

ДВА СЛУЧАЯ НА ХЕПАТОТОКСИЧНОСТ, ПРЕДИЗВИКАНА ОТ БИЛКОВИ ПРЕПАРАТИ ЗА КОРЕКЦИЯ НА ТЕЛЕСНАТА МАСА

Л. Матева¹, Я. Боянова¹, А. Алексиев¹, А. Михова²

¹Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

²Катедра по патоморфология, ВМА, София

Ключови думи: хепатотоксична реакция, билкови препарати за корекция на теглото, „Липоредукт плюс“, „Златно чудо“

Автор за контакт: Л. Матева, Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, бул. „Акад. Иван Гешов“ № 15, 1431 София, email: lucymateva@yahoo.com, тел. + 359 2 9523481

Резюме:

През последните години нарастват съобщенията за хепатотоксични реакции от билкови препарати и хранителни добавки, приемани за корекция на теглото и проявите на метаболитен синдром. Ние докладваме 2 случая на остро токсично чернодробно увреждане (остър хепатит) от смесен тип. Диагнозата е поставена на базата на критериите за лекарствено индуцирано чернодробно заболяване, приети от Българското дружество по гастроентерология и е изключена друга причина за чернодробното увреждане. При първия случай – жена на 39 г. възможна причина за наблюдаваната хепатотоксична реакция е приемът на „Липоредукт плюс“, който съдържа сух екстракт от стрък от цариче, кори от зърнастец, корени от ревен, корени от сена, както и ябълков оцет на прах, а при втория (жена на 36 г.) – билковата комбинация „Златно чудо“ която включва пчелен мед, екстракти от елеутерокок, червена боровинка, злог, бял равнец, лайка, бял трън и ленено семе. Проследяването на пациентките показва благоприятен изход с отзвучаване на симптомите и нормализиране на чернодробните ензими, билирубина и протромбиновото време. Лицата с наднормено тегло, затлъстяване и чернодробна стеатоза или друго чернодробно заболяване трябва да бъдат предупреждавани за възможни нежелани реакции при прием на билкови препарати. Те трябва да се търсят активно. Незабавното спиране на приема на подозираното хепатотоксично вещество ще намали тежките случаи.

Case reports

Заедно с прогресивното нарастване на честотата на затлъстяването и метаболитния синдром сред населението, нараства и консумацията на различни хранителни добавки и билкови препарати за корекция на телесната маса и дислипидемията¹. През последните години се увеличиха и съобщенията за предизвикани от тях чернодробни увреждания.²⁻⁷ Най-често се съобщава за лекостепенно повишение на чернодробните ензими или остър хепатит с обратно развитие след спиране на приема им⁷⁻¹². Не са редки обаче и докладите за тежка холестаза, аутоимунен хепатит, венооклузивна болест и фулминантна чернодробна недостатъчност, довела до трансплантация и дори смъртен

изход^{7,13-25}. Малко се знае за хепатотоксичните реакции у нас. Ето защо ние докладваме 2 случая на остър хепатит, предизвикан от прием на билкови препарати за корекция на телесната маса.

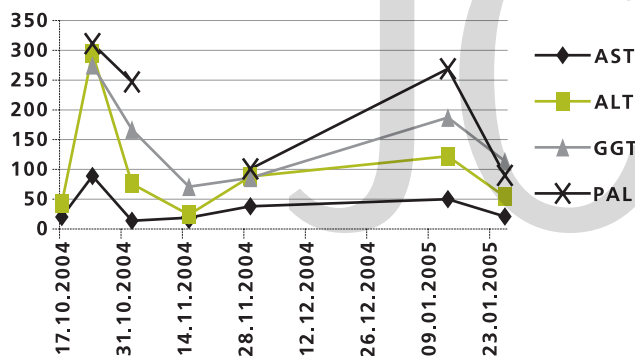
Клиничен случай 1:

Жена на 39 години в добро здраве получава внезапно камерна тахикардия. Приложен е еднократно Amiodaron. Чувства се отпаднала, а след няколко дни пожълтява. Пациентката отрича прием на алкохол, не пуши. През последната година напълнява поради обездвижване до наднормено тегло (ИТМ 28). Физикално се установява хепатомегалия, а ехографски - чернодробна стеатоза. От направените лабораторни изслед-

вания се регистрира повишение на общия (46 $\mu\text{mol/l}$) и директен (18 $\mu\text{mol/l}$) билирубин, АСТ - 3 пъти над горната референтна граница, а АЛТ и ГГТ - 5 пъти. Проведено е едномесечно лечение с Агеметионин (Transmetil) в доза 1000 мг дневно, първоначално венозно за 10 дни, а след това - перорално, довело до овладяване на промените (**фиг.1**). Проследяването на пациентката и чернодробните ензими след прекратяване на приема на Агеметионин показва постепенно повишаване на серумната им активност до достигане на изходните стойности след около 2 месеца. Рецидивират и оплакванията от слабост и тахикардия. По този повод болната е хоспитализирана в Клиниката по гастроентерология на МБАЛ „Св. Иван Рилски“.

