

УДК [616.155.392.8 - 036.12 - 085.27: 616.36 - 002.1 - 099 - 02] (048.8)

И. С. ДЯГИЛЬ¹, д. мед. н.; Л. В. ЖУРАВЛЁВА², д. мед. н., профессор; Д. С. ГАМОВ³, Н. А. ЛОПИНА²,
И. В. КУЗНЕЦОВ⁴, к. мед. н.; И. В. ДМИТРЕНКО¹

¹Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины, Киев,

²Харьковский национальный медицинский университет,

³КУОЗ «Черкасский областной онкологический диспансер» Черкасского областного совета,
Областной лечебно-диагностический гематологический центр,

⁴КУОЗ «Харьковская областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»,
Харьковская медицинская академия последипломного обучения/

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

Резюме

Статья посвящена гепатоцелюлярным осложнениям терапии хронической миелоидной лейкемии. В настоящее время достигнуты некоторые успехи в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности хронической миелоидной лейкемией, что, в первую очередь, связано с развитием таргетной терапии, а именно – с созданием специфических ингибиторов тирозинкиназы (иматиниба, нилотиниба, дазатиниба и др.). Появление иматиниба кардинально изменило подходы к терапии хронической миелоидной лейкемии, а появление вслед за ним препаратов второй линии (нилотиниба, дазатиниба) повысило 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. Обсуждаются 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

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 3 000 больных ХМЛ. Частота этой патологии 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, неспособных 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, больных 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].

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, контролирующей 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

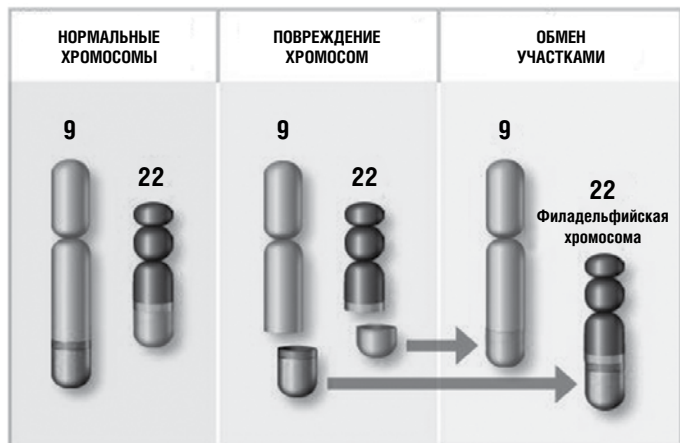


Рис. 1. Транслокация генов, образование филадельфийской хромосомы

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, которая значительно улучшила 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].

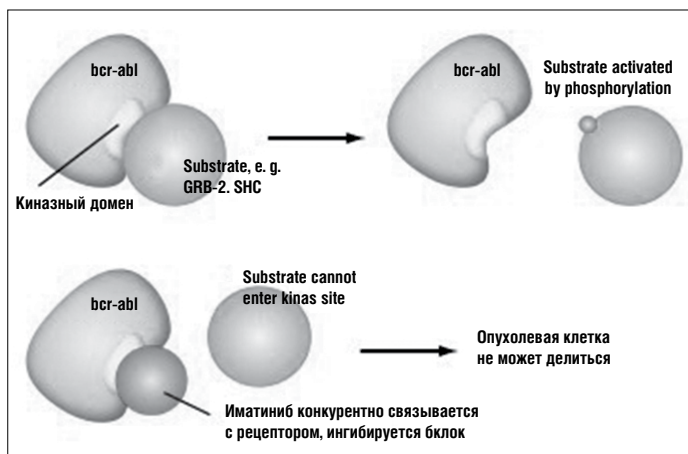


Рис. 2. Механизм действия ингибитора тирозинкиназы иматиниба

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].

