

**К вопросу о гепатотоксичности ингибитора тирозинкиназы иматиниба у  
пациентов с хронической миелоидной лейкемией**

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

**Аннотация.** Статья посвящена гепатоцелюлярным осложнениям терапии хронической миелоидной лейкемии. В настоящее время достигнуты некоторые успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности хронической миелоидной лейкемии, 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. В статье детально рассмотрено поражение печени на фоне терапии ингибитором тирозинкиназы – иматинибом. Приводятся расширенные данные по мировому опыту применения данного препарата с позиции его гепатотоксичности. 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 печёночная недостаточность.

**До питання гепатотоксичності інгібітора тирозинкінази иматинібу у пацієнтів з  
хронічною мієлоїдною лейкемією**

**Анотація.** Стаття присвячена гепатоцелюлярним ускладненням терапії 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 (иматинібу, нілотинібу і дазатинібу та ін.). Поява иматинібу кардинально змінила підходи до терапії хронічної мієлоїдної лейкемії, а поява слідом за ним препаратів другої лінії (нилотинібу, дазатинібу) збільшили ймовірність розвитку ремісії у випадках резистентності до терапії иматинібом. Однак поряд з високою ефективністю ці препарати мають певну токсичність. У статті детально розглянуто ураження печінки на тлі терапії інгібітором тирозинкінази - иматинібом. Наводяться розширені дані світового досвіду застосування даного

препарату з позиції його гепатотоксичності. 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.*

**To the question of hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitor imatinib in patients with chronic myeloid leukemia** Dyagil I.S.<sup>1</sup>, Zhuravlyova L.V.<sup>2</sup>, Hamov D.S.<sup>3</sup>, Lopina N.A.<sup>4</sup>, Kuznetsov I.V.<sup>5</sup>, Dmitrenko I.V.<sup>1</sup>

**Abstract.** The article devoted to hepatocellular complications of therapy 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 world experience of the use of this drug from the standpoint of its hepatotoxicity described. 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 [25]. 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 [25]. Так как мутации подвергается клетка – предшественница миелопоэза, поражаются гранулоцитарный, тромбоцитарный и эритроцитарный ростки. В крови появляется много незрелых лейкоцитов, не способных справляться 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[25]. 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.) [25, 51].

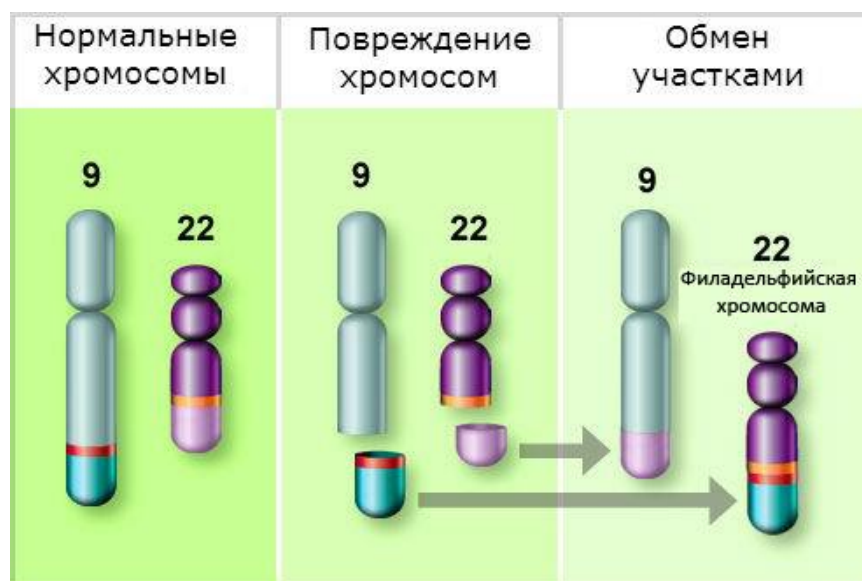


Рис.1. Транслокация генов, образование филадельфийской хромосомы.

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* [51].

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 [1,10,14].

**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.) [10,14].

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].

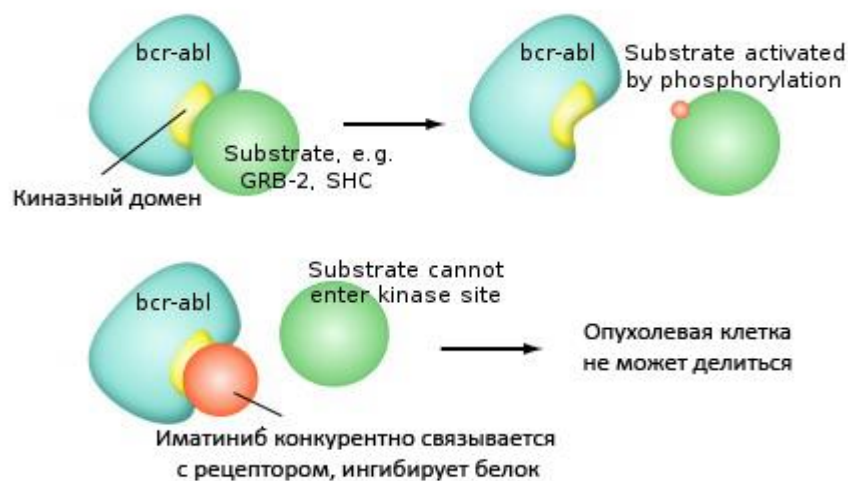


Рис.1. Механизм действия ингибитора тирозинкиназы иматиниба.