Фигура 1.

Динамика на чернодробните ензими – АСТ, АЛТ, ГГТ и АФ при пациент 1

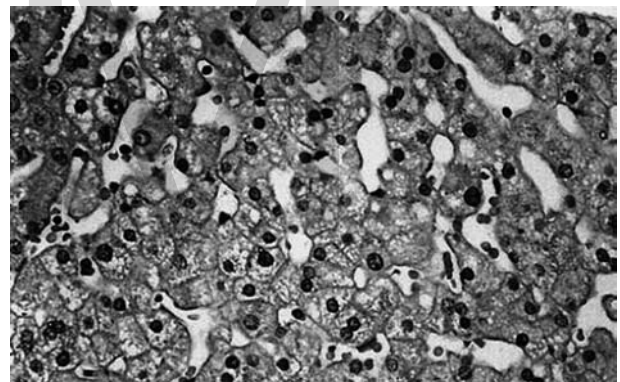


От направените изследвания изключихме следните причини за чернодробно заболяване: 1. Остър или хроничен вирусен хепатит (отрицателни HbsAg, anti-HCV, anti-HAV- IgM, anti HIV 1 и 2, както и антитела от клас IgM за EBV и CMV); 2. Автоимунен хепатит (нормални имуноглобулини и отрицателни автоантитела: антинуклеарни - ANA, антигладкомускулни - ASMA; антимиохондриални - AMA, анти-(перинуклеарни) антинеутрофилно цитоплазмени - ANCA и pANCA); 3. Метаболитни заболявания (нормални феритин, желязо, ЖСК, церулоплазмин); 4. Алкохолен стеатозен хепатит (липсват анамнестични данни за системен прием на абсолютен алкохол над 20 г дневно, превалява повишението на АЛТ, липсва макроцитоза – MCV < 100);

5. Билиарна обструкция или тумор (липсват ехографски данни); 6. Други заболявания, които могат да обяснят наблюдаваните промени.

Извършена бе и перкутанна чернодробна биопсия. Хистологичното изследване показва запазена архитектура на черния дроб и промени, съвместими с токсично (лекарствено) увреждане на черния дроб – еозинофилен инфилтрат в порталните пространства; микро- и средновекуларна стеатоза предимно в зона 3 на ациноса; увеличено съдържание на финно гранулиран липофусцин в цитоплазмата на хепатоцитите, предимно в зона 3 и отчасти в зона 2; балонна дегенерация на единични хепатоцити (**фиг.2**).

Фигура 2. Хистологични промени в черния дроб при пациент 1- микро- и среднокапчеста стеатоза, увеличено съдържание на липофусцин, балонна дегенерация на хепатоцити



Допълнително снетата насочена анамнеза разкри, че пациентката е приемала предходните 4 месеца билковия препарат „Липоредукт плюс“ за намаляване на теглото. Същият съдържа сух екстракт от следните билки: стрък от цариче, кори от зърнастец, корени от ревен, корени от сена, както и ябълков оцет на прах.

Използвайки критериите за диагнозата на лекарствено индуцирано чернодробно заболяване (**табл. 1**)²⁶, приехме, че се касае за остро токсично чернодробно увреждане от смесен тип, предизвикано от „Липоредукт плюс“. Приемът на последния бе спрял.