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 течение первых 2 месяцев после начала лечения, но может быть отсрочено и обычно обратимо [56]. Разработка и внедрение в клиническую практику лечения ХМЛ таргетных противоопухолевых препаратов поставило перед современной медициной ряд новых проблем, в частности исследование их побочных эффектов не только во время терапии, но и в отдаленный период наблюдения после нее.

Фатальная гепатотоксичность, индуцированная ИТК, встречается достаточно редко, по сравнению с гепатотоксическими препаратами других классов, но может приводить к отсроченным последствиям, таким как цирроз печени [2–4]. 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 Talraz M. и соавторов, в котором принимало участие 235 пациентов с ХМЛ в фазе акцелерации, в котором сравнивалось применение 400 и 600 мг иматиниба, была дока-

зана більша дозозависима ефективність 600 мг препарату в сутки, по сравнению с 400 мг/сутки, що проявлялось в більшій частоті розвитку цитогенетичного ответа и его длительности, більшій виживаємості таких пацієнтів при сопоставимій переносимості без клінічеськи значимого підвищення токсичності [51].

Иматиниб являється золотим стандартом першої лінії терапії РН-положительної ХМЛ во всьм мире. В отношении этой патологии выделяют три группы критериев эффективности лечения: клинико-гематологические, цитогенетические и молекулярные. Применение иматиниба может обеспечить ремиссию на всех трех уровнях.

Критериями эффективности терапии ХМЛ являются:

- полный гематологический ответ, характеризующийся нормализацией размеров печени, селезенки и показателей клинического анализа крови;
- полный цитогенетический ответ – отсутствие в костном мозге РН+ 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, не только ухудшающих качество жизни пациентов, но и 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 бронхолит), мочевыделительной системы (протеинурия, почечная недостаточность), ЖКТ (диарея, перфорация кишечника), печени (острый и хронический токсический гепатит), ЦНС (лейкоэнцефалопатия), эндокринной системы (гипопаратиреоз), костного мозга, кожи [2, 3, 10, 14].

DeLeve L. D. и соавторы в 3-ем издании своей 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 АлАТ более 5 норм среди 1–3 % пациентов в случае монотерапии иматинибом и у 53 % из тех, кто получает иматиниб в комбинации с другими препаратами. Также описывают 5 случаев тяжёлого повреждения печени и один случай острой печеночной недостаточности [17].

Токсичность таргетных препаратов объясняется тем, что они, по всей видимости, обладают неполной 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 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 [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 летальному исходу.

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 значимым острым повреждением печени с развитием острого гепатита, острой печеночной недостаточности;
- реактивацией хронического гепатита В.

Повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке при терапии иматинибом является типичным, однако повышение уровня АлАТ 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, может потребоваться временная коррекция дозы препарата или временное прекращение его приёма с повторным возобновлением применения в более низкой дозе, что рекомендуется, если уровни сывороточных трансаминаз заметно повышены (АлАТ или АсАТ устойчиво в 5 и более раз выше ВГН или уровень билирубина в 3 и более раз выше ВГН). В то же время на сегодня описаны клинические случаи, при которых прием 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 приеме препарата от 2 до 6 месяцев. Характер повреждения печени и связанное с ним повышение уровня сывороточных ферментов, как правило гепатоцеллюлярный, хотя сообщалось и о холестатических, и о смешанных формах гепатита. Кроме того, описаны случаи острой печеночной недостаточности и смерти на фоне терапии иматинибом, а также тяжелого гепатита, приводящего к циррозу печени. Также сообщалось о случаях хронического гепатита при длительном приеме иматиниба.