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 [49]. 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 [49]. Начало индуцированной ИТК гепатотоксичности обычно происходит в первые 2 месяца после начала лечения, но может быть отсрочено и обычно обратимо [56]. 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 [2,3,4]. 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 [49].

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 [56]. 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 [51].

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<sup>+</sup> 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 [14].

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 наблюдаться 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 [2,3,10,14].

DeLeve L.D. и соавт. в своем 3-ем издании книги, посвященной лекарственно-индуцированному поражению печени, описывают гепатотоксичность препаратов при проведении 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 53% среди тех, кто получает иматиниб в комбинации с другими препаратами. Также описывают 5 случаев тяжёлого повреждения печени и один случай острой печёночной недостаточности [17].

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 [1,10,14]. 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 ранее,

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 [38,43].

#### **Сообщения о гепатотоксичности иматиниба.**

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 бессимптомным 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-кратной верхней границы нормы (ВГН) встречаются только у 2-4% пациентов, получавших лечение в течение 2-6 и более месяцев. Кроме того, повреждение печени может сопровождаться незначительным повышением в сыворотке уровня билирубина. Эти аномалии обычно незначительно выражены, они транзиторны, бессимптомны и проходят, несмотря на продолжающуюся терапию. Тем не менее на некоторое время может потребоваться коррекция 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, при 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 проведения 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 прекращении его приема. Тем не менее, прекращение терапии иматинибом потребовалось у 0,5% пациентов ввиду развития гепатотоксичности [12,39,51]. 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 [12,46,51], еще один во время регулярного лечения [15] и один - при лечении полицитемии [36].

В 2002 г. Ohyashiki К. и соавт. описывали развитие фокального некроза печени (гепатоцитов) у пациентки с ХМЛ после 11 дней терапии иматинибом в дозе 400 мг/сутки, что сопровождалось повышением уровня билирубина до 64,96 мкмоль/л, АЛТ до 342 ед/л, которые нормализовались в течение 3-х недель после отмены препарата. При гистологическом исследовании печени выявлен цитолиз, и в отличие от острого вирусного гепатита, диффузная картина воспаления в месте повреждения без появления каких-либо лимфоидных фолликулов [41].

Во второй фазе клинического исследования по изучению эффективности и безопасности иматиниба, в котором принимало участие 235 пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, сравнивали применение 400 и 600 мг иматиниба. Было зарегистрировано повышение уровня АЛТ в 5 и более раз ВГН в 3% и билирубина у 2% случаев. Также был зарегистрирован один летальный исход от острой печёночной недостаточности у пациента через 12 дней от начала терапии. При этом показана большая дозозависимая эффективность 600 мг препарата в сутки в сравнении с 400 мг/сутки, что проявлялось в большей частоте развития цитогенетического ответа и его длительности, в большей выживаемости таких пациентов при сопоставимой переносимости препарата без клинически значимого увеличения

токсичности. Исследователи сделали вывод, что применение иматиниба у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации является эффективным и хорошо переносимым [51].

В другом исследовании по иматинибу у 83 больных ХМЛ сообщали на фоне применения препарата развития тошноты, миалгии, отеков и сыпи, однако не упоминалось о гепатотоксичности или повышении уровня АЛТ [16]. В исследовании с 532 пациентами с ХМЛ, получавших 400 мг иматиниба в сутки, описано достижение полного гематологического ответа у 95% пациентов, у 2,1% пациентов терапия была остановлена из-за побочных действий, у 4 пациентов имело место развитие тяжёлой гепатотоксичности [30].

В одном из исследований по изучению эффективности и переносимости иматиниба с применением препарата в дозах 400 мг и 600 мг в сутки у 260 пациентов с ХМЛ в бластном кризе показано прекращение терапии из-за развития побочных действий у 5% пациентов, и у одного пациента отмечено значительное повышение уровня сывороточных трансаминаз и тяжёлое повреждение печени, повышение уровня АЛТ более 5 ВГН регистрировалось в 2% случаев, и повышение уровня билирубина более 3-х норм в 4% случаев. В целом, исследование продемонстрировало благоприятный профиль переносимости иматиниба и значительную эффективность при использовании у пациентов с ХМЛ при бластном кризе [48]. James C. и соавторы описывали 2 случая серьёзного иматиниб-индуцированного повреждения печени и значимого повышения АЛТ (2430 ед/л и 159 ед/л) у женщин с ХМЛ 58 и 35 лет, получающих терапию иматинибом в течение 5 и 12 месяцев, которое останавливалось после отмены препарата, что проявлялось в восстановлении функции печени и лабораторных анализов, однако возобновлялось при возобновлении терапии иматинибом. При этом при гистологическом исследовании печени выявлены изменения похожие на острый вирусный гепатит (проявления острого гепатита, цитолиза, некроза гепатоцитов). В первом случае гепатотоксичность, возможно, была обусловлена ассоциацией иматиниба и рокситромицина. Было показано, что рокситромицин является ингибитором фермента цитохрома P450 CYP3A4, хотя он не столь эффективен, как эритромицин. Поскольку иматиниб является конкурентным ингибитором ферментов цитохрома P450 CYP3A4/5, CYP2C9 и CYP2D6 при совместном применении с рокситромицином увеличивается уровень иматиниба, тем самым увеличивая его токсичность. При повторном применении иматиниба у пациентов отмечался рецидив повреждения печени и повышение уровней сывороточных трансаминаз. В двух случаях тип повреждения носил гепатоцеллюлярный характер (определяемый как АСТ и АЛТ > в 8 раз ВГН), и в обоих случаях гистологическое исследование выявляло цитолитический гепатит с незначительно выраженным или минимально выраженным холестазом. Однако интенсивность гистологических поражений была различной: в первом случае биопсия выявила тяжёлую гепатоцеллюлярную дегенерацию, коррелировавшую с высоким уровнем трансаминаз. Во