Повторното включване на Агеметионин

таблица 1

КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗАТА НА ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАНО ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ ²⁶

ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАНО ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ *	
1. Анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> · Всички медикаменти за последните 3 месеца и понастоящем, доза, продължителност · - предполагаема връзка при 5-90 дни · - вероятна връзка - <5 дни или >90 дни
2. Прекратяване приема на предполагаемия медикамент/и	<ul style="list-style-type: none"> · Бързо намаляване (7-8 дни) на серумната активност на аминотрансферазите с 50% · - с висока вероятност за причинноследствена връзка · Намаляване за 30 дни при хепатоцеларно и 180 дни за холестатично заболяване · - По-малко вероятна връзка
3. Изключване на друга алтернативна причина за чернодробно заболяване - Чернодробна биопсия (ако е необходима)	<ul style="list-style-type: none"> · Вирусни хепатити; неалкохолен или алкохолен стеатозен хепатит, · автоимунно заболяване, вкл. холестатично; метаболитни заболявания, · билиарна обструкция, тумор и други
4. Възстановяване на приема (само ако не е разпозната връзката с чернодробното заболяване)	<ul style="list-style-type: none"> · Повишаване на серумната активност на АСАТ/АЛАТ и/или ГГТ/АФ · - Поне двойно нарастване на активността на ензимите

* Реакцията се приема за лекарствено-индуцирана хепатотоксичност, ако са налице първите три критерии или ако са налице два от първите три и четвъртият.

доведе до бързо намаляване на ензимната активност, но повишението на цитолитичните и холестази ензими до 2 пъти над ГРГ персистираще още 5 месеца. Трайно възстановяване настъпи след 1 година и 6 месеца.

Клиничен случай 2

Жена на 36 години приема в продължение на месец билковата комбинация „Златно чудо“ за корекция на затлъстяване (ИТМ 32), повишени триглицериди (2.6 mmol/l) и холестерол (6.8 mmol/l). Тя включва пчелен мед, екстракти от елеутерокок, червена боровинка, злог, бял равнец, лайка, бял трън и ленено семе. По повод на остър цистит три години по-рано е доказана ехографски чернодробна стеатоза. Обременена е фамилно със затлъстяване и захарен диабет тип 2. Пие до 1 чаша червено вино вечер. Пушачка от 17 годишна възраст. От 10 дни не приема храна, а пие само зелен чай с мед. В рамките на една седмица се появяват анорексия, болка в дясното подреброе, силна адинамия и пожълтяване на кожата и видимите лигавици. Физикалното

изследване установи изразена хепатомегалия и иктер, а ехографията потвърди наличието на чернодробна стеатоза. Лабораторните изследвания показаха хипербилирубинемия, леко удължено протромбиново време (INR) и повишение на АСТ, АЛТ, ГГТ, и АФ (**табл. 2**). Изключени бяха други възможни причини за чернодробно заболяване.

Приехме, че се касае за токсичен остър хепатит, причинен от билковата комбинация „Златно чудо“ и гладуването на фона на съществуващата неалкохолна стеатозна болест. Приемът на „Златно чудо“ бе спрял, а храненето – възстановено. Проведено бе лечение с N-acetylcysteine 3 по 600 mg и Ademetionin 3 по 500 mg дневно за 14 дни, а след това съответно по 1200 mg и 1000 mg дневно за още 3 месеца. Отчетена бе позитивната динамика в проследяваните симптоми и лабораторни показатели на пациентката. В края на шестия месец отчетохме нормализиране на променените лабораторни показатели.

таблица 2

ДИНАМИКА НА ПРОМЕНЕНИТЕ ЛАБОРАТОРНИТЕ ПАРАМЕТРИ ПРИ ПАЦИЕНТ 2.

ПОКАЗАТЕЛ	АСТ (U/l)	АЛТ (U/l)	ГГТ (U/l)	АФ (U/l)	Билирубин - общ ($\mu\text{mol/l}$)	Билирубин - директен ($\mu\text{mol/l}$)	INR
Изходно	1125	2136	493	234	152	80	3.8
Ден 7	658	1400	335	229	146	65	2.8
Ден 14	426	890	249	212	124	62	2.2
Ден 30	60	874	88	89	106	42	1.6
Ден 60	42	101	56	71	28	10	1.2
Ден 180	38	31	27	69	12	4	1.0

Обсъждане

Днес драматично нараства употребата на билки и хранителни добавки. Контролът върху производството, разпространението и продажбата им не е достатъчно добър и хората често купуват тези препарати с идеята, че те не могат да им навредят^{1,3}. Съществуват специфични за фитотерапията фактори, благоприятстващи хепатотоксичност – недобро идентифициране на билките, избиране на неподходящи части от растението, неправилна обработка или съхранение. По този начин те не са стандартизирани и често съдържат нежелани примеси (“замърсители”) като различни химични вещества, тежки метали, микроорганизми и други^{2,3}. Комбинирането на различни потенциално хепатотоксични вещества не е изключено^{3,25}. Поради това, че не се регистрират като лекарства, липсва и контрол на нежеланите реакции, свързани с тях.

