

ОБЗОР СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК

* М. Л. Максимов^{1,2}, С. А. Симакова¹

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Муштары, д. 11, г. Казань, 420012, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Во всем мире распространено применение биологически активных добавок, которые общедоступны и могут быть приобретены без консультации с лечащим врачом. Считается, что более 50 % взрослого населения во всем мире используют биологически активные добавки. В статье рассмотрены вопросы регламентации рынка биологически активных добавок во всем мире, в том числе Российской Федерации, безопасность применения, развитие нежелательных реакций. Проведен поиск информации по базам данных о развитии лекарственных поврежденных печени, связанных с применением биологически активных добавок, содержащих экстракт зеленого чая, усниновую кислоту, 1,3-диметиламин, витамин А, анаболические андрогенные стероиды, линолевую кислоту, эфедру, гарцинию камбоджу, используемых для снижения веса. При применении анаболических стероидов выявлен повышенный риск развития нежелательных реакций со стороны печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Применение БАД, содержащих экстракт зеленого чая, может привести к тяжелому поражению печени. Анализ нежелательных реакций после применения БАД под торговым названием Гербалайф выявил случаи фальсификации препаратов. Применение препаратов, содержащих витамин А в высоких дозах, эфедру, гарцинию камбоджу приводило к повышению печеночных трансаминаз, психических расстройств, остеопорозу, анорексии.

Ключевые слова: биологически активные добавки; БАД; гепатотоксичность; нежелательные реакции; анаболиты; эфедрин

Для цитирования: Максимов МЛ, Симакова СА. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 68–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77>

* Контактное лицо: Максимов Максим Леонидович Maximov@exptmed.ru

A REVIEW OF CASES OF DEVELOPMENT OF ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY DUE TO THE INTAKE OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES

* M. L. Maksimov^{1,2}, S. A. Simakova¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education»

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Mushtari str, 11, Kazan, 420012, Russian Federation

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Around the world, the use of dietary supplements is common and can be purchased without consulting a doctor. It is believed that more than 50 % of adults worldwide use dietary supplements. The article deals with the regulation of the market of biologically active additives worldwide, including the Russian Federation, the safety of use, the development of undesirable reactions. Information was searched on databases on the development of medicinal liver damage associated with the use of biologically active additives containing green tea extract, usnic acid, 1,3-dimethylamine, vitamin A, anabolic androgenic steroids, linoleic acid, ephedra, Garcinia Cambogia used for weight loss. The use of anabolic steroids has revealed an increased risk of adverse reactions from the liver, cardiovascular and endocrine systems. The use of dietary supplements containing green tea extract can lead to severe liver damage. Analysis of adverse reactions after the use of dietary supplements under the trade name Herbalife revealed cases of falsification of drugs. The use of drugs containing vitamin A in high doses, ephedra, Garcinia Cambogia led to increased hepatic transaminases, mental disorders, osteoporosis, anorexia.

Key words: dietary supplements; hepatotoxicity; adverse reactions; anabolic steroids; ephedra
For citation: Maksimov ML, Simakova SA. A Review of Cases of Development of Acute Hepatic Insufficiency Due to the Intake of Biologically Active Additives. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(2): 68–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77>
* **Contact person:** Maksimov Maxim L. Maximov@expmed.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире широко распространено применение биологически активных добавок (БАД) с различными целями, так как они общедоступны и могут быть приобретены без консультации с лечащим врачом. Хотя реальная распространенность потребления БАД неизвестна, считается, что более 50 % взрослого населения во всем мире используют БАДы [1, 2]. Кроме того, исследование, проведенное в Европе (Финляндия, Германия, Румыния, Италия, Испания и Великобритания), показало, что 18,8 % из 2359 потребителей допускают использование одного или нескольких БАД [3].

Во многих странах мира сложный вопрос правовой регламентации рынка БАД решается на самом серьезном законодательном уровне. В 1962 году в результате объединенных усилий Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по продовольствию и агрокультуре (FAO) был принят международный документ — CODEX Alimentarius, «Пищевой кодекс», который регулирует многие аспекты питания. В этом кодексе освещены некоторые вопросы, касающиеся регулирования производства и оборота БАД.

В законодательстве стран Европейского сообщества БАДы имеют статус свободно продаваемых товаров, то есть их продажа разрешается на тех же основаниях, что и других потребительских товаров (в частности, при соответствии нормам безопасности, заявленному составу и т.п.). Витамины и минеральные вещества, фитопродукты и т.п., если они не зарегистрированы в соответствии с законодательством в качестве лекарственных средств, приравниваются к продуктам питания. Была принята Директива 2002/46/ЕС Европейского парламента и Европейского совета от 10 июня 2002 года по гармонизации правовых норм государств-членов в отношении пищевых добавок. В Директиве указывается также, что должен быть создан список химических веществ, разрешенных Научным комитетом по пищевым продуктам (Scientific Committee on Food), которые могут применяться при изготовлении БАД [4, 5].