втором случае гистологическое исследование показало менее выраженные цитолитические поражения: цитолиз был заметен вокруг портальных трактов, и был выявлен небольшой фиброз. Эти типы поражения коррелировали с умеренно повышенными уровнями сывороточных трансаминаз и более продолжительным течением болезни [28].

Росса Р. и соавторы сообщали о развитии острого токсического гепатита у женщины 64 лет с ХМЛ через 2 месяца после начала терапии иматинибом (повышение уровня АЛТ в 28 раз, уровень билирубина 97,43 мкмоль/л), которые нормализовались через 3 месяца прекращения терапии с появлением повторной гепатотоксичности после возобновления терапии иматинибом через 2 недели [47].

Kikuchi S. и соавторы сообщали о развитии тяжелого повреждения печени с развитием острого токсического гепатита у женщины 40 лет с ХМЛ на фоне полного цитогенетического, однако не полного молекулярного ответа через 6 месяцев после начала применения иматиниба с повышением уровня АЛТ до 559 ед/л, ПТИ 46%, билирубина до 170,9 мкмоль/л, нормализовавшихся в течение 2-х месяцев после прекращения терапии [31]. Ikuta K. и соавторы сообщали также о тяжёлом повреждении печени при применении иматиниба у женщины 51 года с ХМЛ, развившемся через 3 месяца от начала терапии, возобновляющееся после возобновления терапии иматинибом в низкой дозе, однако не рецидивировавшем при одновременном назначении преднизона 20 мг/сутки с последующим снижением дозировки гормона, постепенной его отменой и возобновлением применения иматиниба без развития гепатотоксичности, а также достижением цитогенетического ответа [26].

Ayoub W.S и соавт. сообщали о гепатотоксичности на фоне применения иматиниба у женщины 22 лет с ХМЛ через месяц после начала терапии с развитием желтухи (билирубин 437,6 мкмоль/л, АЛТ 1337 ед/л), прекратившейся через 3 месяца после окончания терапии иматинибом [7].

Тогда же в 2005 году FDA на основании отдельных сообщений и проведенных клинических исследованиях с иматинибом дала одобрение на назначение препарата для пациентов с ХМЛ, в том числе в фазе акселерации и бластного криза и резюмировала в целом удовлетворительную переносимость препарата, несмотря на повышение уровня АЛТ более 5 ВГН 2-4% случаев, и один летальный исход от острой печёночной недостаточности при совместном применении иматиниба с ацетаминофеном (парацетамолом) [13].

Ferrero D. и соавторы сообщали о 5 случаях повышения уровня сывороточных трансаминаз через 2-8 месяцев после начала терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ (АЛТ 183-1080 ед/л). При этом у всех пациентов назначение преднизолон или метилпреднизолон в дозировке 25-40 мг/сутки прекращало гепатотоксичность через 3-8 недель, что позволяло

возобновлять применение иматиниба в полных дозах, кортикостероиды постепенно отменяли через 3-5 месяцев без рецидива гепатотоксичности [19,20].

Dhalluin-Venier V. и соавт. также сообщали об эффективности применения преднизолона у 18-летней пациентки с ХМЛ, у которой через 2 недели после начала применения иматиниба развился острый токсический гепатит (АЛТ 227 ед/л с повышением до 755 и 973 ед/л) с последующей нормализацией показателей на фоне гормонотерапии, что свидетельствует об аутоиммунном компоненте иматиниб-индуцированного повреждения печени [18].

Cross T.J. и соавторы сообщали о первом летальном исходе у пациентки, получавшей долгосрочную терапию иматинибом в течение 18 месяцев в результате острой печёночной недостаточности (АЛТ 201 ед/л, билирубин 444,44 мкмоль/л, МНО 2,8), что потребовало проведения трансплантации печени, однако с отрицательным послеоперационным результатом и летальным исходом. Эксплантированная печень имела гистологические признаки тяжёлого печеночного некроза. Данное клиническое наблюдение продемонстрировало возможные последствия долгосрочной терапии иматинибом и необходимость регулярного мониторинга функции печени [15]. Fuster F. также описывали в клинических наблюдениях случаи иматиниб-индуцированного токсического гепатита через 4-8 месяцев после начала применения иматиниба при ХМЛ и одного фатального повреждения печени с развитием острой печёночной недостаточности, авторы описывают возобновление рецидива гепатита при возобновлении терапии иматинибом, которого можно избежать одновременным назначением преднизолона [21]. Также сообщалось о развитии иматиниб-индуцированного иммунного гепатита у 17 летней женщины с ХМЛ (билирубин 70,1 мкмоль/л, АЛТ 570 ед/л, АНА? положительные), поддающегося терапии преднизолоном [6]. Ridruejo E. и соавторы сообщали о развитии острого гепатита на фоне применения иматиниба у женщины 51 года, страдающей ХМЛ, у которой через 5 месяцев после начала терапии иматинибом (400 мг в день) появились усталость и значительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз (АЛТ 1493 ед/л). Приём иматиниба был приостановлен, однако несмотря на отмену препарата клинические симптомы и показатели сывороточных трансаминаз ухудшились, через две недели пациентка была госпитализирована. В анамнезе отсутствовали заболевания печени, а уровни сывороточных ферментов были нормальными до начала терапии иматинибом. Отсутствовало употребление алкоголя в анамнезе, не были зарегистрированы факторы риска гепатита, пациентка не принимала никаких других препаратов. При физикальном обследовании отмечалась желтуха. Уровень билирубина в сыворотке составлял 143,6 мкмоль/л, АЛТ 3185 ед/л, АСТ 2224 ед/л и щелочной фосфатазы 648 ед/л. Протромбиновый индекс составлял 30%. Обследование на маркеры вирусных гепатитов А, В и С, аутоантитела были отрицательными. При УЗИ брюшной

