

УДК 615.322+615.065

© А.В. Матвеев, 2012.

## ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**А.В. Матвеев**

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь; ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины в АР Крым и г. Севастополе.*

### HEPATOTOXICITY OF HERBAL PRODUCTS

**O.V. Matveyev**

#### SUMMARY

Market of herbal products is growing every year. These products are unsafe and can cause adverse reactions. Hepatotoxicity is what attracts a particular interest. Basing on medical literature, the group of plants presenting a risk of liver injury has been defined. The sphere of their use and mechanisms of liver injury, as well as problems of researching the herbal products' hepatotoxicity, have been reviewed.

### ПРОБЛЕМИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

**О.В. Матвеев**

#### РЕЗЮМЕ

Ринок рослинних препаратів щороку збільшується. Ці засоби не є безпечними та можуть викликати побічні реакції, з яких окремий інтерес представляє гепатотоксичність. Базуючись на даних аналізу літератури, виокремлено низку рослин, для яких існує ризик розвитку уражень печінки. Розглянуто сферу їх застосування та механізми розвитку уражень печінки. В статті також розглянуто аспекти проблеми вивчення гепатотоксичності лікарських засобів рослинного походження.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность, поражение печени, лекарственные препараты, средства растительного происхождения.

Вопрос о влиянии средств растительного происхождения, используемых по различным показаниям, как в традиционной, так и нетрадиционной медицине, и чаще всего – без ведома врача, на состояние гепатобилиарной системы остаётся крайне актуальным.

Интерес медицинских работников к этой группе препаратов и её популярность среди пациентов постоянно растут. Это утверждение подкрепляется данными о продажах растительных средств в США – стране с наиболее ёмким фармацевтическим рынком [1]. С 1990 по 1997 год американский рынок растительных препаратов вырос на 380%, с 1,8 до 5,1 миллиарда долларов США [2].

В исследовании Strader D.B. было установлено, что 42% американцев прибегают к помощи альтернативных средств лечения своих заболеваний, но 19% при этом отдают предпочтение диетическим добавкам [3]. Эти данные – потребление препаратов растительного происхождения каждым пятым американцем – подтверждаются официальными органами США [4].

Популярны такие средства и в других странах мира. Так, 13,6% населения Италии регулярно используют средства нетрадиционной медицины, в том числе 2,4% среди детей [5, 6]. Немецкое исследование показало намного более частое по сравнению с США

и Италией использование средств альтернативной медицины жителями этой страны – 65% [7].

К сожалению, ни одно из упомянутых исследований не изучило причин, побуждающих больного к приёму таких средств. Частично ответ на этот вопрос дан в статьях Stickel F. и др. [8] и Lu S. [9]: субъективная эффективность препаратов растительного происхождения, уверенность в том, что такое лечение натурально и, следовательно, безопасно, неудовлетворённость лечением традиционными препаратами, побочные эффекты и недостаточное сопереживание врачей, а также ложное чувство «контроля» над собственным лечением.

Несмотря на растущий интерес к изучению фармакологии этой группы лекарственных средств, многие аспекты их практического применения все ещё требуют детального изучения. Распространённое мнение о безопасности средств растительного происхождения многими авторами подвергается критике [10], однако частота развития осложнений подобной терапии остаётся неизученной. Мало того, практикующие врачи зачастую не знают, какого характера побочные реакции могут развиваться у пациентов, принимающих растительные препараты.

Напомним, что согласно украинскому законодательству побочная реакция – это любая нежелательная, негативная реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств (Приказ МЗ Ук-

раины от 27.12.2006 №. 898).

Одними из наиболее частых побочных реакций традиционных ЛС являются лекарственные поражения печени.

Согласно данным А.Б. Зборовского, лекарственные поражения печени – это основная причина прекращения клинических испытаний (1/3) и прекращения регистрации на рынке, это 18% всех изъятых из общей мировой практики препаратов в период с 1961 по 1992 гг., 8% всех осложнений фармакотерапии и 3,5-9,5% сообщённых ПП ЛС. 2% госпитализаций по поводу возникновения желтухи и 25% всех случаев

фульминантной печёночной недостаточности обусловлены гепатотоксичностью лекарственных средств [11].

С целью выявления растительных препаратов, представляющих опасность в плане развития поражений печени, нами был проведён анализ медицинской литературы и информации баз данных ведущих медицинских издательств – InformaHealthcare, Wiley, Elsevier и др., а также регуляторных агентств США, ЕС, Канады.

Полученные нами результаты можно представить в виде таблицы 1.

Таблица 1.