Уже в первые 10 лет применения иматиниба было зарегистрировано более десяти случаев клинически выраженного острого

повреждения печени, вызванного иматинибом, и, по меньшей мере, шесть 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-й степени (повышение сывороточных трансаминаз в 5–20 раз больше ВГН) или 4-й 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 выше ВГН) или 4-й 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 – 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 K. и соавторы 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, АЛАТ до 342 ед/л, которые нормализовались в течение трех недель после отмены препарата. При гистологическом исследовании печени выявлен цитоллиз, 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 доз 400 и 600 мг иматиниба. Было зарегистрировано повышение уровня АЛАТ в 5 и более раз ВГН в 3 % и билирубина – в 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, по сравнению с дозой 400 мг/сутки, что проявлялось в большей частоте развития цитогенетического ответа и его длительности, 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 о развитии на фоне применения препарата тошноты, миалгии, отеков и сыпи, однако при этом не упоминалось о гепатотоксичности или повышении уровня АЛАТ [16]. В исследовании с участием 532 пациентов с ХМЛ, которые получали 400 мг иматиниба в сутки, описано достижение полного гематологического ответа у 95 % пациентов, у 2,1 % пациентов терапия была остановлена из-за развития 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 период бластного криза показано прекращение терапии из-за развития побочных действий у 5 % пациентов; у одного пациента отмечено значительное повышение уровня сывороточных трансаминаз и тяжёлое повреждение печени; повышение уровня АЛАТ более 5 ВГН регистрировалось в 2 % случаев и повышение уровня билирубина более 3 норм – в 4 % случаев. В целом исследование продемонстрировало благоприятный профиль переносимости иматиниба и значительную его эффективность при использовании у пациентов с ХМЛ в период бластного криза [48]. James C. и соавторы описали 2 случая серьёзного иматиниб-индуцированного повреждения печени и значимого повышения уровня АЛАТ (2430 ед/л и 159 ед/л) у женщин с ХМЛ в возрасте 58 и 35 лет, получающих терапию иматинибом в течение 5 и 12 месяцев, показатели которых возвращались в норму после отмены препарата, что проявлялось в восстановлении функции печени и лабораторных показателей, 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 повышается уровень иматиниба, тем самым увеличивая его токсичность. При повторном применении иматиниба у пациентов отмечался рецидив повреждения печени и повышение уровня сывороточных трансаминаз. В двух случаях тип повреждения носил гепатоцеллюлярный характер (определяемый как повышение уровней АсАТ и АЛАТ > 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: цитоллиз был замечен вокруг портальных трактов, был выявлен небольшой фиброз. Эти типы поражения коррелировали с умеренно повышенным уровнем сывороточных трансаминаз и более продолжительным течением заболевания [28].

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

Kikuchi S. и соавторы сообщали о развитии тяжёлого повреждения печени с развитием острого токсического гепатита у 40-летней женщины с ХМЛ на фоне полного цитогенетического,

однако не полного молекулярного ответа через 6 месяцев после начала применения иматиниба с повышением уровня АЛАТ до 559 ед/л, протромбинового индекса (ПТИ) на 46 %, билирубина до 170,9 мкмоль/л, нормализовавшихся в течение 2 месяцев после прекращения терапии [31]. Ikuta K. и соавторы сообщали также о тяжёлом повреждении печени при применении иматиниба у женщины в возрасте 51 год с ХМЛ, развившимся через 3 месяца от начала терапии, которое возобновилось после возобновления терапии иматинибом в низкой дозе, однако не рецидивировало 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 соавторы сообщали о гепатотоксичности на фоне применения иматиниба у 22-летней женщины, больной ХМЛ, через месяц после начала терапии, с развитием желтухи (билирубин 437,6 мкмоль/л, АЛАТ 1337 ед/л), которая прекратилась через 3 месяца после окончания терапии иматинибом [7].

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

Ferreiro D. и соавторы сообщали о 5 случаях повышения уровня сывороточных трансаминаз через 2–8 месяцев после начала терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ (АЛАТ 183–1080 ед/л). При этом у всех пациентов назначение преднизолона или метилпреднизолона 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 соавторы 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 (АЛАТ 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 долговременную терапию иматинибом в течение 18 месяцев, в результате острой печёночной недостаточности (АЛАТ 201 ед/л, билирубин 444,44 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (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 длительной терапии иматинибом и необходимость регулярного мониторинга функции печени [15]. Fuster F. и соавторы также описывали в кли-