полости выявлено уменьшение печени в размерах без признаков внепеченочной обструкции, умеренный асцит. В течение следующих нескольких дней клиническое состояние пациентки ухудшалось, протромбиновый индекс снизился до 6%, развилась печеночная энцефалопатия. Пациентка была направлена на трансплантацию печени, однако на фоне нестабильной гемодинамики с развитием гипотонии несмотря на проведение реанимационных мероприятий пациентка умерла от полиорганной недостаточности до того, как была найдена донорская печень. Несмотря на быстрое прекращение применения иматиниба, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, развилась острая печёночная недостаточность, пациентка умерла через 4 недели после появления первых симптомов поражения печени и прекращения терапии [46].

Perini G.F. и соавт. сообщали о развитии острой печёночной недостаточности у 47 летней пациентки с ХМЛ через 18 месяцев после приёма иматиниба (билирубин 341,9 мкмоль/л, АЛТ 828 ед/л), что потребовало проведения трансплантации печени с положительным послеоперационным эффектом [42].

Tonyali O. и соавторы сообщали о развитии острого токсического гепатита на фоне приёма 400 мг в сутки иматиниба у женщины 53 лет с желудочно-кишечной стромальной опухолью, у которой через 10 недель от начала терапии появились выраженная общая слабость и нарушение функции печени. В анамнезе не было заболевания печени, и до начала применения иматиниба были нормальные показатели печени. В биохимическом анализе крови было зарегистрировано выраженное повышение уровня аминотрансфераз сыворотки (АЛТ 944 ед/л, АСТ 678 ед/л) с минимальным увеличением щелочной фосфатазы (195 ед/л) и нормального уровня билирубина (20,51 мкмоль/л). Терапия иматинибом была остановлена, однако в течение следующей недели показатели цитолиза нарастали, в связи с чем пациентка была госпитализирована. На момент поступления в стационар отмечалась желтуха и тремор, как проявление печёночной энцефалопатии. При УЗИ органов брюшной полости выявлен небольшой асцит, эхоструктура печени без изменений, также отсутствовали признаки обструкции жёлчных путей. Вирусологическое исследование на маркеры вирусных гепатитов А, В и С, аутоиммунные маркеры были отрицательными. Ввиду развития острого токсического гепатита был назначен преднизолон (40 мг ежедневно), после чего состояние больной начало улучшаться. При проведении биопсии печени выявлены центролобулярный некроз, воспаление (гепатоцеллюлярный тип поражения). Хотя аутоантитела не были обнаружены, гепатотоксичность иматиниба имеет признаки, указывающих на иммунологически опосредованное повреждение, отвечающее на иммуносупрессию. Заметное ухудшение клинического состояния этой пациентке привело к иницированию высокодозовой терапии преднизолоном, которая быстро сопровождалась клиническим улучшением. Быстрое снижение

дозы преднизолона (с 40 до 10 мг в сутки) сопровождалось временным повышением уровней АЛТ, что требовало возобновления введения преднизолона в дозировке 40 мг в сутки и после нормализации уровня аминотрансфераз в сыворотке крови кортикостероиды были отменены. Позднее пациентку лечили сунитинибом (другим ингибитором тирозинкиназы) без рецидива поражения печени [54].

Bilgi N. и соавт. сообщали о развитии острого токсического гепатита при применении иматиниба у 26-летней пациентки с ХМЛ через 7 лет терапии иматинибом (билирубин 23,93 мкмоль/л, АЛТ 1069 ед/л) при сочетанном применении пищевой добавки с женьшенем, с выздоровлением после прекращения приёма женьшеня и назначения преднизолона с последующим возобновлением терапии иматинибом. Авторы сообщают о необходимости мониторинга сывороточных трансаминаз и осторожности применения растительных препаратов, учёте межлекарственных взаимодействий на фоне применения иматиниба [8]. Gupta S. и соавт. сообщали о развитии иматиниб-индуцированной гепатотоксичности у 20-летней пациентки с ХМЛ через 2 недели после применения иматиниба (билирубин 17,1 мкмоль/л, АЛТ 2364 ед/л), с положительной динамикой после отмены иматиниба и возобновлением его применения, что снова сопровождалось нарушением функции печени (билирубин 42,74 мкмоль/л, АЛТ 654 ед/л) и требовало назначения преднизолона с постепенной его отменой и продолжением терапии иматинибом [23]. Martínez Pascual C. и соавторы сообщали о развитии фульминантного гепатита с желтухой на фоне приёма иматиниба у 34-летней пациентки с ХМЛ через 8 месяцев от начала терапии (билирубин 247,9 мкмоль/л, АЛТ 1856 ед/л, ПТИ 39%), прогрессирующего в течение нескольких недель до тяжелой печёночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени, которая сопровождалась положительной клинико-лабораторной динамикой. Эксплантат при гистологическом исследовании показал массивный некроз [37].

