (nilotinib, dasatinib) increased the remission frequency in cases of resistance to imatinib therapy. However, along with high efficiency, these drugs have a certain toxicity. The article describes liver damage induced by tyrosine kinase inhibitor imatinib. The clinical case of acute toxic imatinib-induced hepatitis described in the article. The monitoring of liver function against imatinib therapy and the options for correcting imatinib-induced hepatotoxicity are discussed.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, acute toxic hepatitis, acute liver failure.

Хронический миелолейкоз

Больные хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) составляют 15-20% всех больных лейкозами. В среднем заболеваемость ХМЛ составляет 1-2 человека на 100 000 населения. Соотношение заболевших мужчин и женщин 3:2. Медиана возраста больных – 45-55 лет [17]. В Украине официально зарегистрировано около 3000 больных ХМЛ. Частота ХМЛ практически одинакова в регионах с разными экологическими условиями [5].

ХМЛ – неопластическое заболевание, вызванное злокачественной трансформацией стволовых клеток – предшественников миелогемопоэза, характеризующееся пролиферацией миелоидных элементов на различных стадиях их развития [17]. Так как мутации подвергается клетка – предшественница миелопоэза, поражаются гранулоцитарный, тромбоцитарный и

эритроцитарный ростки. В крови появляется много незрелых лейкоцитов, не способных справиться со своими функциями.

Для ХМЛ впервые была показана связь злокачественного заболевания с конкретной генетической аномалией. В случае ХМЛ такой характерной аномалией является хромосомная транслокация, которая проявляется присутствием в кариотипе так называемой филадельфийской хромосомы[17]. Филадельфийская хромосома определяется у 95% пациентов с ХМЛ (Ph-положительная ХМЛ). При этой транслокации, участки 9-й и 22-й хромосом меняются местами. В результате, фрагмент гена *BCR* на хромосоме 22 и ген *ABL* на хромосоме 9 образуют единую рамку считывания. Реципрокная транслокация $t(9;22)(q34;q11)$ приводит к образованию химерного гена *BCR-ABL*. Продуктами этого химерного гена являются белки с молекулярной массой 210 кДа (p210) или, реже, 185 кДа (p185). Так как в норме белок ABL содержит тирозинкиназный домен, продукт мутантного гена также является тирозинкиназой (Рис.1.) [17,28].

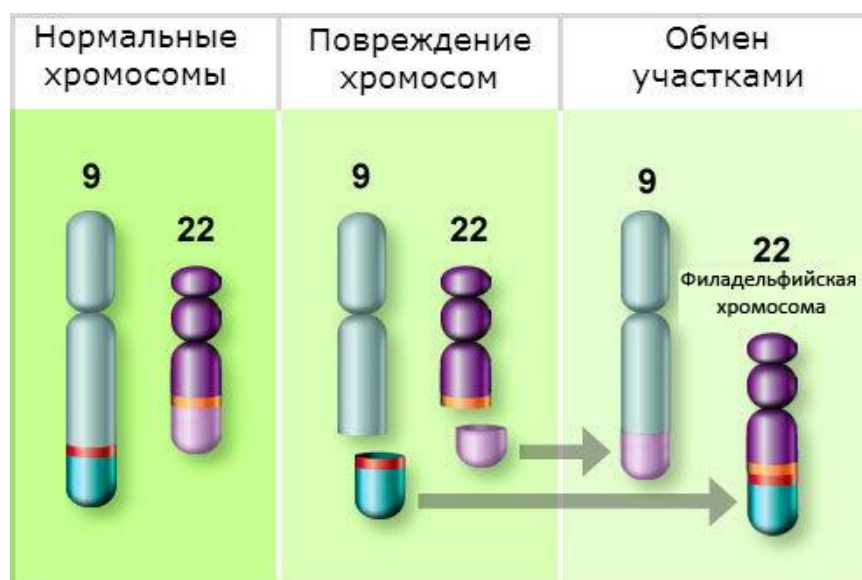


Рис.1. Транслокация генов, образование филадельфийской хромосомы.

Белок BCR-ABL взаимодействует с одной из субъединиц клеточного рецептора к интерлейкину 3. Транскрипция гена *BCR-ABL* происходит непрерывно и не нуждается в активации другими белками. BCR-ABL активирует сигнальный каскад, контролирующий клеточный цикл, ускоряя деление клеток. Более того, белок BCR-ABL подавляет репарацию ДНК, вызывая неустойчивость генома и делая клетку более восприимчивой к дальнейшим генетическим аномалиям. Активность BCR-ABL – патофизиологическая причина хронического миелолейкоза. По мере изучения природы белка BCR-ABL и его тирозинкиназной активности, была разработана таргетная (целевая) терапия, позволяющая специфически ингибировать эту активность. Диагноз хронического миелолейкоза устанавливается только после проведения

цитогенетического и/или молекулярно-генетического исследования при обнаружении типичной транслокации t(9;22) и химерного гена *BCR-ABL* [28].

В настоящее время основным способом лечения ХМЛ является таргетная (целевая) терапия ингибиторами тирозинкиназ, такими как иматиниб, нилотиниб, дазатиниб и другие, значительно улучшившая показатели выживаемости пациентов с ХМЛ. Ингибиторы тирозинкиназ могут способствовать полной ремиссии ХМЛ, что подтверждает ведущую роль белка *BCR-ABL* в развитии заболевания [1,8,11].

Ингибиторы тирозинкиназы

Ингибиторы тирозинкиназы (TKIs, ИТК) – препараты нового класса, которые блокируют действие мутантной тирозинкиназы - продукта химерного гена *BCR-ABL*, обладающего доказанной онкогенной активностью при ХМЛ. Такой специфический подход к лечению ХМЛ называют целенаправленной (таргетной) молекулярной терапией, поскольку соответствующий препарат предназначен для блокирования действия конкретного белка, который является основной причиной лейкозной трансформации клеток (Рис.2.) [8,11].

Появление иматиниба в 2001 году кардинально изменило подходы к терапии ХМЛ. Однако, с течением времени в некоторых случаях у больных вырабатывается резистентность к иматинибу, которая опосредована мутациями в различных положениях каталитического домена *BCR-ABL* [1].