нических наблюдениях случаи иматиниб-индуцированного токсического гепатита через 4–8 месяцев после начала применения этого препарата при ХМЛ и одного фатального повреждения печени с развитием острой печёночной недостаточности. Авторы описывают появление 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, АЛАТ 570 ед/л, антинуклеарные антитела (АНА) были положительными), поддающегося терапии преднизолоном [6]. Ridruejo E. и соавторы сообщали о развитии острого гепатита на фоне применения иматиниба у 51-летней женщины с ХМЛ, у которой через 5 месяцев после начала терапии этим препаратом (400 мг в день) появились устойчивость и значительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз (АЛАТ 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 до начала терапии иматинибом были нормальными. 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, АЛАТ – 3185 ед/л, АсАТ – 2224 ед/л, щелочной фосфатазы – 648 ед/л. Протромбиновый индекс составлял 30 %. Обследования 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 соавторы сообщали о развитии острой печёночной недостаточности у 47-летней пациентки с ХМЛ через 18 месяцев после приёма иматиниба (билирубин 341,9 мкмоль/л, АЛАТ 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 53-летней женщины 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 заболеваний печени и до начала применения иматиниба показатели функции печени были нормальными. В биохимичес-

ком анализе крови было зарегистрировано выраженное повышение уровня аминотрансфераз сыворотки (АлАТ 944 ед/л, АсАТ 678 ед/л) с минимальным увеличением щелочной фосфатазы (195 ед/л) и нормальным уровнем 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 отмечались желтуха и тремор, как проявления 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 выявлен центролобулярный некроз, воспаление (гепатоцеллюлярный тип поражения). Хотя аутоантитела не были обнаружены, гепатотоксичность иматиниба имеет признаки, указывающие на иммунологически опосредованное повреждение, отвечающее на иммуносупрессию. Заметное ухудшение клинического состояния этой пациентки привело к иницированию высокодозовой терапии преднизолоном, которая сопровождалась быстрым клиническим улучшением. Быстрое снижение дозы преднизолона (с 40 до 10 мг в сутки) сопровождалось временным повышением уровня АлАТ, что требовало возобновления введения преднизолона в дозировке 40 мг в сутки, и, после нормализации уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, кортикостероиды были отменены. Позднее пациентка получала терапию сунитинибом (другим ингибитором тирозинкиназы) без рецидива поражения печени [54].

Bilgi N. и соавторы 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, АлАТ 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 уровня сывороточных трансаминаз и осторожности применения растительных препаратов с учётом межлекарственных взаимодействий на фоне применения иматиниба [8]. Gupta S. и соавторы сообщали о развитии иматиниб-индуцированной гепатотоксичности у 20-летней пациентки с ХМЛ через 2 недели после применения иматиниба (билирубин 17,1 мкмоль/л, АлАТ 2364 ед/л), с положительной динамикой после отмены иматиниба и возобновлением его применения, что снова сопровождалось нарушением функции печени (билирубин 42,74 мкмоль/л, АлАТ 654 ед/л) и требовало назначения преднизолона с постепенной его отменой и продолжением терапии иматинибом [23]. Martinez Pascual C. и соавторы сообщали о развитии фульминантного гепатита с желтухой на фоне приёма иматиниба у 34-летней пациентки с ХМЛ через 8 месяцев после начала терапии (билирубин 247,9 мкмоль/л, АлАТ 1856 ед/л, ПТИ 39 %), прогрессирующего в течение нескольких недель до тяжелой печёночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени, которая сопровождалась положительной клинико-лабораторной дина-

