

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

И.А. Самылина, докт. фарм. наук, член-корр. РАМН,
В.М. Булаев, докт. мед. наук, **Е.В. Ших**, докт. мед. наук

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: lazndata@mail.ru

Приведен обзор зарубежной научной литературы о гепатотоксическом действии пирролизидиновых алкалоидов лекарственных растений.

Ключевые слова: лекарственные растения, гепатотоксическое действие, пирролизидиновые алкалоиды, дозировка, продолжительность приема.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) в аптеках продается потребителям без рецепта врача и широко используется населением. Традиционно считается, что оно малотоксично и не вызывает серьезных побочных эффектов (ПЭ). Однако, согласно данным литературы, ряд лекарственных растений (ЛР) может вызывать тяжелые, угрожающие жизни ПЭ, в том числе гепатотоксические. Гепатотоксическое действие ЛР проявляется развитием острого или хронического гепатита, характеризующегося воспалением и некрозом гепатоцитов. Острые гепатиты могут закончиться летальным исходом, хронические гепатиты часто переходят в цирроз печени. Информация о наличии у ЛР гепатотоксического действия важна еще и потому, что ЛР используются не только как лекарственные средства, но и в составе биологически активных добавок (БАД).

Наиболее подробно изучено гепатотоксическое действие ЛР, содержащих пирролизидиновые алкалоиды (ПА). В химическом отношении ПА – соединения, имеющие пирролизидиновое ядро, состоящее из 2 сочлененных пирроловых колец. Описано более 250 ПА, которые содержатся более чем в 300 растениях, в том числе и в лекарственных. Первые обзорные статьи о токсичности ПА появились в 70–80-е годы XX века и в настоящее время она подробно изучена. Токсичными являются так называемые ненасыщенные ПА. Данные соединения образуют комплексы с белками и могут накапливаться в организме животных и человека. Основные мишени токсического действия ПА – гепатоциты и эндотелиальные клетки [10,11]. В небольших количествах

(менее 10 мкг в сутки) и длительном применении ПА вызывают пролиферацию эпителия желчных путей, образование воспалительных инфильтратов, центрлобулярный некроз *venae hepaticae*, цирроз. Эти процессы сопровождаются болью в эпигастрии, рвотой, диареей, образованием асцита, увеличением и уплотнением печени [15]. Клинический симптомокомплекс при гепатите, вызванном ПА, получил название вено-окклюзивной болезни печени. Особенно часто он наблюдается у детей [14, 16, 19]. Описаны, вызванные ПА, острые и хронические гепатиты у детей с летальным исходом [17]. В экспериментах на животных установлены канцерогенный, мутагенный и терратогенный эффекты ПА [10, 11, 15].

Известны многочисленные случаи отравлений сельскохозяйственных животных (лошади, коровы, свиньи, овцы, козы) и птиц (утки, куры) растениями с содержанием ПА, причем более чувствительны к токсическому действию ПА молодые животные.

В организм человека ПА попадают с фитопрепаратами, БАД и пищевыми продуктами. В 1988 г. ВОЗ опубликовала программу по мониторингу содержания ПА в лекарственных и пищевых растениях с целью снижения содержания ПА на всех этапах цепочки растение – животное – человек. Гепатотоксическое действие ПА, содержащихся в ЛР Европы, включая территорию РФ, подробно описано в обзоре Roeder [15]. В основном это ЛР семейства бурачниковых и астровых (см. таблицу). Из европейских ЛР выделено более 70 ненасыщенных ПА, их содержание в большинстве растений обычно не превышает 0,2%, но в некоторых видах, например крестовнике цинерариевом – *Senecio bicolor (Willd.) Tod.*, достигает 0,9%.

На основании данных о токсичности ПА в Германии (1992 г.) были введены особые правила по стандартизации ЛР, содержащих эту группу алкалоидов. Доза ПА и продолжительность приема была ограничена до 1 мкг/сут при приеме фитопрепарата внутрь и 100 мкг/сут при наружном применении, но не более 6 нед в год. Если препарат планируется исполь-

зывать более 6 нед, то содержание ПА должно быть менее 0,1 мкг/сут – для внутреннего и 10 мкг/сут – для наружного применения. Эти дозировки и курсы приема были опубликованы в материалах Комиссии Е и стали в настоящее время стандартом в странах ЕС и США.

Так как источником ПА могут быть пищевые продукты, в некоторых странах Европы регламентируется содержание ПА в молоке и яйцах, введены ПДК по содержанию ПА в меде. Так, в Германии стандарт безопасности составляет 1 мкг/сут ПА при приеме меда в течение 6 нед и 0,1 мкг/сут на срок более 6 нед [5,9].