В США оздоровление населения регулируется на правительственном уровне. Значительная часть этой работы находится в ведении FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств). В 1994 году Конгрессом США был принят акт «О внесении изменений в федеральный акт о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах с целью установления стандартов по отношению к пищевым добавкам», получивший обозначение DSHEA и кодовый номер S.784. В законе дано определение понятия «диетическая добавка» и приведены требования для регулирования обращения и маркировки таких продуктов. В этом документе также указывается на необходимость исследования различных аспектов применения БАД, анализа полученных данных и распространения соответствующей информации [6–9].

Концепция государственной политики Российской Федерации в области здорового питания предусматривает, что расширение применения БАД для улучшения структуры питания — неотложная мера наряду с увеличением потребления витаминизированных продуктов и свежих фруктов и овощей. Помимо этого, концепция подразумевает повышение культуры питания населения и создание новых, научно обоснованных рецептур продуктов и БАД. В России предусмотрена обязательная декларация соответствия — подтверждение качества БАД непосредственно производителем. Подтверждение качества БАД Декларацией соответствия вступило в силу с 15.02.2010 в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 982 от 01 декабря 2009 года. Качество БАД проверяется только при производстве, чем зачастую пользуются недобросовестные производители, нарушая технологию и рецептуру. Кроме того, не являются обязательными клинические исследования применения и действия БАД.

Тем не менее БАД не так безопасны. Эти продукты могут вызывать побочные эффекты, включая повреждение печени. Поражения печени, связанные с потреблением БАД, составляют от 2 до 16 % всех выявленных

случаев гепатотоксичности. Самая высокая распространенность повреждений печени, связанных с потреблением БАД, наблюдается в азиатских странах, где широко распространено потребление БАД (73 % в Корее, 71 % в Сингапуре и 40 % в Китае) [10–12].

В отличие от лекарственных препаратов, которые имеют систему классификации АТХ, БАДы не имеют схемы классификации. Stickel et al. классифицировали БАД, связанные с гепатотоксичностью, в две разные группы: травма печени, вызванная растительными добавками, и вызванные БАД. Эти авторы рассматривали БАДы, которые использовались в качестве продуктов для улучшения питания или для похудения [13]. Закон о здоровом питании и образовании определяет БАД как любой продукт, предназначенный для дополнения, но не заменяющий диету. Диетические добавки могут содержать один или несколько ингредиентов, включая витамины, минералы, аминокислоты, травы или их экстракты [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, MEDLINE, MDPI, Cochrane Database с использованием поискового термина «пищевые добавки» в сочетании со следующим: вызванное лекарством повреждение печени, травма печени, вызванная травами, гепатотоксичность, повреждение печени и гепатит. Поиск проводился в клинических обзорах, опубликованных с 1984 по 2015 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чаще всего повреждения печени были связаны с приемом следующих БАДов: экстракт зеленого чая, усниновая кислота, 1,3-диметиламин (1,3-DMAA), витамин А, продукты Гербалайф, Hydroxycut, LipoKinetix, UCP-1, ОхуЕLITEpro и анаболические андрогенные стероиды, линолевая кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения веса.

Оценка данных затруднена с учетом отсутствия диагностических тестов или биомаркеров и методов оценки причинно-следственных связей [15].

Так же следует учитывать, что потребители и врачи не всегда знают о возможных побочных эффектах этих добавок.

1. Андрогенные анаболические стероиды

Андрогенные анаболические стероиды (далее ААС), используемые в бодибилдинге, являются синтетическими производными тестостерона, медицинскими показаниями для приема которых являются мужской гипогонадизм, рак молочной железы, анемия и наследственный ангионевротический отек. Некоторые ААС, такие как станозолол, метилтестостерон, оксандролон, флуоксиместерон и даназол, используются без медицинских показаний для увеличения мышц из-за их анаболических эффектов, стимуляции синтеза белка.

Известно множество случаев повреждения печени вследствие приема добавок, используемых в бодибилдинге, большинство которых содержат незаконно применяемые анаболические стероиды. Чаще других повреждения печени вызывают станозолол, метастерон, метилпйтиостанол [16–21]. Число случаев гепатотоксичности, вызванной ААС, представленных в испанский регистр DILI, увеличивается с каждым годом. Например, за период с 1994 по 2009 год было выявлено всего 5 случаев гепатотоксичности, вызванной приемом ААС, а число случаев с 2010 по 2013 год увеличилось до 15, что составило 8 % от общего количества случаев гепатотоксичности в испанском реестре DILI [10].