Также, описано несколько случаев реактивации хронического гепатита В при терапии иматинибом у пациентов с неактивным гепатитом В или носительством HbsAg до начала терапии иматинибом. Клинические проявления, как правило, сопровождаются развитием острого синдрома цитолиза с выраженным повышением уровня АЛТ в сыворотке крови и минимальными изменениями уровня щелочной фосфатазы. Как правило, ДНК вируса гепатита В (HBV) присутствует в сыворотке в возрастающих количествах по сравнению с латентной фазой при ранней стадии реактивации, которая быстро снижается до прежнего уровня с восстановлением. При иммуноферментном анализе в крови могут определяться также положительные антитела класса IgM (IgM анти-НВс). Однако, реактивация гепатита В на фоне приёма иматиниба также может сопровождаться развитием тяжёлого острого гепатита со смертельным исходом. Реактивация гепатита В, вероятно, вызвана подавлением иммунитета,

что приводит к усиленной репликации вируса с последующим восстановлением иммунитета и развитием острого повреждения печени.

Было известно, что реактивация ВГВ обычно происходит при химиотерапии рака, при применении высоких доз кортикостероидов или ритуксимаба. Реактивация также может быть вызвана антагонистами фактора некроза опухолей, такими как имфликсимаб. Возникновение реактивации гепатита В во время терапии иматинибом стало неожиданностью, поскольку эта терапия не считалась причиной значительного подавления иммунитета и не ожидалось появление изменений в репликации ВГВ. Реактивация ВГВ на фоне терапии иматинибом зарегистрирована у пациентов, которые являются HBsAg-положительными, однако первоначально имеют минимальные проявления заболевания хронического заболевания печени и низкий уровень ДНК ВГВ, отрицательный HBeAg в сыворотке. Иммуносупрессия сопровождается увеличением репликации ВГВ с повышением уровня ДНК ВГВ до высоких уровней, HBeAg также может снова определяться в сыворотке крови. Последующее частичное восстановление иммунитета сопровождается иммунологическим ответом на антигены ВГВ и реактивацией гепатита В. На сегодняшний день описано несколько очень убедительных примеров реактивации гепатита В, связанных с терапией иматинибом, возникшей через 3 месяца и более чем через год после начала терапии. Реактивация гепатита В может быть тяжёлой и сопровождаться не менее 10 % уровнем смертности среди таких пациентов.

Ikeda K. и соавт. описывали развитие у 54-летнего мужчины с ХМЛ и хроническими гепатитами В и С появление утомляемости и желтухи через 5 месяцев после начала терапии иматинибом (АЛТ 1574 ед/л, билирубин 427,45 мкмоль/л, ПТИ 14%), реактивацией ВГВ по данным ПЦР с прогрессирующей печёночной недостаточностью и летальным исходом через 5 недель [27]. Lakhani S. и соавт. также сообщали о реактивации ХВГВ у пациента 50 лет на фоне применения иматиниба через 3 месяца после начала приёма (билирубин 121,4 мкмоль/л, АЛТ 2120 ед/л, ДНК ВГВ 29 млн копий в мл), разрешившегося через 6 недель после отмены препарата с падением уровня ДНК ВГВ менее 3000 копий в мл [34]. Thia T.J. и соавт. сообщали о летальном исходе у пациента с ХМЛ и ХВГВ вследствие развития острой фатальной печёночной недостаточности у пациента 45 лет на фоне терапии иматинибом (ДНК ВГВ более 1 млн. копий /мл, билирубин 182,9 мкмоль/л, АЛТ 4193 ед/л) [53].

Kang B.W. и соавторы, также сообщали о реактивации вирусного гепатита В у пациента с ХМЛ на фоне терапии иматинибом, что привело к тяжелому повреждению печени и потребовало проведение трансплантации печени. До терапии уровень сывороточных трансаминаз был в норме, ПЦР ДНК ВГВ (<2,000 копий/мл), HBeAg отрицательный, анти-HBe положительные. Повреждение печени манифестировало через 9 месяцев после начала терапии иматинибом 400 мг в сутки с тошноты, слабости, появления желтушности на фоне реактивации

вирусного гепатита В. Уровень билирубина 141,9 мкмоль/л, АЛТ 254 ед/л и ДНК ВГВ 100 млн. копий/мл. Тестирование на маркеры вирусного гепатита А и С, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирусную инфекцию было отрицательным. При УЗ обследовании не было выявлено признаков билиарной обструкции, но выявлено повышение эхогенности печени и умеренная спленомегалия. Была остановлена терапия иматинибом и начата противовирусная терапия ламивудином, однако несмотря на проводимую терапию нарастал уровень билирубина до 905,9 мкмоль/л, ухудшились показатели свёртываемости крови, развилась печёночная энцефалопатия, что потребовало проведения трансплантации печени через два месяца после развития желтухи. В эксплантате при проведении гистологического исследования был выявлен макронодулярный цирроз с субмассивным некрозом, воспалением и холестазом. После проведения трансплантации печени отмечена положительная динамика и пациент был выписан в течение 6 недель после операции. Последующие исследования показали, что его сывороточный билирубин и ферменты остаются нормальными, а ДНК ВГВ уменьшилась до неопределяемых уровней. Была продолжена терапия ламивудином, и через 7 месяцев после трансплантации печени был возобновлён приём иматинибе без дальнейших осложнений [29].