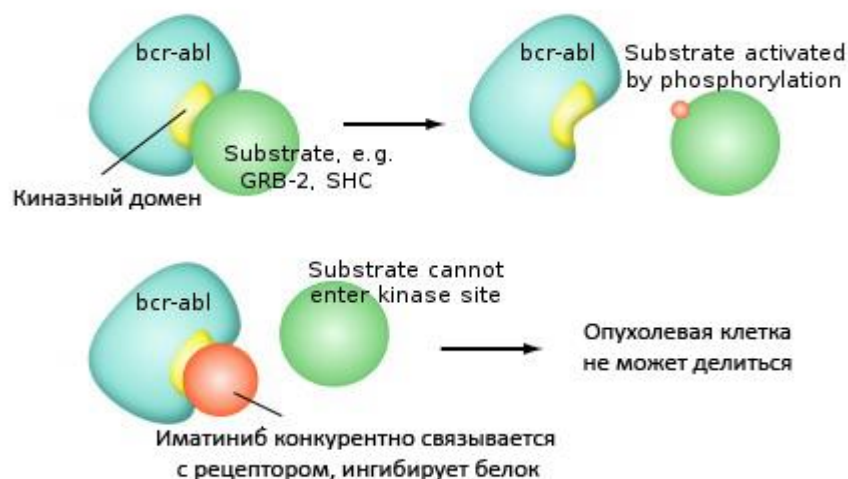


Рис.1. Механизм действия ингибитора тирозинкиназы иматиниба.

Введение в клиническую онкологию ингибиторов тирозинкиназы трансформировало лечение некоторых форм рака. 31 марта 2013 г. 18 таких лекарственных средств были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), 15 из них также были приняты Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), а

многие другие находятся в стадии разработки или пересмотра нормативных документов [27]. Однако, было установлено, что их применение связано с серьезным токсическим воздействием на ряд жизненно важных органов, включая печень. Гепатотоксичность, вызванная лекарственными средствами, привела к уходу с рынка многих широко используемых лекарств. Сообщается, что большинство ИТК, одобренных на сегодняшний день, вызывают повреждение печени. Пять из них (лапатиниб, пазопаниб, понатиниб, регорафениб и сунитиниб) являются достаточно гепатотоксичными [27]. Начало индуцированной ИТК гепатотоксичности обычно происходит в первые 2 месяца после начала лечения, но может быть отсрочено и обычно обратимо [30]. Разработка и внедрение в клиническую практику лечения ХМЛ таргетных противоопухолевых препаратов поставило ряд новых проблем перед современной медициной, в частности исследование их побочных эффектов не только во время терапии, но и в отдаленный период наблюдения после нее.

Фатальная гепатотоксичность, индуцированная ИТК достаточно редко встречается по сравнению с гепатотоксическими препаратами других классов, но может приводить к долгосрочным последствиям, таким как цирроз печени. У всех пациентов необходимо тщательно мониторировать функцию печени и перед началом терапии в каждом конкретном случае оценивать индивидуальное соотношение риск/польза. Риск, как правило, управляем корректировкой дозы или переходом на другой альтернативный ИТК. Подтверждение индуцированной ИТК гепатотоксичности может представлять трудности в дифференциальной диагностике при наличии печеночных метастазов и потенциальных взаимодействий лекарственных средств. Опыт применения таких препаратов как иматиниб, лапатиниб и сорафениб, предполагает, что гепатотоксическая безопасность всех ИТК требует тщательного мониторинга [27].

Первым препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназы, разрешенным к клиническому применению, стал иматиниб. Уже в первых исследованиях была подтверждена высокая эффективность терапии иматинибом ХМЛ в хронической фазе, а также возможность применения минимальной терапевтической дозы препарата (400 мг) на протяжении неопределенно длительного времени у пациентов с оптимальным ответом на лечение. А у больных с субоптимальным ответом на терапию иматинибом лечение может проводиться в более высоких дозах [30]. Во второй фазе исследования Talpaz M. и соавт., в котором принимало участие 235 пациентов с ХМЛ в фазе акцелерации, в котором сравнивалось применение 400 и 600 мг иматиниба, была показана большая дозозависимая эффективность 600 мг препарата в сутки по сравнению с 400 мг/сутки, что проявлялось в большей частоте развития цитогенетического ответа и его длительности, в большей выживаемости таких

пациентов при сопоставимой переносимости без клинически значимого увеличения токсичности [28].

Иматиниб является золотым стандартом первой линии терапии Ph-положительной ХМЛ во всём мире. В отношении ХМЛ выделяют три группы критериев эффективности лечения: клинико-гематологические, цитогенетические и молекулярные. Иматиниб способен обеспечить ремиссию на всех трёх уровнях.

Критериями эффективности терапии ХМЛ являются:

- полный гематологический ответ, характеризующийся нормализацией размеров печени, селезенки и клинического анализа крови;
- полный цитогенетический ответ – отсутствие в костном мозге Ph⁺ метафаз клеток с признаками транслокации (9;22);
- большой молекулярный ответ – уровень *BCR-ABL* транскрипта $\leq 0,1\%$.

Ингибиторы тирозинкиназы необходимо принимать регулярно и пожизненно, даже при достижении пациентом глубокой молекулярной ремиссии [11].

Однако после активного внедрения иматиниба в клиническую практику наряду с высокой эффективностью препарата стало известно о его побочных действиях, ухудшающих не только качество жизни пациентов, а в некоторых случаях являющихся фатальными. Сообщения о токсичности ИТК дали начало активному изучению побочных эффектов препаратов этой группы, как во время лечения, так и в отдаленный период наблюдения.

Побочные реакции данного вида терапии разнообразны и могут наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой (изменение АД, мио- и перикардиты, нарушения со стороны проводящей системы сердца, кардиомиопатии, левожелудочковая сердечная недостаточность), дыхательной (инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит), мочевыделительной систем (протеинурия, почечная недостаточность), ЖКТ (диарея, перфорация кишечника), печени (острый и хронические токсические гепатиты), ЦНС (лейкоэнцефалопатия), эндокринной системы (гипопаратиреоз), костного мозга, кожи [8,11].

DeLeve L.D. и соавт. в своем 3-ем издании книги, посвященной лекарственно-индуцированному поражению печени, описывают гепатотоксичность препаратов для химиотерапии, в частности обсуждают взаимодействие иматиниба с системой цитохрома CYP 3A4, отмечают повышение уровня АЛТ более 5 норм среди 1-3% пациентов в случае монотерапии иматинибом и среди 53% среди тех, кто получает иматиниб в комбинации с другими препаратами. Также описывают 5 сообщений тяжёлого повреждения печени и один случай острой печёночной недостаточности [14].