Были описаны такие случаи, как очаговая гиперплазия, гепатоцеллюлярная аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, спонтанный разрыв печени и холестазный гепатит [16, 19–28]. Однако в недавнем исследовании гепатотоксичность ААС была связана с отчетливым фенотипом, характеризующимся значительным увеличением общего билирубина (ТБ), не зависящим от типа повреждения, низкие значения трансаминаз и щелочной фосфатазы по сравнению со значениями при повреждениях печени вследствие приема лекарственных препаратов и трав [9, 16, 19–21, 23].

Проведенное в Бразилии в 2011 году исследование показало, что анаболические стероиды могут вызывать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Сравнивали две группы бодибилдеров, одна из которых принимала ААС. У 12,6 % принимающих ААС обнаружены признаки НАЖБП при исключении таких факторов, как резистентность к инсулину, употребление алкоголя или других лекарств, которые могут вызвать развитие НАЖБП против 2,4 %, соответ-

ственно у тех, кто не принимал ААС [27]. В 2015 году было проведено еще одно бразильское исследование, в котором участвовали 182 бодибилдера, принимающих ААС. Они все были старше 18 лет и принимали ААС более 6 месяцев. В результате был обнаружен широкий спектр повреждений печени, которые включали гепатотоксичность, жировой гепатоз и новообразования печени [24].

В дополнение к повреждениям печени были описаны и другие эффекты у принимающих ААС: воздействие на сердечно-сосудистую систему (гипертония, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия с потенциальным ускорением атеросклероза, ишемия миокарда, повышении агрегации тромбоцитов и коагуляции и аритмии); воздействие на нервную и эндокринную системы (временный гипогонадизм из-за подавления гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной связи); воздействие на психику (гипоманиакальные или маниакальные симптомы).

2. Экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*)

Зеленый чай — это из самых популярных напитков в мире. В зависимости от обработки, степени ферментации чай может иметь различия в аромате, цвете и композиции. Зеленый чай содержит алкалоиды метилксантина (кофеин, теofilлин, теобромин), полифенолы, которые являются его основными биоактивными веществами. В последнее десятилетие потребление зеленого чая значительно возросло. Употребление зеленого чая широко распространено и в целом безопасно.

Вместе с тем БАДы, содержащие экстракты зеленого чая, показали гепатотоксический эффект. Первый отчет о поражении печени, связанный с потреблением экстракта зеленого чая, был опубликован в 1999 году [29]. После этого было описано значительное число случаев поражения печени, связанных с потреблением различных БАДов, содержащих экстракты зеленого чая [7, 12, 29–40]. Опубликованные случаи гепатотоксичности экстрактов зеленого чая из США, Великобритании и Австралии до 2008 года были рассмотрены Фармакопеей США. Из 34 оцениваемых случаев 27 были определены как вероятные, а остальные 7 случаев были достоверно точно вызваны экстрактами зеленого чая. Один из этих семи пациентов умер, что указывает на то, что этот вид гепатотоксичности может иметь серьезные последствия

[41]. В обзоре, опубликованном Mazzanti, из 34 опубликованных случаев у 7 пациентов после повторного приема экстракта зеленого чая, было вновь зафиксировано повреждение печени [42].

Гепатотоксичность экстракта зеленого чая не ясна, но может быть объяснена действием эпигаллокатехингидрата или его метаболита эпикатехингаллата, которые при определенных условиях, таких как голодание, могут вызывать окислительный стресс и повреждение печени [43].

Клиническая картина трех случаев гепатотоксичности из испанского реестра DILI, вызванных экстрактами зеленого чая, включают поражение гепатоцеллюлярной структуры печени, желтухи, повышение общего билирубина в 10 раз и высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) (>45). Время до начала лечения и продолжительность лечения соответственно составили от 5 до 121 и от 17 до 121 дня [7].

Пять случаев гепатотоксичности, вызванных экстрактами зеленого чая, которые были представлены в Комитет по лекарственным препаратам Швеции, показали гепатоцеллюлярное поражение печени, и четыре случая сопровождались желтухой и высоким уровнем АЛТ [40].

Случай гепатотоксичности был зарегистрирован в Испании в 2014 году у женщины, которая принимала в течение двух месяцев с целью потери веса экстракт зеленого чая и «почечный чай», содержащий ортисфон тычиночный. Также была обнаружена гепатоцеллюлярная картина поражения печени с высоким уровнем АЛТ [41].