Подобно на медикаментите, спектърът на токсичното чернодробно увреждане, предизвикано от билки и хранителни добавки, може да наподобява всяко остро или хронично чернодробно заболяване.³ Може да протече и безсимптомно и да бъде открито случайно при изследване на аминотрансферазите или АФ и ГГТ⁷⁻¹². Най-често се съобщава за повишение на аминотрансферазите над 1000 U/l заедно с други белези на остър хепатит⁷⁻¹². Възможна е тежка чернодробна недостатъчност^{7,13-25}, особено у

лица с подлежащо чернодробно заболяване като стеатозен, вирусен или аутоимунен хепатит, цироза и други^{15,16}. Наблюдава се обратно развитие след прекратяване на приема на растителните средства и обратно, повторно развитие на чернодробно увреждане при възстановяването им.^{3,6}

Samellia Sinensis (зелен чай) е най-често употребяваният растителен продукт като “безвреден” антиоксидант, противотуморен и намаляващ теглото агент. През последните години спектърът на предизвиканите от него промени - от остър хепатит до фулминантна чернодробна недостатъчност е добре документиран^{4,6,9,12,21}. Токсични хепатити се съобщават и от билкови комбинации, приемани за корекция на кръвната захар и/или дислипидемия⁷. Поради доказана хепатотоксичност редица растителни продукти като Comfrey (2001), Kava (2002) и хранителната добавка Lipokinetix (2001) са забранени в САЩ^{7,18,27-28}. Голяма част от хранителните добавки, рекламирани в интернет за корекция на телесната маса, съдържат Ephedra alkaloids (напр. Ma Huang), за които са доказани сериозна хепатотоксичност, сърдечно-съдови и мозъчни ефекти^{16,27, 28}.

При докладваните от нас два случая приехме, че се касае за остър хепатит по типа на смесено чернодробно увреждане - хепатоцелуларно (повишени АЛТ и конюгиран билирубин) и холестатично (повишени ГГТ, АФ и общ билиру-

Хепатотоксичност, предизвикана от билкови препарати

бин). Въпреки наличието на симптоми, които се свързват с възможно развитие на остра чернодробна недостатъчност и белези за нарушена чернодробна функция (повишен билирубин, удължено протромбиново време), такава не бе наблюдавана. Диагнозата на предизвиканото от билкови препарати чернодробно увреждане е трудна. Изисква добър ретроспективен анализ, изключване на други причини и проспективно проследяване. Тя се приема с известна степен на вероятност. Ние се базираме на критериите за диагнозата на лекарствено индуцирано чернодробно заболяване, препоръчани от Българското дружество по гастроентерология²⁶. Трудно е да се прецени доколко наблюдаваната в нашите случаи стеатоза е форма на токсично чернодробно увреждане или е съчетание на метаболитно обусловена стеатоза с насложено остро токсично увреждане.

Хората приемат, че което е от природата, то е безопасно. Ето защо хората не съобщават за приема на билки или хранителни добавки. Изисква се насочен разпит. Липсата на такава насочена анамнеза при първия случай забавя диагнозата и води до втори пик на изостряне, а продължаващият прием на билковия препарат „Липоредукт плюс“ при развил се вече чернодробно увреждане може би е причината за протрахирания ход на заболяването. Обикновено лекарствено-индуцираното чернодробно увреждане е обратимо в рамките на 6 месеца. Хронифициране може да се подозира, ако приемът на токсичната субстанция продължи над 6 месеца след установяване на чернодробната реакция. Основното лечение е прекратяване приема на предизвикалия увреждането медикамент, билка или друга субстанция^{3,26}. Могат да се приложат медикаменти, повишаващи глутатиона в черния дроб, каквито бяха приложени и при нашите пациенти, а именно N-acetylcysteine и Ademetionin.