Kim S.G. и соавт. также сообщали о развитии острой печёночной недостаточности и цирроза печени у 49-летнего пациента с ХМЛ и реактивацией ХВГВ, развитием желтухи, асцита, что потребовало проведения трансплантации печени (билирубин макс. 868,4 мкмоль/л, ДНК ВГВ 4, млн. копий/мл) с положительным послеоперационным результатом [32].

Wang Y.D. и соавт. сообщали о реактивации ХВГВ у 40-летнего пациента с ХМЛ через 6 месяцев от начала терапии иматинибом (уровень билирубина 51,3 мкмоль/л, АЛТ 1011 ед/л, ДНК HBV 285,000 копий/мл), что потребовало назначения энтекавира с положительным эффектом и возобновлением терапии иматинибом [55].

Относительно недавно также сообщалось о трёх случаях реактивации ХВГВ у пациентов с ХМЛ, получающих ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб и нилотиниб), ответивших на терапию энтекавиром и возобновивших терапию ингибиторами тирозинкиназ [33].

Обобщённые данные сообщений по гепатотоксичности иматиниба представлены в Табл.1

Таблица1 . Резюме ранее описанных случаев тяжелого (фатального и нефатального) повреждения печени на фоне терапии иматинибом.

Авторы	Основной диагноз	Время появления повреждения печени от	Печёночная биопсия	Клинические исходы
--------	------------------	---------------------------------------	--------------------	--------------------

		начала терапии		
Ohyashiki et al. (2002)	ХМЛ	12 дней	Фокальный некроз гепатоцитов	Восстановление после прекращения терапии
Lin et al (2003)	Полицитемия	7 недель	Некроз гепатоцитов	Летальный исход от острой печёночной недостаточности на фоне некроза гепатоцитов
James et al (2003)	ХМЛ	49 недель	Острый тяжёлый цитолитический гепатит	Восстановление после прекращения терапии иматинибом
Росса Р. и соавторы (2004)	ХМЛ	2 месяца	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 3 месяца
Kikuchi S. и соавторы (2004г.)	ХМЛ	6 месяцев	Некроз гепатоцитов	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 2 месяца
Ikuta K. и соавторы (2005)	ХМЛ	3 месяца	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом и назначения преднизолона 20 мг/сутки
Ayoub W.S и соавт. (2005)	ХМЛ	1 месяц	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 3 месяца
Ferrero D. и	ХМЛ	2-8 месяцев	-	Восстановление после прекращения терапии

соавторы (2006)				иматинибом и назначения преднизолона или метилпреднизолона в дозировке 25-40 мг/сутки через 3-8 недель
Dhalluin-Venier V. и соавт. (2006)	ХМЛ	2 недели	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом и назначения гормонотерапии
Cross T.J. и соавт. (2006)	ХМЛ	18 месяцев	Тяжёлый печеночный некроз	Трансплантация печени, летальный исход
Ikeda K. и соавт. (2006)	ХМЛ	5 месяцев	-	Реактивация ВГВ, летальный исход через 5 недель
Ridruejo E. и соавторы (2007)	ХМЛ	5 месяцев (400 мг/сут)	-	Острая печёночная недостаточность, потребовавшая трансплантации печени, летальный исход через 4 недели после развития повреждения печени
Al Sobhi и соавт. (2007)	ХМЛ	-	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолона
Lakhani S. и соавт. (2008)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	3 месяца	-	Восстановление через 6 недель после отмены препарата с падением уровня ДНК ВГВ

				менее 3000 копий/мл
Thia T.J. и соавт. (2008)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	-	-	Острая фатальная печёночная недостаточность, летальный исход
Perini G.F. и соавт. (2009)	ХМЛ	18 месяцев	-	Проведение трансплантации печени с положительным послеоперационным результатом
Kang B.W. и соавт. (2009)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	9 месяцев 400 мг/сут	макронодулярный цирроз с субмассивным некрозом, воспалением и холестазом	Проведение трансплантации печени с положительным послеоперационным результатом
Tonyali O. и соавт. (2010)	Желудочно-кишечная стромальная опухоль	10 недель (400 мг/сут)	центролобулярный некроз, воспаление и гепатит (гепатоцеллюлярный тип поражения)	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапией преднизолоном в течение 2-х месяцев
Bilgi N. и соавт. (2010)	ХМЛ	7 лет		Выздоровление после прекращения приёма женьшеня и назначения преднизолона с последующим возобновлением терапии иматинибом
Kim S.G. и соавт. (2010)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	-	-	Трансплантация печени с положительным послеоперационным

				эффектом
Gupta S. и соавт. (2011)	ХМЛ	2 недели	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном
Martínez Pascual C. и соавторы (2011)	ХМЛ	8 месяцев	Массивный некроз	Трансплантация печени с положительной клинико-лабораторной динамикой
Wang Y.D. и соавт. (2012)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	6 месяцев	-	Назначение энтекавира с положительным эффектом и возобновление терапии иматинибом
Suzuki R. и соавт. (2015)	Острый лимфобластный лейкоз Ph-положительный  (педиатрическая практика)	-	Обширный дольковый и периферальный некроз гепатоцитов	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном в течение 4-х недель

Адаптировано из отчета Cross и соавт. [15] и дополнено по данным PubMed.