Фульминантный гепатит, требующий трансплантации печени, развился после приема БАД Exolise, содержащей 80 % сухого экстракта зеленого чая, в состав которого входили 25 % катехинов, экстрагированных в виде эпигаллокатехингаллата, и 5–10 % кофеина [44].

О пяти случаях повреждения печени из-за приема Exolise сообщалось в Испании, включая один случай фульминантного гепатита [43, 44]. После этого БАД Exolise был изъят в Испании в 2003 году Испанским агентством по лекарственным средствам и санитарным продуктам, АЕМПС.

Описаны случаи поражения печени, развившиеся после приема только экстракта зеленого чая, но во многих случаях паци-

енты принимали также другие препараты или продукты с потенциальной гепатотоксичностью. Например, в США сообщается о случае, когда 28-летняя женщина, занимающаяся бодибилдингом, принимала с целью снижения веса БАДы Somalyz и Lipolyz (SpeciesNutrition, США). Somalyz в своем составе содержит усниновую кислоту (4 мг), пропионил-L-карнитин (167 мг), фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин (50 мг), гамма-аминомасляную кислоту (667 мг) и витамин E (27 МЕ) в капсуле. Lipolyz содержит усниновую кислоту (12 мг), пропионил-L-карнитин (500 мг), экстракт зеленого чая (300 мг), гуггульстерон Z и гуглстер-один E (10 мг), циклический аденозинмонофосфат (2 мг) и витамин E (20 МЕ) в капсуле. Она принимала 1–2 капсулы Somalyz перед сном и одну капсулу Lipolyz с приемами пищи три раза в день, как рекомендовано в течение одного месяца. Также она принимала кальций, клетчатку и таблетки кофеина. Анализ крови показал общий уровень билирубина в сыворотке 82,08 ммоль/л (норма 1,71–20,5), прямой билирубин 47,88 ммоль/л (норма 1,71–13,6), сывороточный уровень АЛТ 1220 ЕД (норма 1–32), уровень АСТ в сыворотке 577 ЕД (норма 1–30), уровень щелочной фосфатазы 111 (норма 30–110), уровень гамма-глутамилтрансферазы 125 (норма 8–35), МНО 2,6, уровень креатинина в сыворотке 53,04 мкмоль/л (норма 44,2–106,2). Ее гематологические маркеры, уровни электролитов, метаболический профиль, уровни амилазы и значения липазы были в норме.

Результаты проведенных исследований: отрицательная вирусная серология, отрицательный результат на сифилис; отрицательные аутоиммунные маркеры и нормальные сывороточные гамма-глобулины. Обширный скрининг токсикологии был отрицательным, без признаков токсичности ацетаминофена (ацидоз, высокий лактат или почечная недостаточность). У нее были нормальные уровни ферритина, церулоплазмينا и альфа-1 анти-трипсина. Тест на беременность был отрицательным. При компьютерной томографии — печень нормального размера без изменений воротной вены, печеночной артерии, печеночной вены. Ее селезенка была нормальной, асцита не было. Энцефалопатия быстро прогрессировала, и больная впала в кому. После чего ей проведена успешная ортотопическая трансплантация печени [45].

3. Линолевая кислота

Конъюгированная линолевая кислота (КЛК), полиненасыщенная жирная кислота омега-6 является БАД, которая вызывает уменьшение объема жировой ткани. Было также показано, что она стимулирует иммунные реакции, улучшает чувствительность к инсулину и изменяет метаболизм липидов. Несмотря на преимущества, приписываемые КЛК, сообщалось о трех случаях повреждения печени, вызванного приемом этой БАД [46]. Все пациенты были женщинами, с гепатоцеллюлярным типом повреждения печени после приема КЛК для ускорения потери веса. Наиболее тяжелым пациентом была 63-летняя женщина, которая принимала только таблетки КЛК в течение одного месяца и поступила в больницу с высокими уровнями АЛТ (2300 ммоль/л), АСТ (2300 ммоль/л), у пациентки развилась энцефалопатия и потребовалась трансплантация печени [47]. У двух других пациенток был повышен уровень трансаминаз (АЛТ 2101 ммоль/л, АСТ 1663 ммоль/л и АЛТ 1078 ммоль/л, АСТ 1519 ммоль/л соответственно), кроме того, у одной из них развилась желтуха [46, 48]. Оба случая имели полное разрешение после прекращения приема КЛК.