Токсичность таргетных препаратов объясняется тем, что они, по всей видимости, обладают не полной селективностью и воздействуют не только на тирозинкиназы,

регулирующие процессы жизнедеятельности опухолевых клеток, но и на тирозинкиназы здоровых клеток [1,8,11]. Таким образом, токсический спектр таргетной терапии определяется не только дозой препарата, длительностью его применения и фармакокинетическими характеристиками, но и недостаточной опухоль-специфичностью. В связи с этим раннее, своевременное выявление осложнений таргетной терапии ХМЛ и адекватное их лечение имеют огромное значение, оказывая влияние на прогноз основного заболевания.

Проблема поражения печени при терапии онкологических заболеваний настолько актуальна, что во многих национальных рекомендациях по лечению заболеваний печени имеются разделы, посвященные этой патологии [20,23].

Поражения печени при химиотерапии

Лекарственные поражения печени, или гепатотоксичность, – патологические процессы, которые развиваются в печени при применении лекарственных агентов в терапевтических дозах. Химиотерапия (ХТ) – основной вид терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Одним из самых серьезных осложнений этого вида терапии является токсические гепатиты. Поэтому до начала ХТ больной нуждается в тщательной оценке функции печени. Также решающее значение для принятия решения о выборе ХТ имеет выявление причины нарушений функции печени, которое может быть связано как с терапией, так и с прогрессированием заболевания. Кроме того, не все нарушения функции печени обусловлены онкологическим процессом или его лечением, следует помнить и о возможности таких нарушений при вирусных гепатитах.

Морфологические изменения при токсических поражениях печени могут проявляться некрозом, стеатозом, фиброзом, холестазом и повреждением сосудов [3,4,18]. Гепатотоксичность во время ХТ не всегда вызвана действием противоопухолевых препаратов. Необходимо также рассматривать возможность токсического воздействия антибиотиков, анальгетиков, противорвотных средств или других лекарств, а также что особенно важно межлекарственные взаимодействия, а также имеющиеся ранее хронические заболевания печени, локализация опухоли, иммуносупрессию, вирусные гепатиты и другие инфекции, а также ожирение или недостаточность питания. Поэтому в некоторых случаях достаточно трудно четко установить причины токсического гепатита на фоне проведения ХТ [2,3,4,20,23].

Медикаментозные поражения печени составляют около 10-28% всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов. Согласно данным клиники Мейо (США), около 40% случаев гепатитов у пациентов в возрасте старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печёночной недостаточности обусловлены медикаментозной гепатотоксичностью. В европейских странах и США острые гепатотоксичные реакции на

лекарственные средства являются основной причиной трансплантации печени. Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям токсические поражения печени, вызванные применением лекарственных средств, в среднем составляют 4,2-5,3% всех сообщенных побочных реакций [3,4].

В 1989–1990 г. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences) были предложены критерии для диагностики повреждения печени лекарственной этиологии, которые не нуждаются ни в проведении морфологического, ни специального инструментального исследования:

- **Гепатоцеллюлярный тип повреждения печени** (печёночный цитолиз) – повышение АЛТ > 2 х верхних границ нормы (ВГН) либо повышение АЛТ > 2 х ВГН сочетается с повышением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5. При вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к ВГН величины. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2/3 случаях.

- **Холестатический тип повреждения печени** – изолированное увеличение ЩФ > 2 х ВГН либо АЛТ/ЩФ < 2 .

- **Смешанный тип повреждения печени** – повышение АЛТ (АЛТ > 2 х ВГН) и ЩФ, причем соотношение АЛТ/ЩФ > 2 , но < 5 .

Эти критерии остаются неизменными и широко используются в практике врача при первичной диагностике гепатотоксичности [2,20,22] (Табл.1.):

Таблица 1. Критерии диагностики поражения печени медикаментозной этиологии

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип	≥ 2 ВГН	ВГН	≥ 5
Холестатический тип	Нормальные показатели	≥ 2 ВГН	≤ 2
Смешанный тип	≥ 2 ВГН	≥ 2 ВГН	2–5

Кроме того, гепатотоксичность может проявляться в:

- **Острое повреждение печени** – изменения печеночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца.

- **Хроническое повреждение печени** (диагностика требует морфологической верификации) – изменения печеночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца.

- **«Изменение уровня печеночных тестов»** – этим термином определяют изолированное повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина даже более чем вдвое от ВГН либо сочетанное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина, при котором уровень АЛТ < 2 ВГН.

Оценка степени повреждения печени может быть проведена с помощью критериев общей токсичности, разработанного Национальным институтом изучения рака США (US National Cancer Institute) версия 5.0 (Табл.2.) [2,20,22]. Также необходимо проведение ультразвукового исследования брюшной полости или компьютерной томографии для оценки состояния желчевыводящих путей, сосудов, оценки паренхимы печени и локализации опухоли.

Таблица 2. Оценка степени гепатотоксичности согласно рекомендациям Национального института рака США - NCCN CTC v 5.0

Показатель	Степень				
	0	I	II	III	IV
ЩФ	Норма	>2,5 × ВГН	>2,5–5,0 × ВГН	>5,0–20,0 × ВГН	>20,0 × ВГН
Билирубин	Норма	1,0–1,5 × ВГН	>1,5–3,0 × ВГН	>3,0–10,0 × ВГН	>10,0 × ВГН
ГГТ (γ-глутамин-трансфераза)	Норма	>2,5 × ВГН	>2,5–5,0 × ВГН	>5,0–20,0 × ВГН	>20,0 × ВГН
АЛТ	Норма	>2,5 × ВГН	>2,5–5,0 × ВГН	>5,0–20,0 × ВГН	>20,0 × ВГН
АСТ	Норма	>2,5 × ВГН	>2,5–5,0 × ВГН	>5,0–20,0 × ВГН	>20,0 × ВГН
Гипоальбуминемия, г/дл	Норма	<3,0 НГН	3,0–2,0	<2,0	–
МНО	Норма	>1-1,5	>1,5-2,0	>2,0	–
Печёночная дисфункция/недостаточность (клиническая)	Норма	–	–	Тремор	Энцефалопатия или кома
Состояние портальной вены	Норма	–	Снижение кровообращения в портальной вене	Реверсивный/ретроградный поток в портальной вене	–

ВГН – верхняя граница нормы, НГН – нижняя граница нормы; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотансфераза.