микой. Гистологическое исследование эксплантата показало 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 АлАТ 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-HBc). 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, 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 хронического заболевания печени и низкий уровень ДНК ВГВ, отрицательный HBeAg в сыворотке. Иммуносупрессия сопровождается увеличением репликации ВГВ с повышением уровня ДНК ВГВ до высоких значений, 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 соавторы 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 (АлАТ 1574 ед/л, билирубин 427,45 мкмоль/л, ПТИ 14 %), сопровождающееся реактивацией ВГВ по данным ПЦР с прогрессирующей печёночной недостаточностью и летальным исходом через 5 недель [27]. Lakhani S. и соавторы также сообщали о реактивации ХВГВ у 50-летнего пациента на фоне применения иматиниба через 3 месяца после начала приёма препарата (билирубин 121,4 мкмоль/л, АлАТ 2120 ед/л, ДНК ВГВ 29 млн копий в мл), раз-

решившегося через 6 недель после отмены препарата с падением уровня ДНК ВГВ менее 3000 копий в мл [34]. Thia T. J. и соавторы сообщали о летальном исходе у пациента с ХМЛ и ХВГВ вследствие развития острой фатальной печёночной недостаточности у 45-летнего пациента на фоне терапии иматинибом (ДНК ВГВ более 1 млн копий в мл, билирубин 182,9 мкмоль/л, АЛАТ 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 тяжёлому повреждению печени и потребовало проведения ее трансплантации. До терапии уровень сывороточных трансаминаз был в норме, ПЦР ДНК ВГВ (<2,000 копий в мл), HBeAg отрицательный, анти-HBe положительные. Повреждение печени манифестировало через 9 месяцев после начала терапии иматинибом в дозе 400 мг в сутки появлением тошноты, слабости, желтушности на фоне реактивации вирусного гепатита В. Уровень билирубина составлял 141,9 мкмоль/л, АЛАТ – 254 ед/л и ДНК ВГВ 100 млн. копий в мл. Тестирование на маркеры вирусных гепатитов А и С, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусную инфекцию было отрицательным. При УЗ обследовании не было выявлено признаков билиарной обструкции, но обнаружены повышение эхогенности печени и умеренная спленомегалия. Была остановлена терапия иматинибом и начата противовирусная терапия ламивудином, однако, несмотря на проводимую терапию, уровень билирубина нарастал 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 уровень сывороточного билирубина и ферментов оставались в норме, а ДНК ВГВ уменьшилась до неопределяемых уровней. Была продолжена терапия ламивудином, и через 7 месяцев после трансплантации печени был возобновлён приём иматиниба без дальнейших осложнений [29].

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

Wang Y. D. и соавторы сообщали о реактивации ХВГВ у 40-летнего пациента с ХМЛ через 6 месяцев от начала терапии иматинибом (уровень билирубина 51,3 мкмоль/л, АЛАТ 1011 ед/л, ДНК HBV 285,000 копий в 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 относительно гепатотоксичности иматиниба представлены в таблице 1

Около 13 % случаев острой печёночной недостаточности в США обусловлены применением лекарственных препаратов. В проспективном исследовании Drug Induced Liver Injury Network (DILIN), проведенном в США, в котором изучали лекарственно-опосредованные поражения печени, было показано, что среди 300 случаев лекарственно-индуцированного поражения печени с 2003 по 2008 г. один случай приходился на иматиниб [11]. В другом исследовании в США, в котором изучалось 1 198 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 предшествовавшую терапию альфа-интерфероном, было показано, что в течение 4-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 9-летней девочки с острой лимфобластной Ph-позитивной лейкемией с развитием гепатотоксичности 4 степени и тяжёлого некроза гепатоцитов по данным биопсии печени. Функция печени и печёночные тесты нормализовались после отмены иматиниба и применения преднизолона в течение 4 недель [50].

В систематическом обзоре, посвященном гепатотоксичности ингибиторов тирозинкиназы, было отмечено, что повышение уровня АЛАТ, 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, индуцированным лекарственными средствами, проводимом в Исландии, в течение 2-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 от фокального некроза 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 тяжёлой гепатотоксичности на фоне применения иматиниба зарегистрировано у женщин [6].