4. Продукты Гербалайф

Гербалайф — компания, которая производит различные продукты для снижения веса, БАДы и косметику. Продукция, произведенная в США, экспортируется более чем в 50 стран по всему миру [49]. К настоящему времени имеется 57 опубликованных сообщений о поражении печени после приема некоторых из продуктов, предлагаемых Гербалайфом (12 случаев из Швейцарии [50, 51], 12 из Израиля [52], 20 из Испании [53–55], 1 из Аргентины [56], 5 из Исландии [1], 5 из США [9, 57] и 2 из Венесуэлы [58]). Более частый тип повреждения печени в этих случаях был гепатоцеллюлярным, хотя были случаи с холестатическим и смешанным повреждением печени. Среди случаев гепатотоксичности продуктов Гербалайф были случаи острой печеночной недостаточности, требующие трансплантации и случаи хронического поражения печени, включая цирроз. Механизм гепатотоксичности очень трудно идентифицировать, так как большинство пациентов одновременно принимали несколько разных продуктов Гербалайф. У некоторых пациентов были обнаружены повышенные титры ау-

тоантител и инфильтрация плазматических клеток при биопсии печени, что указывает на то, что определенную роль могли сыграть аутоиммунные механизмы. В двух случаях повреждения печени после приема продуктов Гербалайф было обнаружено, что они содержали *Bacillus subtilis*. Следовательно, фальсификация продуктов с бактериальными патогенами может объяснить некоторые случаи поражения печени у пациентов, принимающих продукты Гербалайф [59]. Другими возможными причинами повреждения печени могут быть загрязнение другими микроорганизмами или химическими веществами во время производственного процесса или использование экстрактов трав.

5. Витамин А

Витамин А используется для улучшения иммунных функций, лечения ночной слепоты, профилактики и лечения дефицита витамина А, а также для лечения и профилактики кожных заболеваний, включая экзему, псориаз, фолликулярный кератоз и ихтиоз. Острая токсичность вследствие гипervитаминоза А возникает, когда взрослые и дети потребляют дозировку больше рекомендуемого суточного значения в течение нескольких часов или нескольких дней. Более опасна хроническая токсичность витамина А от приема большого количества в течение нескольких месяцев или лет. Ежедневное потребление больше 25 000 МЕ в течение 6 лет и более 100 000 МЕ в течение 6 месяцев считается токсичным [60–62]. Длительное использование большого количества витамина А может вызвать такие побочные эффекты, как усталость, раздражительность, психические изменения, анорексия, дискомфорт в желудке, тошнота, рвота, умеренная лихорадка, чрезмерное потоотделение, увеличение риска остеопороза и перелома бедра и многие другие побочные эффекты.

Гепатотоксичность из-за гипervитаминоза А включает изменения в печени, холестаза, нецирротическую портальную гипертензию, хронический гепатит и цирроз [63–66]. Также описаны случаи гепатотоксичности при приеме витамина А в терапевтических дозах. Имеются сообщения о тяжелой гепатотоксичности, связанной с привычным ежедневным приемом 25 000 МЕ витамина А, купленного в качестве БАД (а не лекарственного средства) [67]. Кроме того, развитие нежелательных реакций при приеме витамина

А может увеличиться у пациентов с регулярным потреблением алкоголя. Было обнаружено восемнадцать сообщений о 58 случаях гепатотоксичности, связанных с приемом БАДов, содержащих витамин А [63–80]. Также был описан редкий случай холестатического повреждения печени без фиброза с патологическим накоплением витамина А, обнаруженного при биопсии печени, однако пациент также принимал продукты Гербалайф, поэтому нельзя исключать наличие гепатотоксичности других компонентов продуктов Гербалайф вместе с интоксикацией витамином А [65]. Были описаны другие индивидуальные факторы риска, такие как ранее существовавшие заболевания печени, совместный прием с другими потенциально гепатотоксическими препаратами и молодой возраст [69, 70].

6. Эфедра

Эфедра является лекарственным препаратом из растения *Ephedra sinica* и широко используется в качестве продукта для снижения веса миллионами людей. Анализ данных по безопасности из 50 клинических испытаний показал, что прием эфедры связан с развитием многих неблагоприятных событий (психических, желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных) [81].

Сообщалось также о повреждении печени, связанным с приемом эфедры. При анализе в четырех центрах трансплантации 10 пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени принимали БАД для снижения веса, содержащего эфедру (Xenadrine, Excelebrator, Metabolife 356, Thermolite, BetaLin, Thermodietstack и Hydroxycut) [47]. Пациенты принимали данные БАДы около 6 недель и более. В анализах были выявлены высокий уровень трансаминаз и коагулопатия. Пациенты поступили с печеночной энцефалопатией 1–4-й степени, трем пациентам потребовалась трансплантация печени, а остальные 7 были выписаны без остаточных поражений.