Лекарственный препарат может иметь прямую и опосредованную гепатотоксичность, а также способствовать развитию индивидуальной непереносимости. Под прямой гепатотоксичностью понимают токсичность самого вещества, под опосредованной - его метаболитов. Идиосинкразия (индивидуальная непереносимость) может развиваться по иммунологическим или метаболическим механизмам. В первом случае ее обуславливают иммуноопосредованные реакции на препарат, во втором - образование высокотоксичных метаболитов в процессе биотрансформации лекарственного препарата.

К факторам риска лекарственного повреждения печени относят [3,4,20,22]:

1. Токсический потенциал лекарства:

- реактивные метаболиты;
- митохондриальные эффекты;
- истощение детоксицирующих молекул (глутатиона) и т.д.;
- особенности межлекарственных взаимодействий лекарственных препаратов.

2. Генетические факторы:

- метаболизм лекарств;
- детоксикация;
- транспорт и т.д.

3. Состояние организма:

- исходное состояние функции печени (хронические заболевания печени в анамнезе);
- возраст (у детей часто передозировка, у лиц пожилого возраста замедляется метаболизм и выведение препарата из организма);
- пол (у женщин гепатотоксичность проявляется чаще, чем у мужчин);
- количество принимаемых лекарств;
- заболевания полых органов желудочно-кишечного тракта (лекарственные гепатиты чаще развиваются при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта);
- фоновые системные заболевания.

Мишенью токсического воздействия лекарственного средства могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). Токсические поражения печени могут включать повреждения паренхимы в виде функциональных нарушений (повышения уровня ферментов, гипербилирубинемии), приводящие в результате к некрозу или апоптозу. К другим гепатотоксическим последствиям приёма лекарственных препаратов относятся: формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита; холестаз, гранулематозные

изменения; изменения сосудистой системы печени (расширение синусоидальных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени, узелковая регенераторная гиперплазия, синдром Бадда - Киари), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемангиосаркома и др.). Клинико-морфологическая классификация лекарственных токсических поражений печени включает такие варианты нарушений: острый и хронический гепатит, реакции гиперчувствительности, некроз гепатоцитов III зоны, некроз гепатоцитов I зоны, митохондриальные цитопатии, фиброз, поражение сосудов, канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый холестаза, желчный сладж, склерозирующий холангит, опухоли печени.

Морфологическая неоднородность токсических поражений печени и преимущественная локализация некрозов обусловлена метаболическим зонированием. Относительно метаболической активности гепатоциты не однородны. Их зонирование по принципу различия метаболических функций обуславливает селективную чувствительность гепатоцитов к различным повреждающим агентам. Так, в клетках I зоны содержится больше митохондрий, интенсивнее проходят окислительные процессы, глюконеогенез, синтез холестерина, мочевины и желчных кислот. В гепатоцитах III зоны более выражены гликолиз, липогенез, цитохром P450-зависимое гидроксирование, глюкуронизация ксенобиотиков. Некроз гепатоцитов I зоны может быть обусловлен токсическим действием препаратов железа и фосфорорганических соединений. К веществам, применение которых потенциально приводит к развитию некроза гепатоцитов III зоны, относятся: четыреххлористый углерод, толуол, треххлористый этилен, грибы рода *Amanita*, парацетамол, салицилаты, кокаин. Митохондриальные цитопатии часто ассоциируются с приёмом антибиотиков тетрациклинового ряда (доксциклин, хлортетрациклин, метациклин), аналогов нуклеозидов, применяемые для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин). Явления холестаза могут быть вызваны статинами при длительном их применении [3,4].

Токсичность препарата может проявляться выборочным поражением сосудов печени, которое характеризуется тромбозами эфферентных печеночных венул, центрлобулярными некрозами, нарушением оттока крови, развитием цирроза и печеночной недостаточности. Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих феноменом «первого прохождения» через печень. Вследствие как прямого токсического действия лекарственных средств, так и идиосинкратических реакций возникает гепатоцеллюлярный некроз.

Острый токсический гепатит клинически характеризуется острым началом с фебрильной лихорадкой, ознобом, полиморфными высыпаниями на коже, зудом, болью в

суставах, анорексией и тошнотой. В более поздний период усиливается желтушность кожи и слизистых оболочек, отмечается потемнение мочи, отмечается увеличение размеров печени и ее болезненность. Часто поражаются другие органы и системы, в частности почки, что выражается разного рода нарушениями их функции вплоть до развития острой почечной недостаточности [3,4].

Для хронического токсического гепатита характерны постепенное развитие заболевания, начало с жалоб на диспепсические расстройства, быстрое присоединение болевого синдрома без признаков холецистита, наличие дискинезии билиарного тракта, умеренное увеличение печени, нарушение функциональной полноценности печеночных клеток. В выявлении этих нарушений решающую роль играют биохимические методы исследования, в частности энзимологические тесты. Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что наиболее ранним признаком действия токсических веществ на печень является повышение активности печёночных ферментов. Активность этих ферментов в начальных стадиях токсических гепатитов небольшая, однако, при более тяжёлых формах активность их в сыворотке крови повышается значительно. Изменения пигментного обмена имеют слабовыраженный характер и редко при начальных хронических формах приводят к клинически выраженной желтухе [3,4].

Установление диагноза токсического гепатита предусматривает исключение любой другой этиологической причины, способной вызвать поражение печени (алкоголь, вирусы, аутоиммунные, холестатические, метаболические заболевания и гемодинамические расстройства). Диагностика токсического гепатита в большинстве случаев является сложной, особенно у пациентов, имеющих диффузное поражение печени. При установлении диагноза токсического гепатита необходимо проводить тщательную оценку [2,3,4,20,23]:

1. Сбор анамнеза заболевания: тщательный сбор информации о принимаемых лекарственных препаратах, включая дозировку и длительность приема; возможное использование этих препаратов пациентом в прошлом.
2. Оценка временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих токсический гепатит, с приёмом лекарственного препарата.
3. Оценка динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих токсический гепатит, с отменой лекарственного препарата.
4. Исключение других возможных причин повреждения печени (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическая желтуха и другие патологические состояния).
5. Тщательная оценка состояния больного после повторного приема препарата.

6. Оценка морфологического исследования печеночного биоптата - имеет ограниченное значение для дифференциальной диагностики токсического гепатита, так как существует широкий спектр гистологических изменений, возникающих под воздействием лекарств, сходных с повреждением печени другой этиологии.

