

ID: 2019-02-8-A-18537

Клинический случай

Следин Д.Е., Титев О.Н.

Клинический случай лекарственного поражения печени, спровоцированный кордароном

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии

Научные руководители: к.м.н. Белова И.М., к.м.н. Белова О.Л.

Резюме

Лекарственные поражения печени (ЛПП) включают широкий спектр патологических процессов, которые развиваются в ней при введении препаратов в терапевтических дозах (метотрексат, НПВС, АСК, ретинол, ГКС, амиодарон, антагонисты кальция, эстрогены, парацетамол, верапамил, тетрациклин, вальпроевая кислота). Неуклонный рост развития ЛПП среди пациентов (6-8 случаев на 100 000 пациентов [1]) обязывает к более тщательному подбору лекарственных препаратов с учётом соматической патологии, а также знания побочных эффектов препаратов. По данным литературы ЛПП являются причиной 2-5% всех госпитализаций по поводу желтухи, 40% случаев гепатитов у лиц старше 40 лет и 25% всех случаев развития молниеносной (фульминантной) формы печеночной недостаточности. [2]

Ключевые слова: кордарон, амиодарон, лекарственные поражения печени

Амиодарон (кордарон) – один из самых используемых и распространенных препаратов для лечения тахикардий, за счёт его разнонаправленных фармакодинамических эффектов. Однако, применение кордарона возможно не у всех пациентов, в связи с наличием широкого спектра нежелательных побочных реакций. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень часто ($\geq 10\%$) отмечается изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (1,5-3 кратное превышение нормальных значений), наблюдающееся в начале лечения и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно; часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) - острое поражение печени с повышением трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной; очень редко ($< 0,01\%$) - хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз) иногда фатальные. [3]

Описание клинического случая

Больная Н., 66 лет поступила в отделение онкогематологии для очередного обследования и лечения по поводу:

Основное заболевание: Макроглобулинемия Вальденстрема с секрецией парапротеина М-каппа.

Сопутствующее заболевание: ИБС. Атеросклеротическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертония III ст., риск 4.

Больной себя считает с сентября 2015 г., когда появилась слабость, потливость. В анализе крови определялась анемия (гемоглобин до 80 г/л, увеличение СОЭ), амбулаторно получала терапию препаратами железа с положительным эффектом. В марте 2016 г. вновь появились жалобы на слабость, недомогание, потливость, потерю аппетита. Была сделана миелограмма, при ИГХ исследовании – макроглобулинемия Вальденстрема, М-градиент 12,9 г/л, иммунофиксация Iq-M-каппа, остеодеструкции не выявлено.

С апреля 2016 г. лечится и наблюдается в клинике профпатологии и гематологии СГМУ. ПХТ проводилась с частотой через 1-2 мес. (R-СНОР, монотерапия мабтерой) с положительным эффектом (М-градиент отрицательный с марта 2017 г.).

После каждого проведенного курса ПХТ признаков поражения печени не наблюдалось.

В конце марта 2017 г. развился пароксизм фибрилляции предсердий, была госпитализирована в кардиологическое отделение ГКБ № 1, кардиологом был назначен Кордарон (в дозе 600 мг для купирования приступа, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут), который получала до ноября 2017 г. (7,5 месяцев). В ноябре 2017 г. при очередном обследовании было замечено повышение уровня трансаминаз, (Табл. 1, табл. 2) На УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено.

Таблица 1. Результат биохимического анализа крови от 08.11.2017 г.