7. Гарциния камбоджа

Гарциния камбоджа — это БАД, широко используемая для снижения веса. Известны случаи развития гепатотоксичности при приеме многокомпонентных БАДов, содержащих в своем составе гарцинию камбоджа. А также имеются сообщения о повреждении печени при приеме только гарцинии камбоджа. Например, 52-летней женщине потребовалась ортотопическая трансплантация

печени после приема БАД, содержащей гарцинию камбоджа (USA NutraLabs) 1000 мг (2 капсулы в день) в течение 15 дней для снижения веса [82]. Другой случай произошел у 42-летней женщины после приема БАД гарциния камбоджа в течение одной недели также для снижения веса. У этих пациентов был повышен уровень трансаминаз (АЛТ 70 ммоль/л и АСТ 45 ммоль/л) и коагулопатия (INR 1.3). Через несколько дней пациент восстановился и был выписан [83]. В обоих случаях были исключены другие этиологии повреждения печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Биологические активные добавки не подвергаются тем же пред- и постмаркетинговым требованиям безопасности или эффективности, что и лекарственные препараты [84, 85]. Оценка причинно-следственной связи при развитии гепатотоксичности имеет свои ограничения, поскольку отсутствует диагностический биомаркер. Диагностика гепатотоксичности затруднена тем, что пациенты обычно не воспринимают БАДы как опасные и поэтому не всегда информируют о приеме БАД своего врача. Следует иметь в виду, что прием БАД может не всегда быть регулярным. Кроме того, ингредиенты в БАДах могут значительно различаться и не всегда адекватно отражаются на этикетке продукта. Большой объем данных в литературе указывает на важную проблему, связанную с потреблением БАД.

Необходимы совместные усилия врачей и органов здравоохранения по выявлению новых случаев гепатотоксичности и просвещению населения по рискам потребления биологически активных добавок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey: 1999–2000. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160: 339–49.
2. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, et al. Dietary supplement use in the United States: 2003–2006. *J. Nutr.* 2011; 141: 261–6. DOI: 10.3945/jn.110.133025
3. Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: Findings from the PlantLI-BRA consumer survey. *PLoS ONE.* 2014; 9: 537.
4. Serafini M, Stanzione A, Foddai S, Anton R, Delmulle L. The European role on traditional herbal

- medicinal products and traditional plant food supplements. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46: S93–4.
5. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [(accessed on 13 January 2014)]. Available online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–21.
7. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, et al. Liver injury induced by “natural remedies”: An analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2008; 100: 688–95.
8. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
9. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–408. DOI: 10.1002/hep.27317
10. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1380–7.
11. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int.* 2007; 27: 465–74.
12. Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: A systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 825–9.
13. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int.* 2011; 31: 595–605.
14. Commission on Dietary Supplement Labels Chapter I Dietary Supplement Health And Education Act of 1994. [(accessed on 13 January 2014)]; Available online: <http://www.health.gov/dietsupp/ch1.htm>.
15. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 1323–30.
16. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–408.
17. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, Garcia-Cortes M, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015.

18. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin. Liver Dis.* 1981; 1: 116–28.
19. Singh V, Rudraraju M, Carey EJ, Byrne TJ, Vargas HE, et al. Severe hepatotoxicity caused by a methasteron-containing performance-enhancing supplement. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009.
20. Timcheh-Hariri A, Balali-Mood M, Aryan E, Sadeghi M, Riahi-Zanjani B. Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food Chem. Toxicol.* 2012.
21. Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009.
22. Turani H, Levi J, Zevin D, Kessler E. Hepatic lesions in patients on anabolic androgenic therapy. *Isr. J. Med. Sci.* 1983.
23. Patil JJ, O'Donohoe B, Loyden CF, Shanahan D. Near-fatal spontaneous hepatic rupture associated with anabolic androgenic steroid use: A case report. *Br. J. Sports Med.* 2007.
24. Agbenyefia P, Arnold CA, Kirkpatrick R. Cholestatic Jaundice With the Use of Methylstenbolone and Dymethazine, Designer Steroids Found in Super DMZ Rx 2.0 “Nutritional Supplement” A Case Report III. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2014.
25. Hymel BM, Victor DW, Alvarez L, Shores NJ, Ballart LA. Mastabol induced acute cholestasis: A case report. *World J. Hepatol.* 2013.
26. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin. Liver Dis.* 1987.
27. Brazeau MJ, Castaneda JL, Huitron SS, Wang J. A Case Report of Supplement-Induced Hepatitis in an Active Duty Service Member. *Mil. Med.* 2015.
28. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int.* 2008.
29. Gavilan JC, Bermudez FJ, Salgado F, Pena D. Phytotherapy and hepatitis. *Rev. Clin. Esp.* 1999; 199: 693–4.
30. Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, et al. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman. A case report with pharmaceutical analysis. *J. Ethnopharmacol.* 2014; 155: 165–70.
31. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: Case report and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1892–5.
32. Verhelst X, Burvenich P, Van Sassenbroeck D, Gabriel C, Lootens M, Baert D. Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia sinensis*) *Acta Gastroenterol. Belg.* 2009; 72: 262–4.
33. Patel SS, Beer S, Kearney DL, Phillips G, Carter BA. Green tea extract: A potential cause of acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 5174–7.
34. Lorenzo-Almorós A, Polo-Sabau J, Barrio-Dorado MP, Ruggiero GM. Acute liver injury induced by green tea extracts. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 38: 44–5.
35. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J. Hepatol.* 2007; 47: 295–7.
36. Abu el Wafa Y, Benavente Fernández A, Talavera Fabuel A, Pérez Ramos MA, Ramos-Clemente JI. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea) *An. Med. Interna.* 2005; 22: 298.
37. García-Morán S, Sáez-Royuela F, Gento E, López Morante A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestión. *Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 27: 559–60.
38. Dueñas Sadornil C, Fabregas Puigtió S, Durández R. Hepatotoxicity due to *Camelia sinensis*. *Med. Clin.* 2004; 122: 677–8.
39. Thiolet C, Mennecier D, Bredin C, Moulin O, Rimlinger H, et al. Acute cytolysis induced by Chinese tea. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002; 26: 939–40.
40. Weinstein DH, Twaddell WS, Raufman JP, Philosophe B, Mindikoglu AL. SlimQuick™-associated hepatotoxicity in a woman with α -1 antitrypsin heterozygosity. *World J. Hepatol.* 2012; 4: 154–7.
41. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, et al. Safety of green tea extracts. A systematic review by the US pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008; 31: 469–84.
42. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 331–41.
43. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40: 570–80.
44. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 1135–7.
45. Pedrós C, Cereza G, García N, Laporte JR. Liver toxicity of *Camellia sinensis* dried etanolic extract. *Med. Clin.* 2003; 121: 598–9.
46. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Castelleiro C. Conjugated linoleic acid-induced toxic hepatitis: First case report. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1141–3.
47. Nortadas R, Barata J. Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Ann Hepatol.* 2012; 11: 265–7.
48. Bilal M, Patel Y, Burkitt M, Babich M. Linoleic Acid Induced Acute Hepatitis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Hepatol.* 2015.
49. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J. Hepatol.* 2004; 41: 1062–4.