Выраженное гепатотоксическое действие оказывают препараты на основе экстракта кавы-кавы (перец опьяняющий – *Piper methysticum* Forster). Корневища этого растения содержат кавалактоны и кавапироны, которые оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему (анксиолитическое, гипногенное и др.) В 1990 г. Комиссия Е (Германия) рекомендовала применять препараты кавы-кавы для лечения тревоги, стресса, нарушения сна. Из ПЭ были отмечены нарушения аккомодации, пожелтение кожи, волос, ногтей, аллергические реакции. Продолжительность приема препаратов кавы-кавы составляла 3 мес.

В Германии (1998 г.) были опубликованы сообщения о развитии тяжелых гепатитов после приема препаратов кавы-кавы у более чем 70 больных. Предположительно гепатотоксическое действие растения связано с угнетением кавалактонами активности цитохрома P450, уменьшением содержания глутатиона в печени и угнетением активности циклооксигеназы [4]. В Великобритании (2002 г.) был опубликован отчет о 68 случаях гепатотоксического действия препаратов кавы-кавы; 6 больным была сделана пересадка печени, 3 – умерли. Имеется также сообщение FDA о 11 случаях тяжелой гепатотоксичности препаратов кавы-кавы, потребовавшей пересадки печени, включая 4 смертельных исхода.

Как указано в письме Комиссии Е (2002 г.), применение препаратов кавы возможно только при вы-

полнении следующих условий: отпуск препаратов по рецепту врача; максимальная суточная доза – 120 мг (в пересчете на кавалактон); продолжительность приема не более 2 мес; в упаковке не должно быть более 30 доз; лечение необходимо проводить под контролем ферментов печени.

В последние годы появились сообщения о гепатотоксичности зеленого чая – *Camellia sinensis* (L.) O. Ktze. и дубровника пурпурного – *Teucrium chamaedrys* L., используемых в БАД для снижения массы тела [2, 4, 6, 7, 12, 13, 18]. Установлено, что прием экстракта зеленого чая в дозе 120 мг в течение 100–120 дней (суточное потребление от 120 до 720 мг) может привести к развитию гепатита. После отмены экстракта зеленого чая функция печени нормализовалась через 2 мес [7]. Применение экстракта листьев дубровника пурпурного в дозах от 600 до 1600 мг в сутки в течение 1,5–2 мес вызывает развитие гепатита. Тяжесть заболевания зависит от дозировки экстракта; у некоторых больных с тяжелым гепатитом была проведена пересадка печени. Считается, что развитие гепатита при приеме препаратов дубровника связано с действием неоклеродановых дитерпенов, которые вызывают экспериментальный гепатит у животных [18].

В литературе описано гепатотоксическое действие чистотела – *Chelidonium majus* L., цимицифуги кистевидной – *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., центеллы азиатской – *Centella asiatica* (L.) Urban., шлемника бокоцветкового – *Scutellaria lateriflora* L., ларреи трехзубчатой («креозотового куста») – *Larrea tridentate* L. Во всех случаях развитие гепатита подтверждено лабораторными показателями (ферменты печени), а у ряда больных – пункционной биопсией печени [3, 6, 8, 18, 20].

Существует группа ЛР, содержащая вещества с широким спектром токсического воздействия на организм человека, в том числе и гепатотоксическим. К таким веществам относятся: сафлор, выделенный из сассафраса беловатого – *Sassafras albidum* (Nutt.) Nees., β-азарон из аира болотного – *Acorus calamus* L., пулегон, содержащийся в мяте блошиной – *Mentha pulegium* L. В США и странах ЕС применение указанных ЛР с содержанием перечисленных соединений ограничено, а эфирное масло, выделенное из них, запрещено для приема внутрь. Установлены ПДК содержания β-азарона, пулегона и сафлора в пищевых продуктах и напитках: для β-азарона ПДК составляет 0,1 мг/кг, для сафлора – 1 мг/кг [1].

Для некоторых гепатотоксичных ЛР в ЕС и США введены

РАСТЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ПИРРОЛИЗИДИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ

Семейство	Растение
Бурачниковые <i>Boraginaceae</i>	Алканна красильная (<i>Alkanna tinctoria</i> L.) Бурачник лекарственный (<i>Borago officinalis</i> L.) Воловик лекарственный (<i>Anchusa officinalis</i> L.) Воробейник лекарственный (<i>Lithospermum officinale</i> L.) Гелиотроп древовидный (<i>Heliotropum arborescens</i> L.) Окопник, 6 видов (<i>sp. Symphytum</i>) Чернокорень аптечный (<i>Cynoglossum officinale</i> L.)
Астровые <i>Asteraceae</i>	Белокопытник, 2 вида (<i>sp. Petasites</i>) Крестовник, 6 видов <i>sp.</i> (<i>Senecio</i>) Мать-и-мачеха (<i>Tussilago farfara</i> L.) Посконник коноплевидный (<i>Eupatorium cannabinum</i> L.) Эмилия остолитная (<i>Emilia sonchifolia</i> L.)