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 [11]. 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 [45].

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 [22].

Относительно недавно был описан случай развития острого токсического гепатита на фоне применения иматиниба у девочки 9 лет, страдающей острой лимфобластной Рн-позитивной лейкемией с развитием гепатотоксичности 4-й степени и тяжёлого некроза гепатоцитов по данным биопсии печени. Функция печени и печёночные тесты нормализовались после отмены иматиниба и применения преднизолона в течение 4-х недель [50].

В систематическом обзоре, посвященном гепатотоксичности ингибиторов тирозинкиназы, было отмечено, что повышение уровня АЛТ, развитие гепатита, а в некоторых случаях и фатальной острой печёночной недостаточности, было связано с применением таких ИТК как кризотиниб, иматиниб, лапатиниб, пазопаниб, понатиниб, регорафениб, сунитиниб [49]. В популяционном исследовании, посвящённом заболеваниям печени, индуцированными лекарственными средствами, проводимому в Исландии, было показано, что в течение 2-х летнего периода наблюдения было выявлено 96 случаев повреждения печени, в том числе один случай, связанный с приёмом иматиниба в течение периода наблюдения, в то время как лечение иматинибом проводили только у 41 человека [9]. Данные по выраженности гистологического повреждения печени варьируют между сообщениями о фокальном некрозе с лимфоцитарной инфильтрацией [7] до выраженного перипортального некроза и массивного печёночного некроза [31] или цитолитического острого гепатита [28].

Время между началом лечения и развитием гепатотоксичности колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, реже лет [7,28,41]. 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 [16].

Ацетаминофен широко известен как причина острой печёночной недостаточности, кроме того является значимым кофактором в патогенезе острой печёночной недостаточности у пациентов с острым гепатитом В, а также у тех, кто принимал противотуберкулезную терапию,

также описаны случаи развития гепатотоксичности при совместном применении с иматинибом [35,40].

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 [24,44]. 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 [10,39]. 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) [24,44]. 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.

Касательно реактивации ХВГВ описаны случаи как спонтанного улучшения с исчезновением синдром цитолиза, так и тяжёлого повреждения печени на фоне терапии иматиниба, что требовало проведения терапии пероральными противовирусными препаратами, а также трансплантации печени. Важно отметить, что пациенты, которые должны получать долгосрочную терапию иматинибом, должны предварительно пройти скрининг на ВГВ и при наличии HBsAg-положительного статуса получить противовирусную профилактику для предотвращения реактивации вируса пероральным противовирусным препаратом такими как энтекавир, ламивудин, телбивудин или тенофовир.

Роль трансплантации печени в случаях развития тяжёлой гепатотоксичности до конца неизвестна. Решение должно быть индивидуальным для каждого пациента [38]. 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 aminotransferаз 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 [16,52].

Рекомендуется тщательный мониторинг клинико-биохимических проявлений гепатотоксичности у пациентов с анамнезом повреждения печени или при использовании иматиниба в сочетании с другими лекарственными средствами [2,3,4]. 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) [16,28].

**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. Bilgi N. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity / N. Bilgi, K. Bell, A.N. Ananthakrishnan, E. Atallah // Annals of Pharmacotherapy. – 2010. – Vol.44. – P.926–928.
9. Björnsson E.S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland / E.S. Björnsson, O.M. Bergmann, H.K. Björnsson, R.B. Kvaran, S. Olafsson // Gastroenterology. – 2013. – Vol.144. – P.1419–1425.
10. 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.
11. 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.

12. 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.

13. Cohen M.H. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval / M.H. Cohen, J.R. Johnson, R. Pazdur // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol.11. – P.12–19.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. DeLeve L.D. Cancer chemotherapy / L.D. DeLeve, N. Kaplowitz // *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. – 2013. – P.541–567.

18. Dhalluin-Venier V. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis with autoimmune features / V. Dhalluin-Venier, C. Besson, S. Dimet, A. Thiot-Bibault, G. Tchernia, C. Buffet // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2006. – Vol.18. – P.1235 – 1237.

19. Ferrero D. Complete Reversion of Imatinib-Induced. Hepatotoxicity in Chronic Myeloid Leukemia Patients by Low-Intermediate Dose Corticosteroid / D. Ferrero, E.M. Pogliani, G. Rege-Cambrin, C. Fava, G. Mattioli et al. // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2005. – Vol.106. – P.4856.

20. Ferrero D. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity / D. Ferrero, E.M. Pogliani, G. Rege-Cambrin, C. Fava, G. Mattioli, C. Dellacasa, E. Campa et al.// *Haematologica*. – 2006. – Vol.91, Suppl.6 ECR27.

21. Fuster F. Imatinib-induced toxic hepatitis: description of two cases and review of the literature / F. Fuster, L. Medina, R. Vallansot, M. Granell, M. Bruguera // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. –2007. –Vol. 30. –P.525–530.