50. Herbalife. [(accessed on 9 January 2016)]. Available online: <http://ir.herbalife.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=891717>.
51. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J. Hepatol.* 2007; 47: 521–6.
52. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J. Hepatol.* 2007; 47: 514–20.
53. Duque JM, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med. Clin.* 2007; 128: 238–9.
54. Manso G, López-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Испанские сообщения о гепатотоксичности, связанной с продуктами Гербалайф. *J. Hepatol.* 2008; 49: 289–90. DOI: 10.1016 / j.jhep.2008.05.007
55. Manso G, López-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Spanish reports of hepatotoxicity associated with Herbalife products. *J. Hepatol.* 2008; 49: 289–90.
56. Chao S, Anders M, Turbay M, Olaiz E, McCormack L, Mastai R. Toxic hepatitis by consumption Herbalife products a case report. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2008; 38: 274–7.
57. Chen GC, Ramanathan VS, Law D, Funchine P, Chen GC, et al. Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J. Hepatol.* 2010; 2: 410–5. DOI: 10.4254/wjh.v2.i11.410
58. Mengual-Moreno E, Lizarzábal-García M, Ruiz-Soler M, Silva-Suarez N, Andrade-Bellido R, et al. Case reports of drug-induced liver injury in a reference hospital of Zulia state, Venezuela. *Investig. Clin.* 2015; 56: 3–12.
59. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J. Hepatol.* 2009; 50: 111–7.
60. Olson JA. Vitamin A. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. International Life Sciences Institute; Washington, DC, USA: 2001.
61. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 183–202.
62. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic effects of vitamin A. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 191–201.
63. Carpenter TO, Pettifor JM, Russell RM, Pitha J, Mobarhan S, et al. Severe hypervitaminosis A in siblings: Evidence of variable tolerance to retinol intake. *J. Pediatr.* 1987; 111: 507–12. DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80109-9
64. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1701–9.
65. Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, et al. Hypervitaminosis A inducing intra-hepatic cholestasis. A rare case report. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 88: 324–5. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.11.007
66. Becker P, Maurer B, Schirmacher P, Waldherr R, Parlesak A, et al. Vitamin A induced cholestatic hepatitis: A case report. *Z Gastroenterol.* 2007; 45: 1063–6. DOI: 10.1055/s-2007-963342
67. Kowalski TE, Falestiny M, Furth E, Malet PF. Vitamin A hepatotoxicity: A cautionary note regarding 25,000 IU supplements. *Am. J. Med.* 1994; 97: 523–8. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90347-6
68. Croquet V, Pilette C, Lespine A, Vuillemin E, Rousselet MC, et al. Hepatic hyper-vitaminosis A: Importance of retinyl ester level determination. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 12: 361–4. DOI: 10.1097/00042737-200012030-00016
69. Nollevaux MC, Guiot Y, Horsmans Y, Leclercq I, Rahier J, et al. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: Stellate cell activation and daily dose consumption. *Liver Int.* 2006; 26: 182–6. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01207.x
70. Muentner MD, Perry HO, Ludwig J. Chronic vitamin A intoxication in adults. Hepatic, neurologic and dermatologic complications. *Am. J. Med.* 1971; 50: 129–36. DOI: 10.1016/0002-9343(71)90212-9.
71. Russell RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291: 435–40. DOI: 10.1056/NEJM197408292910903
72. Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ. The histopathologic progression of vitamin A-induced hepatic injury. *Gastroenterology.* 1979; 76: 599–602.
73. Herbert V. Will questionable nutrition overwhelm nutrition science? *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 2848–53.
74. Farris WA, Erdman JW. Protracted hypervitaminosis A following long-term, low-level intake. *J. Am. Med. Assoc.* 1982; 247: 1317. DOI: 10.1001/jama.1982.03320340071041
75. Weber FL, Mitchell GE, Powell DE, Reiser BJ, Banwell JG. Reversible hepatotoxicity associated with hepatic vitamin A accumulation in a protein-deficient patient. *Gastroenterology.* 1982; 82: 118–23.
76. Hatoff DE, Gertler SL, Miyai K, Parker BA, Weiss JB. Hypervitaminosis A unmasked by acute viral hepatitis. *Gastroenterology.* 1982; 82: 124–8.
77. Park HM, Ransburg R, Roth C, Meadows J. Scintigraphic dissociation of reticuloendothelial and hepatocyte function in chronic vitamin A hepatotoxicity. *Clin. Nucl. Med.* 1985; 10: 364–6.
78. Inkeles SB, Connor WE, Illingworth DR. Hepatic and dermatologic manifestations of chronic hypervitaminosis A in adults. Report of two cases. *Am. J. Med.* 1986; 80: 491–6.
79. Vincent LM. Scintigraphic dissociation of reticuloendothelial and hepatocyte function in chronic

- vitamin A hepatotoxicity. Clin. Nucl. Med. 1986; 11: 67.
80. Witzleben CL. Case 5. Vitamin A hepatotoxicity. Pediatr. Pathol. 1986; 6: 481–4.
81. Krasinski SD, Russell RM, Otradovec CL, Sadowski JA, Hartz SC, et al. Relationship of vitamin A and vitamin E intake to fasting plasma retinol, retinol-binding protein, retinyl esters, carotene, alpha-tocopherol, and cholesterol among elderly people and young adults: Increased plasma retinyl esters among vitamin A-supplement users. Am. J. Clin. Nutr. 1989; 49: 112–20.
82. Corey R, Werner KT, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, Rakela J. Acute liver failure associated with Garcinia cambogia use. Ann. Hepatol. 2015; 15: 123–6.
83. Melendez-Rosado J, Snipelisky D, Matcha G, Stancampiano F. Acute hepatitis induced by pure Garcinia cambogia. J. Clin. Gastroenterol. 2015; 49: 449–50.
84. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, и др. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(2): 67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Movsesyants AA, et al. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. BIO-preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16 (2): 67–77 (in Russ)].
85. Бурова ЕД, Ходько СВ, Гущина СВ, Макарова МН, Макарова ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7 (1): 25–32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk management for quality assurance of preclinical research. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of medicinal Products; 7 (1): 25–32. (in Russ)].

ОБ АВТОРАХ

Казанская государственная медицинская академия филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Муштары, 11.

Максимов Максим Леонидович. Заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии.

Симакова Светлана Алексеевна. Ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Максимов Максим Леонидович. Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук, доцент.

Статья поступила 02.02.2018
Article was received 2 February 2018

AUTHORS

Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mushtari str, 11, Kazan, 420012, Russian Federation

Maksimov Maxim L. Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. MD, DSc (Med), Assoc. prof.

Simakova Svetlana A. Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Maksimov Maxim L. Leading Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS, DSc (Med), Assoc. prof.

Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018