ограничения, например запрещен прием препаратов окопника внутрь и ограничена продолжительность его местного применения. Комиссия Е не рекомендует использовать препараты крестовника в связи с их токсичностью и отсутствием достоверных данных о терапевтической эффективности.

В Российской Федерации проблеме безопасности ЛР, в том числе их гепатотоксичности, не уделяют должного внимания. В отечественных справочниках по фитотерапии, как правило, отсутствуют сведения о возможных ПЭ растений, противопоказаниях для применения ЛР, часто нет указаний о длительности приема. Для сравнения, в статье Комиссии Е о листьях мать-и-мачехи (введена в действие в 1990 г.) указывается, что суточная доза настоя растения не должна содержать более 10 мкг ПА, а продолжительность приема не должна быть более 4–6 нед в год.

Таким образом, необходимо интенсифицировать работу по проблеме безопасности лекарственных растений в Российской Федерации. В действующие инструкции следует ввести современные данные о побочных эффектах лекарственных растений и противопоказаниях к их применению, особенно важны данные о фиксированном курсе приема препаратов из лекарственного растительного сырья. Поскольку Фармакопейный и Фармакологический комитеты в настоящее время не функционируют, для редактирования инструкций считаем целесообразным создание межведомственной комиссии по мониторингу безопасности и эффективности препаратов из лекарственных растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes J., Anderson L., Phillipon J. Herbal medicines, 2002, 2ed.
2. Bonkovsky H.L. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*) // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. P. 68–71.
3. Chitturi S., Farrell G. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J. gastroenterol* // *J. Hepatology*. – 2008. – Vol. 23. P. 366–373.
4. Clonatre D.L. Kava-kava: examining new reports of toxicity // *Toxicology Letters*. – 2004. – Vol. 150. P. 86–96.
5. Edgar J., Roeder E., Molyneux R. Honey from plants containing pyr-

rolizidine alkaloids: a potential threat to health // *J. Agric. Food. Chem.* – 2002. – Vol. 50. – P.2719–2730.

6. Frazier T.N., Krueger K.J. Hepatotoxic herbs: will injury mechanisms guide treatment strategies // *Current gastroenterol. Reports*. – 2009. – Vol. 11. – P. 317–324.
7. Jimenez-Saenz M., Martinez-Sanehez M. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusion // *J. Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 616–619.
8. Jorge O., Jorge A. Hepatotoxicity associated with ingestion *Centella asiatica* // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 20054. – Vol. 97. – P. 115–124.
9. Kempf M., Reinhard A., Buerle T. Pyrrolizidine alkaloids (PAs) in honey pollen legal regulation on PA levels in Food and animal feed required // *Mol. Nutr/ Food. Res.* – 2010. – Vol. 54. – P.158–168.
10. Mattocks A.Q. Chemistry and Toxicology of pyrrolizidine alkaloids // Academic Press. – 1986.
11. McLean E.K. The toxic action of pyrrolizidine (senecio) alkaloids // *Pharmacol. Rev.* – 1970. – Vol. 22. – P. 429–483.
12. Molinari M., Watt K., Kruszyna T., Nelson R., Walsh M. Acute liver failure induced by green tea extracts; case report and review of the literature // *Liver transplantation*. – 2006 – Vol. 12. – P.1892–1895.
13. Prakach A.S., Pereira T.N., Reilly E.B., Seawright A.A. Pyrrolizidine alkaloids in human diet // *Mutation research*. – 1999. – Vol. 443 – P. 53–67.
14. Ridker P.M., Ohkuma S., McDeamott W. Hepatic veno-occlusive disease associated with consumption of pyrrolizidine alkaloids containing dietary supplements // *Gastroenterology*. – 1985 – Vol. 88. – P. 1050–1054.
15. Roeder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids // *Pharmazie*. – 1995. – Vol. 50. – P.83–88.
16. Roulet M., Laurini R., River L., Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 112. – P. 433–436.
17. Sperl W., Stuppner H., Gasser J., Judemaier W. Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine alkaloids containing herbal tea // *Eur. J. Rediactk.* – 1995. Vol. 154. – P. 112–116.
18. Stickel F., Patsenker E., Schuppan D. Herbal hepatotoxicity // *J. Hepatology*. – 2005. – Vol. 43. – P. 901–910.
19. Stillman A.E., Huxtable R.J. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (senecio) poisoning in Arizona // *Gastroenterology*. – 1977. – Vol. 73. – P. 349–352.
20. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis // *Med.J.Austr.* – 2002. – Vol. 177. – P. 432–435.

SUMMARY

MEDICINAL PLANTS HAVING HEPATOTOXIC ACTIVITY

I.A. Samylina, PhD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; V.M. Bulayev, MD; E.V. Shikh, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper reviews the foreign research literature on the hepatotoxic activity of pyrrolizidine alkaloids from medicinal plants.

Key words: medicinal plants, hepatotoxic activity, pyrrolizidine alkaloids, dosage, administration duration.