Novartis, производитель иматиниба, рекомендует проведение оценки функции печени (уровень трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы и протромбиновое время) до начала лечения, а затем ежемесячно или по клиническим показаниям. Если уровень билирубина превышает > 3 × ВГН или уровень печеночных трансаминаз > 5 × ВГН, то иматиниб следует отменить до тех пор,

Таблица 1. Резюме ранее описанных случаев тяжелого (фатального и нефатального) повреждения печени на фоне терапии иматинибом

Авторы	Основной диагноз	Время появления повреждения печени от начала терапии	Печёночная биопсия	Клинические исходы
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
Rocca P. et al. (2004)	ХМЛ	2 месяца	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 3 месяца
Kikuchi S. et al. (2004)	ХМЛ	6 месяцев	Некроз гепатоцитов	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 2 месяца
Ikuta K. et al. (2005)	ХМЛ	3 месяца	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом и назначения преднизолона 20 мг/сутки
Ayoub W. S. et al. (2005)	ХМЛ	1 месяц	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом через 3 месяца
Ferrero D. et al. (2006)	ХМЛ	2–8 месяцев	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом и назначения преднизолона или метилпреднизолона в дозировке 25–40 мг/сутки через 3–8 недель
Dhalluin-Venier V. et al. (2006)	ХМЛ	2 недели	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом и назначения гормонотерапии
Cross T.J. et al. (2006)	ХМЛ	18 месяцев	Тяжёлый печеночный некроз	Трансплантация печени, летальный исход
Ikeda K. et al. (2006)	ХМЛ	5 месяцев	-	Реактивация ВГВ, летальный исход через 5 недель
Ridruejo E. et al. (2007)	ХМЛ	5 месяцев (400 мг/сут)	-	Острая печёночная недостаточность, потребовавшая трансплантации печени, летальный исход через 4 недели после развития повреждения печени
Al Sobhi et al. (2007)	ХМЛ	-	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном
Lakhani S. et al. (2008)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	3 месяца	-	Восстановление через 6 недель после отмены препарата с падением уровня ДНК ВГВ менее 3000 копий в мл
Thia T.J. et al. (2008)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	-	-	Острая фатальная печёночная недостаточность, летальный исход
Perini G. F. et al. (2009)	ХМЛ	18 месяцев	-	Проведение трансплантации печени с положительным послеоперационным результатом
Kang B. W. et al. (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. et al. (2010)	Желудочно-кишечная стромальная опухоль	10 недель (400 мг/сут)	Центролобулярный некроз, воспаление и гепатит (гепатоцелюлярный тип поражения)	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном в течение 2 месяцев
Bilgi N. et al. (2010)	ХМЛ	7 лет	-	Выздоровление после прекращения приёма женьшеня и назначения преднизолона с последующим возобновлением терапии иматинибом
Kim S.G. et al. (2010)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	-	-	Трансплантация печени с положительным послеоперационным эффектом
Gupta S. et al. (2011)	ХМЛ	2 недели	-	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном
Martínez Pascual C. et al. (2011)	ХМЛ	8 месяцев	Массивный некроз	Трансплантация печени с положительной клинико-лабораторной динамикой
Wang Y.D. et al. (2012)	ХМЛ, реактивация ХВГВ	6 месяцев	-	Назначение энтекавира с положительным эффектом и возобновление терапии иматинибом
Suzuki R. et al. (2015)	Острый лимфобластный лейкоз Rh-положительный (педиатрическая практика)	-	Обширный дольковый и периферальный некроз гепатоцитов	Восстановление после прекращения терапии иматинибом, терапии преднизолоном в течение 4 недель

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

пока уровень билирубина не вернется к показателю $<1,5 \times \text{ВГН}$, а уровень трансаминаз не вернется к значениям $<2,5 \times \text{ВГН}$.