Критерии оценки медикаментозного поражения печени (Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001) [20,23]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции: возможно - 5-90 дней; сомнительный - ≥ 90 дней.
2. Исключение альтернативной причины токсического гепатита путем тщательного обследования.
3. Течение реакции после отмены препарата: «возможен токсический гепатит» - снижение уровня печеночных ферментов на 50% от исходного в течение 8 дней; «сомнительный токсический гепатит» - снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней - для гепатоцеллюлярного и 180 дней - для холестатического поражения печени.
4. Положительный ответ на повторное введение препарата - повышение уровня ферментов в ≥ 2 раз.

Диагноз токсического гепатита должен основываться на данных тщательно собранного анамнеза, результатах клинического, лабораторного и (при необходимости) инструментального и морфологического исследований, однако наибольшее значение имеет положительная динамика клинических симптомов после отмены лекарственного препарата.

Клинический случай

Пациентка К., 56 лет, считает себя больной с весны 2016 года, когда стала терять вес, появились выраженная общая слабость, повышенная утомляемость, боли в грудной клетке, чувство дискомфорта в области сердца. В июне 2016 года обратилась на консультацию к кардиологу, обследована (ЭКГ, ХМ-ЭКГ, Эхо-КС), кардиологической патологии выявлено не было, обращала на себя внимание выраженная стерналгия. В клиническом анализе крови были диагностированы миелопролиферативные изменения. Установлен диагноз: хроническая миелоидная лейкемия, ранняя хроническая фаза, группа промежуточного риска (Sokal score 1,14; Hasford score 1286).

Диагноз установлен на основании клинической картины и данных общего анализа крови. На момент установления диагноза в гемограмме: содержание лейкоцитов $374,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $2,66 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина 88 г/л, тромбоцитов $227 \times 10^9/\text{л}$, при микроскопическом

подсчёте лейкоцитарной формулы: бласты – 2%, промиелоциты – 2 %, миелоциты – 67%, метамиелоциты – 4%, палочкоядерные нейтрофилы – 13%, сегментоядерные нейтрофилы – 7%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 1%, моноциты – 2%, нормобласты – 2 на 100 лейкоцитов. По данным ультразвукового исследования отмечалась спленомегалия 21,0×10,5 см. Тогда же была консультирована гематологом, назначена терапия гидроксимочевинной в целях циторедукции и аллопуринолом, на фоне чего отмечено улучшение самочувствия, нормализация уровня лейкоцитов, исчезновение миелоцитарного сдвига. Диагноз хронической миелоидной лейкемии Ph-позитивной подтверждён данными цитогенетического исследования культуры клеток костного мозга: 46,XX,t(9;22)(q34;q11), Ph'-хромосома (транслокация t(9;22)) выявлена в 100 % метафазных пластинок (23.07.2016). При определении молекулярно-генетических маркеров опухолевых клонов в клетках костного мозга и периферической крови методом RT-PCR выявлена экспрессия химерного гена *BCR/ABL* p210, транскрипт b3a2. Назначена химиотерапия иматинибом в дозировке 400 мг в сутки. Через 3 месяца терапии иматинибом была выявлена недостаточная редукция уровня экспрессии химерного гена *BCR/ABL* p210 в клетках периферической крови (17,241%), что свидетельствовало об отсутствии частичного цитогенетического ответа согласно критериям LeukemiaNet (2013). Дозировка иматиниба повышена с 400 мг до 600 мг в сутки, что сопровождалось появлением тошноты. Через 3 дня после повышения дозировки препарата при скрининговом биохимическом анализе крови выявлено повышение сывороточных трансаминаз: АлАТ – 1155 ед/л, АсАТ – 581 ед/л; в клиническом анализе крови: эритроциты – $3,46 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 58,9%, лимфоциты – 27,9%, моноциты – 12,0%, эозинофилы – 1,0%, базофилы – 0,2% (полный гематологический ответ). Консультировалась амбулаторно у гематолога, гастроэнтеролога. Химиотерапия приостановлена, назначены гепатопротекторы. Через 2 недели курса гепатопротекторной, дезинтоксикационной терапии стали нарастать явления холестаза, появилась желтушность кожных покровов, синдром цитолиза сохранялся. Скрининговые анализы на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, antiHCV) отрицательные. Проводились УЗИ ОБП, КТ ОБП (выявлены гепатомегалия, изменения печени характерные для гепатита), была консультирована хирургом, механические причины обструкции исключены. Была осмотрена инфекционистом, назначено дообследование, в результате которого установлено: анализы сыворотки крови на антитела к вирусному гепатиту С - ИФА-анти-HCV-core, ИФА-анти-HCV-NS3, ИФА-анти-HCV-NS4, ИФА-анти-HCV-NS5 отрицательные, антитела к вирусному гепатиту А -анти-HAV IgM – отрицательные, антитела к вирусному гепатиту В - HBsAg– отрицательные, вирус гепатита В методом ПЦР - ДНК HBV качественно – отрицательный, вирус гепатита С методом ПЦР - РНК HCV качественно – отрицательный, получены отрицательные маркеры при обследовании на цитомегаловирусную

инфекцию, герпес вирусы, вирус Эпштейн-Барра. Острые вирусные гепатиты, реактивация хронических гепатитов исключены. Также выявлены отрицательные маркеры аутоиммунного гепатита - ANA (антиядерные антитела), ASMA (антитела к гладкой мускулатуре), AMA (антимитохондриальные антитела).