22. 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.
23. Gupta S. Recurrent imatinib-induced hepatotoxicity in a chronic myeloid leukaemia patient successfully managed with prednisone / S. Gupta, V.R. Bhatt, S. Arma // *BMJ Case Reports*. – 2011. doi:10.1136/bcr.11.2010.3516.
24. Haouala 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.
25. Hehlmann R. Chronic myeloid leukaemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // *Lancet. European LeukemiaNet*. –2007. – Vol.370, Suppl. 9584. – P. 342–350.
26. Ikuta K. Severe hepatic injury caused by imatinib mesylate administered for the treatment of chronic myeloid leukemia and the efficacy of prednisolone for its management / K. Ikuta, Y. Torimoto, J. Jimbo, J. Inamura, M. Shindo, K. Sato, Y. Tokusashi et al.// *International Journal of Hematology*. –2005. – Vol.82. – P.343–346.
27. Ikeda K. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment / K. Ikeda, Y. Shiga, A. Takahashi, T. Kai, H. Kimura, K. Takeyama, H. Noji et al. // *Leukemia & Lymphoma*. –2006. – Vol.47. – P.155–157.
28. 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.
29. Kang B.W. Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review / B.W. Kang, S.J. Lee, J.H. Moon, S.N. Kim, Y.S. Chae, J.G. Kim, Y.J. Hwang, S.K. Sohn // *International Journal of Hematology*. – 2009. – Vol.90. – P.383–387.
30. Kantarjian H. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia / H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus, F. Guilhot, C. Schiffer, C. Gambacorti-Passerini, D. Niederwieser et al. *International STI571 CML Study Group* // *New England Journal of Medicine*. –2002. – Vol. 346, Suppl.9. –P.645–652.
31. Kikuchi S. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes / S. Kikuchi,

K. Muroi, S. Takahashi, C. Kawano-Yamamoto, M. Takatoku, A. Miyazato et al.// *Leukemia & Lymphoma*. – 2004. – Vol.45. – P.2349–2351.

32. Kim S.G. Living donor liver transplantation for acute hepatic failure caused by reactivation of hepatitis B virus infection after chemotherapy for hematologic malignancy: case reports / S.G. Kim, J.M. Chun, R. Jin, J.Y. Kim, D.I. Won, Y.J. Hwang // *Transplantation Proceedings*. – 2010. – Vol.42. – P.843–845.

33. Lai G.M. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor / G.M. Lai, S.L. Yan, C.S. Chang, C.Y. Tsai // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol.19. – P.1318–1321.

34. Lakhani S. Reactivation of chronic hepatitis B Infection related to imatinib mesylate therapy / S. Lakhani, L. Davidson, D.A. Priebat, A.H. Sherker // *Hepatology International*. –2008. –Vol.2. –P.498–499.

35. Larson A.M. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study / A.M. Larson, J. Polson, R.J. Fontana, T.J. Davern, E. Lalani, L.S. Hynan et al. // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P.1364–1372.

36. 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.

37. Martínez Pascual C. Fulminating hepatitis for imatinib in a patient with chronic myeloid leukaemia / C. Martínez Pascual, M. Valdés Mas, J.M. Peña Moral, M. Miras López // *Medicina clínica Facultad de Medicina de Barcelona*. –2011. – Vol. 137. – P.329–330.

38. 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.

39. O'Brien S.G. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / S.G. O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson, I. Gathmann, M. Baccarani et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.

40. O'Grady J.G. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity / J.G. O'Grady // *Hepatology*. – 2005. – Vol.42. – P.1252–1254.

41. 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.

42. 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
43. Polson J. AASLD position paper: the management of acute liver failure / J. Polson, W.M. Lee // *Hepatology*. – 2005. –Vol.41. –P.1179–1197.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Rocca P. Imatinib mesylate-induced acute cytolytic hepatitis/ P. Rocca, S. Jastimi, J. Troney, J.Y. Scoazec, A. Boucher, T. Vial, C. Trepo, et al. // *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. – 2004. –Vol. 28. –P.918–919.
48. Sawyers C.L. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study / C.L. Sawyers, A. Hochhaus, E. Feldman, J.M. Goldman, C.B. Miller, O.G. Ottmann, C.A. Schiffer et al.// *Blood*. – 2002. –Vol.99, Suppl.10 – P.3530 –3539.
49. 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.
50. Suzuki R. Imatinib-induced Severe Hepatitis in a 9-Year-old Girl With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia / R. Suzuki, C. Kobayashi, A. Sakai, H. Fukushima, M. Tagawa, K. Satomi, T. Nanmoku, R. Sumazaki, T. Fukushima // *Journal of Pediatric Hematology-Oncology*. – 2015. Vol.37, Suppl.6. – e368 –71.
51. 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.

52. 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.

53. Thia T.J. Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection / T.J. Thia, H.H. Tan, T.H. Chuah, W.C. Chow, H.F. Lui // Singapore Medical Journal. – 2008. – Vol. 49, Suppl.3. – e86 – 9.

54. Tonyali O. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors / O. Tonyali, U. Coskun, R. Yildiz, T. Karakan, U. Demirci, N. Akyurek, M. Benekli et al. // Med Oncology. – 2010. – Vol. 27. – P.768–773.

55. Wang Y.D. Hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate / Y.D. Wang, G.H. Cui, M. Li, B. Gowrea, J. Xia, Y. Hu // Chinese Medical Journal. – 2012. –Vol.25. –P.2636–2637.

56. 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.