Deininger и соавторы рекомендуют проведение оценки функциональных проб печени до начала терапии иматинибом, 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, посредством которого осуществляется метаболизм иматиниба. CYPs 1A2, 2D6, 2C9 и 2C19 играют второстепенную роль 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 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 крови. При одновременном применении иматиниба и симвастина отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастина 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 синдрома цитолиза, так и тяжёлого повреждения печени на фоне терапии иматинибом, что требовало проведения терапии пероральными противовирусными препаратами, а также трансплантации печени. Важно отметить, что пациентам, которые должны получать длительную терапию иматинибом, необходимо предварительно провести скрининг на

ВГВ, и при наличии HBsAg-положительного статуса получить противовирусную профилактику для предотвращения реактивации вируса пероральными противовирусными препаратами, такими как энтекавир, ламивудин, телбивудин или тенофовир.

Роль трансплантации печени в случае развития тяжёлой гепатотоксичности до конца не известна. 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 аминотрансфераз 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 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 [2–4]. 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, при назначении такой терапии необходимо 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.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. 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, Т. 7. – С. 16–27.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271.
3. Клярцкая И. Л. Токсические поражения печени у онкобольных при химиотерапии / И. Л. Клярцкая, Е. В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 1. – С. 26–31.
4. 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. Imatinib-induced immune hepatitis: case report and literature review / E. Al Sobhi, Z. Zahran, E. Zavallos, A. Zuraiki // Hematology. – 2007. – Vol. 12. – P. 49–53.
7. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity / W. S. Ayoub, S. A. Geller, T. Tran [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol. 39. – P. 75–77.
8. 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. 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 [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – P. 1419–1425.
10. Targeted therapies: tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies, and cytokines / B. A. Chabner, J. Barnes, J. Neal [et al.] // Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. – 12th ed. – New York: McGraw-Hill, 2011. – P. 1731–1753.
11. 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 [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1924–1934.
12. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia / M. H. Cohen, G. Williams, J. R. Johnson [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 (ST1571; 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. Imatinib mesylate as a cause of acute liver failure / T. J. Cross, C. Bagot, B. Portmann [et al.] // American Journal of Hematology. – 2006. Vol. 81. – P. 189–192.
16. 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. Imatinib mesylate-induced acute hepatitis with autoimmune features / V. Dhalluin-Venier, C. Besson, S. Dimet [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2006. – Vol. 18. – P. 1235–1237.
19. Complete Reversion of Imatinib-Induced. Hepatotoxicity in Chronic Myeloid Leukemia Patients by Low-Intermediate Dose Corticosteroid / D. Ferrero, E. M. Pogliani, G. Rege-Cambrin [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2005. – Vol. 106. – P. 48–56.
20. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity / D. Ferrero, E. M. Pogliani, G. Rege-Cambrin [et al.] // Haematologica. – 2006. – Vol. 91, Suppl. 6 ECR27.
21. Imatinib-induced toxic hepatitis: description of two cases and review of the literature / F. Fuster, L. Medina, R. Vallansot [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2007. – Vol. 30. – P. 525–530.
22. 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 ST1571 (IRIS) trial / F. Guilhot, B. Druker, R. A. Larson [et al.] // 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. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib / A. Haouala, N. Widmer, A. M. Duchosal [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117, Suppl. 8. – P. 75–87.
25. Hehlmann R. Chronic myeloid leukaemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // Lancet. European Leukemia Net. – 2007. – Vol. 370, Suppl. 9584. – P. 342–350.
26. 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 [et al.] // International Journal of Hematology. – 2005. – Vol. 82. – P. 343–346.
27. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment / K. Ikeda, Y. Shiga, A. Takahashi [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2006. – Vol. 47. – P. 155–157.
28. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment / C. James, H. Trouette, G. Marit [et al.] // Leukemia. – 2003. – Vol. 17. – P. 978–979.
29. 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 [et al.] // International Journal of Hematology. – 2009. – Vol. 90. – P. 383–387.
30. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia / H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus [et al.] International ST1571 CML Study Group // New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, Suppl. 9. – P. 645–652.
31. 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 [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2004. – Vol. 45. – P. 2349–2351.
32. 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 [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2010. – Vol. 42. – P. 843–845.
33. 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. 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. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study / A. M. Larson, J. Polson, R. J. Fontana [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 [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 3455–3456.
37. 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. 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 [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. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis / K. Ohyashiki, Y. Kuriyama, A. Nakajima [et al.] // Leukemia. – 2002. – Vol. 16. – P. 2160–2161.
42. Nilotinib post-liver transplantation for acute hepatic failure related to imatinib / G. F. Perini, F. P. Santos, V. Funke [et al.] // Leukemia Research. – 2009. – Vol. 33, Suppl. 12. – P. 234–235.
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 [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, Suppl. 40. – P. 5076.
45. Reuben A. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study / A. Reuben, D. G. Koch, W. M. Lee. // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – P. 2065–2076.
46. Imatinib-induced fatal acute liver failure / E. Ridruejo, R. Cacchione, A. G. Villamil [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, Suppl. 48. – P. 6608–6611.
47. Imatinib mesylate-induced acute cytolytic hepatitis / P. Rocca, S. Jastimi, J. Trancy [et al.] // Gastroentérologie Clinique et Biologique. – 2004. – Vol. 28. – P. 918–919.
48. 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 [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. Imatinib-induced Severe Hepatitis in a 9-Year-old Girl With Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia / R. Suzuki, C. Kobayashi, A. Sakai [et al.] // Journal of Pediatric Hematology-Oncology. – 2015. – Vol. 37, Suppl. 6. – P. 368–371.