Токсичното чернодробно увреждане от билки и хранителни добавки, използвани за корекция на телесната маса, е трудно за предсказване. То е по-вероятно при по-възрастни лица, както и при състояния, свързани с нарушена митохон-

дриална функция, например при неалкохолен стеатозен хепатит, алкохолно чернодробно увреждане, вирусни инфекции, бременност, исхемия и други състояния^{2,3}. Алкохолът, тютюневият дим и грейпфрутов екстракт, могат да индуцират различни чернодробни ензими и така да променят метаболизма на различни субстанции. Това може да е от значение за потенцирането на хепатотоксичността, както на медикаменти, така и на билките и хранителните добавки. Предписването им от лица без медицинско образование и несъобразяването с комплексното здравословно състояние на пациентите би могло да бъде изключително опасно. Днес се приема, че намаляването на риска от лекарствено предизвикано увреждане на организма е важна задача на цялото общество.²⁹ Подобно трябва да бъде и отношението и към токсичността на билковите препарати и хранителните добавки.

В заключение можем да кажем, че хепатотоксичност, предизвикана от билкови препарати, приемани за корекция на телесната маса и дислипидемия е възможна. Лицата с наднормено тегло, затлъстяване и/или чернодробна стеатоза трябва да бъдат предупреждавани за риск от токсичен хепатит. Нежеланите реакции трябва да се търсят активно. Незабавното спиране на приема на подозираното хепатотоксично вещество ще намали тежките случаи.

Съкращения:

- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
- АСТ – аспартат-аминотрансфераза
- АФ – алкална фосфатаза
- ГГТ – гама-глутамил-транспептидаза
- ИТМ – индекс на телесната маса

Библіографія:

1. Blanck HM, Khan LK, Serdula MK. Use of nonprescription weight loss products: results from a multistate survey. *JAMA* 2001; 286: 930-935
2. Stevens T, Qadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement hydroxycut. *Ann Intern Med* 2005; 142: 477-478
3. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195-206
4. Duenas Sadornil C, Fabregas Puigtio S, Durandez R. Hepatotoxicity due to *Camellia sinensis*. *Med Clin* 2004; 122: 677-678
5. Mahady GB. Black cohosh (*Actaea/Cimicifuga racemosa*): review of the clinical data for safety and efficacy in menopausal symptoms. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 177-184
6. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 2006; 144: 68-71
7. Dara L, Hewett J, Lim JK. Hydroxycut hepatotoxicity: A case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6999-7004.
8. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002; 177: 440-443
9. Garcia-Moran S, Saez-Royuela F, Gento E, Lopez Morante A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestion. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 559-560
10. Millonig G, Stadlmann S, Vogel W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 445-447
11. Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M, Stauber RE. Hepatotoxicity of NONI juice: Report of two cases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4758-4760
12. Abu el Wafa Y, Benavente Fernandez A, Talavera Fabuel A, Perez Ramos MA, Ramos-Clemente JI. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea). *An Med Interna* 2005; 22: 298
13. Stickel F, Poschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. Acute hepatitis induced by Greater Celandine *Chelidonium majus*. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 565-568
14. Seybold U, Landauer N, Hillebrand S, Goebel FD. Senna induced hepatitis in a poor metabolizer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 650-651
15. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause* 2004; 11: 575-577
16. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1654-1655
17. Lontos S, Jones RM, Angus PW, Gow PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust* 2003; 179: 390-391
18. Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *J Hepatol* 2003; 39: 62-67
19. Durazo FA, Lassman C, Han SH, Saab S, Lee NP, Kawano M, Saggi B, Gordon S, Farmer DG, Yersiz H, Goldstein RL, Ghobrial M, Busuttill RW. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:950-952
20. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 538-539
21. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, Salame E, Piquet MA, Dao T. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1135-1137
22. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang WY, Nashan B, Peltekian K. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 2006; 12: 1892-1895
23. Sanchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 541-544
24. Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl* 2006; 12: 989-992
25. Actis GC, Bugianesi E, Ottobrelli A, Rizzetto M. Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 953-955

Хепатотоксичност, предизвикана от билкови препарати

26. *Българско дружество по гастроентерология с гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография. Практически алгоритми (консенсус). Токсичен хепатит (медикаментозен хепатит, алкохолна чернодробна болест). Българска хепатогастроентерология 2006; VIII:112-118.*
27. *US Food and Drug Administration. FDA Issues Regulation Prohibiting Sale of Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids and Reiterates Its Advice That Consumers Stop Using These Products. 2004 [cited 2007 8th November]; Available from: URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01021.html>*
28. *Administration UFaD. Letter to Distributor on Hazardous Dietary Supplement LipoKinetix. 2001 [cited 2007 8th November]; Available from: URL: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr26.html>*
29. *Попова М, Е. Христов. Лекарствената безопасност. JCM 2008; 1: 7-17.*

JCM