Усиливалась желтушность кожных покровов, появились тошнота и рвота. Для продолжения лечения обратилась в ОКБ, госпитализирована с целью уточнения диагноза, коррекции терапии, где на основании проведенного лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: острый токсический (медикаментозный, иматиниб-индуцированный) гепатит с холестатическим, цитолитическим синдромами. Хроническая миелоидная лейкемия, Ph-позитивная, ранняя хроническая фаза. Назначена гормонотерапия преднизолоном 40 мг в сутки в/в струйно, а также дезинтоксикационная терапия с применением растворов орнитина, аргинина, для коррекции электролитных расстройств – раствор Рингера, калия хлорид, для профилактики стероидной гастропатии – пантопразол 40 мг/сутки инъекционно, а также пероральная терапия препаратами урсодезоксихолиевой кислоты, ферментами поджелудочной железы, силимаринном, для коррекции гипоальбуминемии, профилактики коагулопатии – были проведены инфузия плазмы крови однократно и альбумина двукратно до нормализации показателей белкового состава крови. На фоне проводимой терапии отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, уменьшение желтушности кожных покровов, исчезновение в моче билирубина. После снижения показателей цитолиза добавлена гепатопротекторная терапия препаратами адеметионина 800 мг/сутки инъекционно, затем таблетировано на фоне продолжающейся гормонотерапии. Через 30 дней инъекционной гормонотерапии преднизолоном 40 мг/сутки при достижении уровня АсАТ – 32,9 ед/л, АлАТ – 66,2 ед/л начата редукция дозы преднизолона по схеме с переходом на таблетированный приём препарата. Также назначена дополнительно к терапии гидроксимочевина 2 капсулы 2 раза в день с учётом появления в клиническом анализе крови лейкоцитоза $13,2 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечена нормализация печёночных ферментов и маркеров холестаза, отменена сопутствующая терапия. Через 3,5 месяца после начала развития острого токсического гепатита была возобновлена химиотерапия препаратом ИТК 2-ой линии нилотинибом в дозировке 200 мг 2 раза в день. Осуществляется дальнейшее наблюдение за функцией печени и клиническим анализом крови (Табл.3.).

Таблица 3. Динамика показателей функции печени, проводимые мероприятия

	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	Общ.Бил, мкмоль/л	Своб, мкмол ь/л	Связ, мкмол ь/л	Об.бе лок г/л	ЩФ , ед/л	Тимоловая проба	ЛДГ ед/л	ГГТП ед/л	Мероприятия
0 день	581	1155	34	14,5	19,5	57,9	183			157	Отмена иматиниба
4 день	548,9	884,4	54,7	26,3	28,4	55,8	212, 7	1,1		212,4	Дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы
16 день	978,6	692,2	183,3	65,5	117,8		210	1,4		253,6	Выраженная желтуха
20 день	975,5	686,0	302,3	101	201,3	51,6	173	1,8		195,1	Появление рвоты, энцефалопатии
27 день	563,1	538,7	400,2	127,9	272,3		155, 9	1,2	602,4	126,6	Начало введения преднизолона 40 мг в/в стр 18.01.17., продолжение сопутствующей терапии
30 день (1 месяц)	258,3	449,1	303,6	86,2	217,4	52,6					Инфузия альбумина, плазмы
33 день	183,6	310,2	141,6	38,1	103,5	54,4	144, 4	2,7	405,6	178,7	
36 день	137,4	282,7	114,6	34,2	80,3	58,6	127, 7	3,0		241,1	
40 день	96,9	209,8	85,8	28,2	57,6	55,2	105, 6	2,00	353,7	308,4	
44 день	55,7	164,4	76,8	29,6	47,2	57,3	105, 9	1,1	405,2	109,2	
49 день	43,8	126,9	53	19,9	33,1	58,1	105, 6	2,2	419,8	85,6	
54 день	39,4	111,1	31,7	18,7	23	62					
61 день (2 месяц)	32,9	66,2	27,7	12,7	15,00	66,6					Начало редукции дозы преднизолона с 30 дня по схеме; Начало приёма гидроксимочевины 2 капс. с учётом появления лейкоцитоза 13,2x10 ⁹ /л

69 день	23,9	63,0	22,9	12,8	10,1	53,4	105,6	2,2	419,8	85,6	
76 день	26,3	54,2	26,7	17,4	9,3	66,6	95,8	1,8	476,9	58,5	
90 день (3 месяц)	22,5	40,3	19,2	13,1	6,1	65,7	105,1	1,3	389,0	38,8	Отмена сопутствующей терапии
99 день	25	39,3	30,5	22,0	8,5	58	107,4	1,1	361,2	55,7	
104 день	20,4	33,2	13,2	10,9	2,3	67	109,00	1,4	367,2	52,4	Начало терапии второй линии - нилотиниб 200 мг 2 раза в день
115 день	21,2	27,8	28,1	21,6	6,5	67	110,5		403,2	50,1	

Обсуждение

Как правило, терапия иматинибом связана с транзиторным повышением уровня аминотрансфераз сыворотки и редкими случаями клинически значимого острого повреждения печени, которое может быть тяжелым и привести к летальным исходам.

Терапия иматинибом может быть связана с тремя формами острого повреждения печени [6]:

- транзиторным и обычно бессимптомными повышением в сыворотке крови ферментов печени во время лечения;
- клинически значимого острого повреждения печени с развитием острого гепатита, острой печёночной недостаточности;
- реактивацией хронического гепатита В.

Повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке является типичным при терапии иматинибом, однако повышение уровня АЛТ выше 5-кратного ВГН встречаются только у 2-4% пациентов, получавших лечение в течение 2-6 месяцев и более. Кроме того, повреждение печени может сопровождаться незначительным повышением в сыворотке уровня билирубина. Эти аномалии обычно незначительно выражены, транзиторные, бессимптомные и проходят, несмотря на продолжающуюся терапию. Тем не менее на некоторое время может потребоваться корректировка дозы препарата или временное прекращение его приёма с повторным возобновлением применения в более низкой дозе, что рекомендуется, если уровни сывороточных трансаминаз заметно повышены (АЛТ или АСТ устойчиво в 5 и более раз выше ВГН или уровень билирубина в 3 и более раза выше ВГН). В тоже время в настоящее время описаны клинические случаи, в которых приём иматиниба был связан с редким клинически выраженным острым повреждением печени с желтухой. Время начала заболевания варьировало от 6 дней до нескольких лет после начала лечения иматинибом, однако чаще всего острое токсическое повреждение печени развивалось при приёме препарата от 2 до 6 месяцев. Характер повреждения печени и связанные с ним повышения уровней сывороточных ферментов, как правило, гепатоцеллюлярный, хотя сообщалось и о холестатических, и о смешанных формах гепатита. Кроме того описаны случаи острой печёночной недостаточности и смерти на фоне терапии иматинибом, а также тяжёлый гепатит, приводящий к циррозу печени. Также сообщалось о случаях хронического гепатита при длительном приёме иматиниба.

Ещё в первые 10 лет применения иматиниба было зарегистрировано более десяти случаев клинически выраженного острого повреждения печени, вызванного иматинибом, и, по меньшей мере, 6 случаев острой печёночной недостаточности, что привело к смерти или необходимости экстренной трансплантации печени.