51. 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 [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. 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 [et al.] // *Singapore Medical Journal*. – 2008. – Vol. 49, Suppl. 3. – P. 86–89.
54. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors / O. Tonyali, U. Coskun, R. Yildiz, [et al.] // *Med Oncology*. – 2010. – Vol. 27. – P. 768–773.
55. Hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate / Y. D. Wang, G. H. Cui, M. Li [et al.] // *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.

Резюме

До питання гепатотоксичності інгібітора тирозинкінази іматинібу у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією

I. С. Дягіль¹, Л. В. Журавльова², Д. С. Гамов³, Н. А. Лопіна²,
I. В. Кузнецов⁴, I. В. Дмитренко¹

¹Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, Київ,

²Харківський національний медичний університет,

³КЗОЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради, Обласний лікувально-діагностичний гематологічний центр,

⁴КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена гепатоцелюлярним ускладненням терапії хронічної мієлоїдної лейкемії. На сьогодні досягнуті певні успіхи в лікуванні пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, зокрема хронічною мієлоїдною лейкемією, що, насамперед, пов'язано з розвитком таргетної терапії, а саме – зі створенням специфічних інгібіторів тирозинкінази (іматинібу, нілотинібу, дазатинібу та ін.). Поява іматинібу кардинально змінила підходи до терапії хронічної мієлоїдної лейкемії, а поява слідом за ним препаратів другої лінії (нілотинібу, дазатинібу) збільшила ймовірність розвитку ремісії у випадках резистентності до терапії іматинібом. Однак поряд з високою ефективністю ці препарати мають певну токсичність. У статті детально розглянуто ураження печінки на фоні терапії інгібітором тирозинкінази – іматинібом. Наводяться розширені дані світового досвіду застосування даного препарату з позиції його гепатотоксичності. Обговорюється моніторинг функції печінки на фоні терапії іматинібом і варіанти корекції іматиніб-індукованої гепатотоксичності.

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

Summary

To the question of hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitor imatinib in patients with chronic myeloid leukemia

I. S. Dyagil¹, L. V. Zhuravlyova², D. S. Hamov³, N. A. Lopina²,
I. V. Kuznetsov¹, I. V. Dmitrenko¹

¹National Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

²Kharkiv National Medical University

³KZOZ «Cherkasy Regional Oncology Dispensary» of Cherkasy Regional

⁴Council, Regional Medical Hematology Center

⁴KZOZ «Kharkiv Regional Hospital – Center for emergency medical care and disaster medicine», Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

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