| Показатели | Результаты | Нормальные значения |
|--------------------|----------------|---------------------|
| Щелочная фосфатаза | 531 ЕД/л | 100-320 |
| АлТ | 161 ЕД/л | 0-40 |
| АсТ | 141 ЕД/л | 0-40 |
| Амилаза | 39 ЕД/л | 23-100 |
| Холестерин | 4,16 ммоль/л | 3,3-5,2 |
| Креатинин | 84 ммоль/л | 44-90 |
| Общий билирубин | 20,10 мкмоль/л | 5,0-21,0 |
| Прямой билирубин | 6,34 ммоль/л | 1,0-3,4 |
| Общий белок | 73,0 г/л | 64,0-83,0 |
| ГГТ | 45 ЕД/л | 10-32 |
| Глюкоза | 5,8 ммоль/л | 4,2-6,1 |
| ЛДГ | 513 ЕД/л | 170-480 |
| Мочевина | 6,1 ммоль/л | 2,1-8,2 |
| Мочевая кислота | 324 мкмоль/л | 155-357 |

Таблица 2. Результат биохимического анализа крови от 13.11.2017 г.

| Показатели | Результаты | Нормальные значения |
|--------------------|----------------|---------------------|
| Щелочная фосфатаза | 546 ЕД/л | 100-320 |
| АлТ | 254 ЕД/л | 0-40 |
| АсТ | 223 ЕД/л | 0-40 |
| Креатинин | 94 ммоль/л | 44-90 |
| Общий билирубин | 14,29 мкмоль/л | 5,0-21,0 |
| Прямой билирубин | 4,88 ммоль/л | 1,0-3,4 |
| Общий белок | 68,3 г/л | 64,0-83,0 |
| ГГТ | 67 ЕД/л | 10-32 |
| Глюкоза | 5,51 ммоль/л | 4,2-6,1 |
| ЛДГ | 501 ЕД/л | 170-480 |
| Мочевина | 5,1 ммоль/л | 2,1-8,2 |
| Мочевая кислота | 391 мкмоль/л | 155-357 |

Таблица 3. Типы лекарственного поражения печени

| Синдром | АлТ | ЩФ | АлТ/ЩФ |
|---------------------------------|-----|----|--------|
| Гепатоцеллюлярный тип поражения | ≥2 | N | ≥5 |
| Холестатический тип поражения | N | ≥2 | ≤2 |
| Смешанный тип | ≥2 | ≥2 | 2-5 |

При объективном осмотре: кожа сухая, с желтушным оттенком, «печеночных» знаков не обнаружено, склеры иктеричны, печень пальпаторно и перкуторно в пределах нормы. В анамнезе ЖКБ – оперирована, выполнена холецистэктомия.

Таким образом, у пациентки выявлен смешанный тип (табл. 3) лекарственного поражения печени (увеличение уровня трансаминаз более, чем в 5 раз, увеличение уровня щелочной фосфатазы до 1,5 норм) предположительно спровоцированный кордароном.

Такие данные заставили отказаться от очередного курса ПХТ и приема кордарона, препаратов имеющих одинаковое однонаправленное нежелательное действие – гепатотоксичность. Назначены гепатопротекторы (Гептрал), урсодезоксихолевая кислота и больная выписана с рекомендациями наблюдения кардиолога, терапевта, гематолога, биохимического исследования крови в динамике с решением вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Спустя еще 2,5 мес. пациентка была вновь обследована, наблюдалась положительная динамика: исчезла желтушность кожи и иктеричность склер, снизился уровень трансаминаз (АлТ 130 ЕД/л, АсТ 120 ЕД/л, ЩФ 340 г/л, ГГТ 40 г/л).

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует развитие острого лекарственного поражения печени вследствие применения кордарона. Наличие факторов риска у больной (пожилой возраст, женский пол, полипрогмазия, предшествующая ПХТ, холецистэктомия в анамнезе) способствовали развитию ЛПП.

Таким образом, при назначении кордарона следует учитывать наличие сопутствующей патологии, имеющих факторов риска, которые могут способствовать лекарственному поражению печени.

Литература

- Ibanez L., Perez E., Vidal X., Laporte J. R. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs // J Hepatol. 2002; 37: 592–600.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2012, 3: 38-48.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2014, 1: 21-28.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 5. – С. 24–29.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Кордарон®. – Государственный реестр лекарственных средств. 2012; 20: 7-8.
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Consilium Medicum. 2006; 7: 5-9.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. Российские медицинские вести. 2009; 2: 78-83.