Тяжёлая гепатотоксичность иматиниба была отмечена в клинических испытаниях, что подразумевает повышение уровня трансаминаз 3 степени (повышение сывороточных трансаминаз в 5-20 раз больше ВГН) или 4 степени (повышение сывороточных трансаминаз более 20 раз ВГН) у 1% -5,1% пациентов, а также повышение уровня билирубина 3-й степени (повышение в 3-10 раз больше ВГН) или 4 степени (повышение в 10 раз и более ВГН) у 0,4% - 3,5% пациентов. Гепатотоксичность обычно устраняется при снижении дозы иматиниба или ее прекращении. Тем не менее, прекращение терапии иматинибом потребовалось у 0,5% пациентов ввиду развития гепатотоксичности [10,28]. Сообщалось о нескольких смертельных случаях от печёночной недостаточности: при лечении ХМЛ (один в клинических испытаниях второй фазы, два зарегистрировано на фоне совместного с иматинибом применения парацетамола [10,26,28], еще один во время регулярного лечения [12] и один - при лечении полицитемии [19].

Около 13% случаев острой печёночной недостаточности в США обусловлены применением лекарственных препаратов. В проспективном исследовании, проведенном в США, в котором изучали лекарственно-опосредованные поражения печени Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) было показано, что среди 300 случаев лекарственно-индуцированного поражения печени с 2003г. по 2008 г. один случай приходился на иматиниб [9]. В другом исследовании в США, в котором изучалось 1198 случаев острой печёночной недостаточности с 1998 по 2007 г. с применением лекарственных препаратов было связано 133 случая, и ни один из них не был связан с применением иматиниба или другого ингибитора тирозинкиназы [25].

В рандомизированном исследовании, продемонстрировавшем высокую эффективность иматиниба у пациентов, получавших предшествующую терапию альфа-интерфероном, было показано, что в течение 4-х летнего периода наблюдения повышение уровня сывороточных трансаминаз регистрировалось в 46 % случаев, однако более 5 ВГН – у 4,7% пациентов [15].

Время между началом лечения и развитием гепатотоксичности колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, реже лет [7,18,21]. Также обращает на себя внимание тот факт, что большинство описанных случаев тяжелой гепатотоксичности на фоне применения иматиниба зарегистрировано у женщин [6].

Novartis, производитель иматиниба, рекомендует проведение оценки функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза и протромбиновое время) до начала лечения, а затем ежемесячно или по клиническим показаниям. Если уровень билирубина превышает $> 3 \times$ ВГН или уровень печеночных трансаминаз $> 5 \times$ ВГН, тогда иматиниб следует отменить до тех пор, пока уровни билирубина не вернуться к $< 1,5 \times$ ВГН, а уровень трансаминаз не вернётся к значениям $< 2,5 \times$ ВГН.

Deininger и соавт. рекомендуют проведение оценки функциональных проб печени до начала терапии иматинибом, и каждую вторую неделю в течение первого месяца терапии и, по крайней мере, ежемесячно в последующем [13].

CYP3A4 является основным ферментом, через который осуществляется метаболизм иматиниба. CYPs 1A2, 2D6, 2C9 и 2C19 играют второстепенные роли в его метаболизме. Учитывая, что метаболизм иматиниба осуществляется через изофермент CYP3A4 цитохрома P450 при назначении данного препарата необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия и особенности метаболизма других лекарственных препаратов для исключения потенцирования действия либо же ослабления действия иматиниба [16,24]. Увеличение концентрации иматиниба в плазме возможно при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450. У здоровых добровольцев было отмечено увеличение C_{max} на 26 % и AUC на 40 % при разовом одновременном применении иматиниба и кетоконазола, являющегося ингибитором CYP3A4. Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами CYP3A4 (например, дексаметазона), может привести к усилению метаболизма иматиниба и снижению его концентрации в плазме. При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастатина в 2 и 3.5 раза соответственно, что является следствием ингибирования CYP3A4 иматинибом [8]. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации, а также препаратов, содержащих парацетамол. Описаны случаи развития острого токсического гепатита, острой печёночной недостаточности и летального исхода при совместном применении иматиниба и ацетаминофена (парацетамола) [16,24]. В исследованиях *in vitro* также было показано, что иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим следует учитывать возможность усиления эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом. Хотя никаких специальных исследований не проводилось, тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность.

Роль трансплантации печени в случаях развития тяжёлой гепатотоксичности до конца неизвестна. Решение должно быть индивидуальным для каждого пациента [20]. В настоящее время описано множество случаев клинического ответа с уменьшением гепатотоксичности на фоне проведения терапии преднизолоном. Возобновление гепатотоксичности связано с повторной экспозицией препарата, но по данным некоторых авторов одновременная терапия преднизолоном может уменьшать или предотвращать повторение повреждения печени, а в некоторых случаях позволяет продолжать длительную терапию, несмотря на предыдущий

анамнез клинически значимого повреждения печени при приёме иматиниба. Повышение уровня aminotрансфераз в сыворотке крови более чем 5 ВГН должно приводить к снижению дозы или временному прекращению применения препарата. В некоторых случаях терапию можно возобновить, особенно при одновременном приёме преднизолона (от 10 мг до 20 мг в сутки). У пациентов с клинически выраженной печёночной недостаточностью и желтухой возобновление терапии следует проводить с осторожностью. Перекрестная чувствительность по поражению печени редко встречается среди ингибиторов тирозинкиназы, и во многих ситуациях может потребоваться переход на другой ингибитор тирозинкиназы [13,29].

Рекомендуется тщательный мониторинг клинико-биохимических проявлений гепатотоксичности у пациентов с анамнезом повреждения печени или при использовании иматиниба в сочетании с другими лекарственными средствами. Однако уменьшение дозировки иматиниба до 300 мг/сутки не рекомендуется, за исключением короткого периода времени, поскольку это может увеличить риск развития резистентности к проводимой терапии. Кроме того, при лечении иматинибом необходимо соблюдать осторожность, так как может иметь место отсроченная гепатотоксичность, как в одном из описанных случаев (через 1 год после начала применения иматиниба) [13,18].