### Некоторые лекарственные растения, обладающие потенциальной гепатотоксичностью

Растение (русское и латинское название)	Область применения	Влияние на гепатобилиарную систему
Огуречная трава, или Огуречник, или Бурачник ( <i>Borago officinalis</i> ) Гелиотроп ( <i>Heliotropium curassavicum</i> ) Крестовник ( <i>Senecio jacobaea</i> , <i>Senecio vulgaris</i> ) Окопник ( <i>S?mphytum officin?le</i> ) Шлемник обыкновенный ( <i>Scutellaria galericulata</i> ) Мате ( <i>Ilex paraguariensis</i> ) Мать-и-мачеха ( <i>Tussilago farfara</i> )	Оказывают психостимулирующее, тонизирующее действие, используются для лечения гипертензии, бронхиальной астмы, артритов, переломов и т.д.	Содержат пирролизидиновые алкалоиды, которые являются дозозависимыми гепатотоксинами. Их употребление приводит к развитию вено-окклюзионного синдрома, центрлобулярному некрозу, острой или хронической печёночной недостаточности, фиброзу и циррозу.
Зеленый чай ( <i>Camellia sinensis</i> )	Общетонизирующее действие, в виде экстракта используется по самым различным показаниям (диабет, опухоли и т.д.)	Содержащийся в экстракте эпигаллокатехингаллат или его метаболит эпикатехингаллат могут вызвать острый гепатит в т.ч. и холестатический.
Эхинацея	Иммуностимуляция, комплексная терапия ОРЗ.	Имеются данные о возникновении аутоиммунного гепатита.
Ларрея трёхзубчатая или креозотовый куст или чапараль ( <i>Larrea tridentata</i> ) и, возможно, другие виды ларреи ( <i>Larrea divaricata</i> , <i>Larrea mexicana</i> )	Лечение артритов, бронхита, насморка, диареи, хронических инфекций и др. Входит в состав «омолаживающих» БАДов.	За счёт содержащейся в частях растения норгидроугайаретовой кислоты вызывает холестаза, холангит, хронический гепатит и развитие цирроза печени.
Сенна александрийская ( <i>Cassia angustifolia</i> )	Используется как слабительное средство.	Описаны случаи развития острого гепатита, холецистита, холангита.
Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Обладает седативным действием. Используется в терапии депрессий.	Хорошо известен своим индуцирующим действием на систему цитохрома (СYP3A4, СYP2C9). Увеличивает риск развития поражения печени другими токсинами.
Лантана сводчатая ( <i>Lantana camara</i> )	Используется в лечении язвенной болезни, лихорадки, респираторных инфекций.	Содержит лантадени А и В. Приём лантаны в больших количествах приводит к развитию острого гепатита и смерти.

Продолжение Таб. 1.

Баранец пильчатый, или Плаун пильчатый ( <i>Lycopodium serratum</i> , <i>Huperzi serrata</i> )	Оказывает седативное действие, может использоваться в качестве ноотропа в терапии деменций.	Описаны случаи острого и хронического холестаза, развития фиброза и цирроза печени. Связывают с наличием компонента – левотетрагидропальматина.
Стефания, род растений ( <i>Stephaniaspp.</i> ) и Хохлатка, род растений ( <i>Corydalis spp.</i> )	Используются при заболеваниях периферической нервной системы, как седативные средства и др.	См. Баранец пильчатый.
Перец опьяняющий, кава, кава-кава ( <i>Piper methysticum</i> )	Используется в терапии тревожных состояний, обладает седативным действием, вызывает эйфорию.	Специфические кавалактоны могут вызвать острый гепатит (вплоть до фульминантного), холестаза.
Валериана лекарственная, или Кошачья трава ( <i>Valeriana officinalis</i> )	Транквилизирующее и седативное действие. Используется в лечении депрессий, бессонницы, депрессий.	Описаны случаи острого гепатита. Способна ингибировать изоферменты CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, увеличивая риск гепатотоксичности других средств.
Колючник смолоносный ( <i>Atractylis gummifera</i> )	Используется как противорвотное средство.	Компоненты колючника (антрактилозиды и гуммиферин) могут привести к возникновению острого гепатита, вплоть до фульминантных форм, с последующим развитием гепаторенального синдрома и смерти пациента.
Чистотел большой ( <i>Chelidonium majus</i> )	В народной медицине используется как общеукрепляющее средство, а также для лечения запоров, метеоризма и по др. весьма экзотичным показаниям.	Описаны случаи холестатического гепатита, фиброза печени, обсуждается роль чистотела в возникновении аутоиммунных поражений печени.
Клопогон или воронец кистевидный ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )	За счёт содержащихся фитоэстрогенов, нашёл своё применение как противоклиматическое средство.	Описаны случаи острого и хронического поражения печени.
Мята болотная ( <i>Mentha pulegium</i> )	Используется как успокаивающее средство, а также в лечении респираторных заболеваний.	Предположительно за счёт содержания пулегона вызывает некроз гепатоцитов.
Эфедрин ( <i>Ephedra sinica</i> )	Используется как тонизирующее средство и средство для коррекции веса при ожирении.	Эфедрин – основной компонент эфедры, ответственен за развитие острого гепатита, а также холестаза. Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита.
Джимнема Сильвестра или лесная ( <i>Gymnema sylvestre</i> )	Входит в состав БАДов для похудения.	Имеются сообщения о развитии острого гепатита и холестатического синдрома.