Выводы

Учитывая то, что терапия иматинибом помимо высокой эффективности, доступности и возможности индукции стойкой ремиссии может вызывать редкие, но серьезные побочные эффекты со стороны печени – острый токсический гепатит, острую печёночную недостаточность, связанные, по всей видимости, с взаимодействием ингибиторов тирозинкиназы с множеством других тирозинкиназ помимо BCR-ABL, необходимо при назначении такой терапии учитывать вероятность развития гепатотоксичности, проводить комплексное обследование пациентов до начала лечения, в том числе вирусологическое, учитывать межлекарственные взаимодействия при проведении таргетной терапии, а во время проведения терапии тщательно мониторировать функцию печени.

Список литературы

1. Зейфман А.А. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза / А.А. Зейфман, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина, Г.Г. Чилов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – № 1, том 7. – С.16–27.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271.

3. Кляритская И.Л. Токсические поражения печени у онкобольных при химиотерапии / И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова // Крымський терапевтичний журнал. – 2010. – №1. – С.26–31.
4. Крячок І.А. Токсичні гепатити у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями / І.А. Крячок, Я.В. Пастушенко, А.В. Мартинчик, І.Б. Титоренко // Онкогематология. – 2016. – № 4 (24). – С.20–25.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Хронічний мієлоїдний лейкоз. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.11.2015 № 711.
6. Al Sobhi E. Imatinib-induced immune hepatitis: case report and literature review / E. Al Sobhi, Z. Zahrani, E. Zevallos, A. Zuraiki // Hematology. – 2007. – Vol.12. – P.49–53.
7. Ayoub W.S. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity / W.S. Ayoub, S.A. Geller, T. Tran, P. Martin, J.M. Vierling, F.F. Poordad // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol.39. – P.75–77.
8. Chabner B.A. Targeted therapies: tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, and cytokines / B.A. Chabner, J. Barnes, J. Neal, E. Olson, H. Mujagiv, L. Sequist, W. Wilson et al.// Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill. – 2011. pp.1731–1753.
9. Chalasani N. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States / N. Chalasani, R.J. Fontana, H.L. Bonkovsky, P.B. Watkins, T. Davern, J. Serrano, H. Yang, J. Rochon // Gastroenterology. – 2008. – Vol.135. – P.1924–1934.
10. Cohen M.H. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia / M.H. Cohen, G. Williams, J.R. Johnson, J. Duan, J. Gobburu, A.Rahman et al.// Clinical Cancer Research. – 2002. – Vol.8. – P.935– 942.
11. Copland M. Evolving molecular therapy for chronic myeloid leukaemia-are we on target? / M. Copland, H.G. Jørgensen, T.L. Holyoake // Hematology. – 2005. –Vol. 10. – P.349–359.
12. Cross T.J. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure / T.J. Cross, C. Bagot, B. Portmann, J. Wendon, D. Gillett // American Journal of Hematology. – 2006. Vol.81. – P.189–192.
13. Deininger M.W. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib / M.W. Deininger, S.G. O'Brien, J.M. Ford, B.J. Druker // Journal of Clinical Oncology. – 2003. –Vol. 21. – P.1637–1647.

14. DeLeve L.D. Cancer chemotherapy / L.D. DeLeve, N. Kaplowitz // Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. – 2013.– P. 541–567.
15. Guilhot F. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial / F. Guilhot, B. Druker, R.A. Larson, I. Gathmann, C. So, R. Waltzman, S.G. O'Brien // Haematologica. –2009. –Vol. 94. –P.1669–1675.
16. AHaouala A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib / A. Haouala, N. Widmer, A. M. Duchosal, M. Montemurro, T. Buclin, A. Laurent // Blood. – 2011. – Vol. 117, Suppl.8. –P.75–87.
17. Hehlmann R. Chronic myeloid leukaemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // Lancet. European LeukemiaNet. –2007. – Vol.370, Suppl. 9584. – P.342–350.
18. James C. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment / C. James, H. Trouette, G. Marit, P. Cony-Makhoul, F.X. Mahon // Leukemia. – 2003. – Vol.17. – P.978–979.
19. Lin N.U. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy / N.U. Lin, S. Sarantopoulos, J.R. Stone, I. Galinsky, R.M. Stone, D.J. Deangelo, R.J. Soiffer // Blood. – 2003. –Vol.102. – P.3455–3456.
20. Murray K.F.AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation / K.F. Murray, R.L. Carithers // Hepatology. – 2005. – Vol. 41.–P.1407–1432.
21. Ohyashiki K. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis / K. Ohyashiki, Y.Kuriyama, A. Nakajima, T. Tauchi, Y. Ito, H. Miyazawa, Y. Kimura et al.// Leukemia. – 2002. – Vol. 16. – P. 2160–2161.
22. Perini G.F. Nilotinib post-liver transplantation for acute hepatic failure related to imatinib / G.F. Perini, F.P. Santos, V. Funke, J. Ruiz, B.H. Neto, N. Hamerschlak // Leukemia Research. –2009. –Vol.33, Suppl.12. –e234–5
23. Polson J. AASLD position paper: the management of acute liver failure / J. Polson, W.M. Lee // Hepatology. – 2005. –Vol.41. –P.1179–1197.
24. Récoché I. Drug-drug interactions with imatinib: An observational study / I. Récoché, V. Rousseau, R. Bourrel, M. Lapeyre-Mestre, L. Chebane, F. Despas, J.L. Montastruc, E. Bondon-Guitton // Medicine (Baltimore). – 2016. Vol.95, Suppl.40. – e5076.
25. Reuben A. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study / A. Reuben, D.G. Koch, W.M. Lee. Acute Liver Failure Study Group // Hepatology. 2010. – Vol.52. – P.2065–2076.

26. Ridruejo E. Imatinib-induced fatal acute liver failure / E. Ridruejo, R. Cacchione, A.G. Villamil, S. Marciano, A.C. Gadano, O.G. Mandó // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol.13, Suppl.48. – P.6608–6611.
27. Shah R.R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives / R.R. Shah, J. Morganroth, D.R. Shah // *Drug safety*. – 2013. – Vol. 36. – P.491–503.
28. Talpaz M. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study / M. Talpaz, R.T. Silver, B.J. Druker, J.M. Goldman, C. Gambacorti Passerini et al. // *Blood*. –2002. –Vol. 99.– P.1928–1937.
29. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era / A. Tefferi // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program journal*. – 2006. – P.240–245.
30. Zonder J.A. Update on practical aspects of the treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate / J.A. Zonder, C.A. Schiffer // *Current Hematologic Malignancy Reports*. – 2006. – Vol.1. – P.141–151.