Продолжение Таб. 1.

Дубровник обыкновенный ( <i>T?uciumchama?dryс</i> )	Используется для снижения веса при лечении ожирения, диареи, при инфекциях полости рта. Угнетает аппетит.	«Летальный синтез» входящих в состав дубровника дитерпеноидов приводит к образованию метаболитов, повреждающих белки и ДНК, что приводит к некрозу и апоптозу гепатоцитов (гепатоцеллюлярный тип поражения). В том числе описаны и летальные случаи.
Гарциния камбоджийская ( <i>Garciniacambogia</i> )	Входит в состав БАДов для похудения.	Имеются сообщения о развитии острого гепатита и холестатического синдрома.
Сассафрас, род растений ( <i>Stephaniaspp.</i> )	Используется в качестве ароматизирующего, тонизирующего и противопростудного средства.	За счёт содержащегося алкалоида сафрола увеличивает риск развития хронического гепатита и опухолей.

Мы выделили ряд проблем, связанных с исследованиями гепатотоксичности растений.

1. Изучение гепатотоксичности растительных препаратов осложняется тем фактом, что пациенты часто пользуются не монопрепаратами, а многокомпонентными настойками, отварами, чаями и т.п., что, во-первых, затрудняет идентификацию токсического агента, а, во-вторых, создаёт условия для потенцирования негативного эффекта.

2. Разность состава лекарственных растений в зависимости от их происхождения, климатических условий, условий сбора и хранения сырья и т.д. [12] создаёт дополнительные трудности и в изучении медицинских препаратов растительного происхождения, и в исследовании их токсических свойств [13].

3. Неясными остаются и вопросы взаимодействия аллопатических лекарственных средств и средств растительного происхождения. Изучение негативного воздействия последних на организм человека вообще, и на печень в частности, осложняется отсутствием хорошо налаженной системы сообщения пациентами о побочных эффектах средств народной медицины [6]. С 2012 года в Украине создан механизм сообщения о случаях ПРЛС пациентом, однако в настоящее время её значимость по причине недавней имплементации оценить невозможно.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведённая нами работа позволила не только выделить ряд растительных средств, в отношении которых врач должен быть насторожен в плане развития поражений печени, но и сформулировать суть некоторых проблем изучения гепатотоксичных препаратов растительного происхождения, что может представлять интерес для исследователей этого вопроса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. World pharmaceutical markets in last 12 months (August 2012). [электронный ресурс] Режим доступа: [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com)

2. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L., Appel S., Wilkey S., Van Rompay M. et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey//JAMA. – 1998.– №280.– P.1569-1575.

3. Strader D.B., Bacon B.R., Lindsay K.L., La Breque D.R., Morgan T., Wright E.C. et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease //Am J Gastroenterol. – 2002.– №97.– P.2391-2397.

4. Barnes P.M., Bloom B., Nahin R.L. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007//Natl Health Stat Report.– 2008.– №12.– P.1-23.

5. Menniti-Ippolito F., Forcella E., Bologna E., Gargiulo L., Traversa G., Raschetti R. Use of unconventional medicine in children in Italy//Eur J Pediatr. – 2002.–№161.– P.690.

6. Licata A., Macaluso F.S., Craxi A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic // Intern Emerg Med. – 2012 [Epub ahead of print].

7. Fogden E., Neuberger J. Alternative medicines and the liver//Liver Int. – 2003. – №23.– P.213-220.

8. Stickel F., Patsenker E., Schuppan D. Herbal hepatotoxicity// J Hepatol. – 2005.– №43.– P.901-910.

9. Lu S.C. Antioxidants in the treatment of chronic liver diseases: why is the efficacy evidence so weak in humans?//Hepatology. – 2008.– Vol. 48, №5.– P.1359-1361.

10. Stockley's Herbal Medicines Interactions /Ed. E. Williamson, S. Driver, K. Baxter.– Pharmaceutical Press, 2009. – 423 p.

11. Зборовский А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренко, Ю.Б. Белоусов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.

12. Матвеев А.В., Комяева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №2. – С.130-136.

13. Navarro V. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity//SemLiv Dis. – 2009. – №29.– P.3733-3782.