

Toxická hepatitída po *Polygonum multiflorum*

A. Baňárová, T. Koller, J. Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Súhrn: Toxické poškodenie pečene je častou príčinou akútnej hepatitídy. Prezентujeme kazuistiku 33-ročnej pacientky s toxickým poškodením pečene spôsobeným nezvyčajným agensom – extraktom z čínskej rastliny *Polygonum multiflorum*. Pacientka bola prijatá s laboratórnym obrazom hepatocelulárneho poškodenia a klinickým obrazom nauzey a ikteru nasledujúcimi 2-mesačné užívanie tabletových extraktov *Polygonum multiflorum*. Iné príčiny hepatocelulárneho poškodenia boli vylúčené. Kauzalita medzi hepatocelulárnym poškodením a užívaním *Polygonum multiflorum* bola podporená skorou úpravou stavu po vysadení agensu, medzinárodným skórovacím systémom kauzality lieku a hepatotoxicity a rovnako údajmi z literatúry. Berúc do úvahy rastúcu popularitu rastlinných preparátov ako doplnkov výživy vyzývame k opatrnosti pri ich užívaní.

Kľúčové slová: toxická hepatitída – *Polygonum multiflorum*

Toxic hepatitis induced by *Polygonum multiflorum*

Summary: Toxic liver injury is a common cause of acute hepatitis. Here we report a case of 33-year old female with toxic hepatitis caused by unusual agent – extract of chinese plant *Polygonum multiflorum*. The patient presented with clinical signs of nausea and icterus and laboratory signs of hepatocellular damage following 2 months of readministration of *Polygonum multiflorum* pills. All other causes of hepatocellular damage were excluded. The causality between hepatocellular damage and *Polygonum multiflorum* ingestion was supported by early recovery after discontinuation, by international scoring system of causality between drug and hepatotoxicity as well as by similarities with other reports from the literature. Considering the growing popularity of herbal products as nutrition supplements we appeal to caution in using these preparations.

Key words: toxic hepatitis – *Polygonum multiflorum*

Úvod

Rastlinné preparáty patria v súčasnosti medzi populárne doplnky výživy. Sľubujú celkové zlepšenie fyzického a psychického stavu a alternatívnu liečbu rôznych druhov ochorení. Na druhej strane pribúdajú údaje o riziku ich užívania [1,2]. *Polygonum multiflorum*, známe tiež ako *Fallopia multiflora* alebo pod slovenským názvom stavikrv mnohokvetý, je ázijská popínavá bylina dosahujúca výšky 2–4 m, ktorej koreň sa používa na výrobu vodných, alkoholových alebo tabletových extraktov (obr. 1). V Ázii sa často stretávame s užívaním prírodnej, „surovej“ formy v podobe vodného alebo alkoholového extraktu. Prípravky začínajú byť populárne aj v západných krajinách. Pripisujú sa im viaceré pozitívne účinky, najmä zaručenie dlhovekosti, či zabránenie šedivenia a vypadávania vlasov (obchodný názov prípravku Shou-Wu-Pian znamená „čierna hlava“). Prinášame prípad pacientky, u ktorej dlhodobé užívanie

prípravku viedlo k toxickému poškodeniu pečene.

Popis prípadu

33-ročná pacientka bola prijatá na V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava pre asi 3 týždne trvajúce dyspeptické ťažkosti a nechutenstvo, ku ktorým sa posledný týždeň pridružil ikterus a tmavý moč. V osobnej anamnéze pacientka prekonala gastritídu *Helicobacter pylori* 4 mesiace pred prijatím, pacientka vtedy nepodstúpila štandardnú eradikačnú liečbu antibiotikami a inhibítormi protónovej pumpy. Ďalšia osobná anamnéza ako aj lieková anamnéza boli negatívne. Pacientka neuzívala hormonálnu antikoncepciu, udávala len užívanie „vitamínov“. Podrobnejším rozborom sme zistili že sa jednalo o 200 mg tablety obsahujúce výťažok z koreňa *Polygonum multiflorum*. Tieto pacientka užívala spolu 4 mesiace a vysadila ich 3 dni pred prijatím do nemocnice. Počas 4-mesačného užívania udávala mesačnú pauzu

6 týždňov po začatí užívania (nemala prípravok aktuálne k dispozícii). Z patologických vitálnych funkcií udávala pacientka nechutenstvo a tmavší moč. Priznávala príležitostný konzum alkoholu, ktorý bol intenzívnejší v priebehu vianočných sviatkov, čo zodpovedalo dobe 3 týždne pred objavením sa ikteru. Vtedy udávala v priebehu asi 2 týždňov 5krát konzum alkoholu



Obr. 1. *Polygonum multiflorum*.

Tab. 1. Vstupné hodnoty bilirubínu a „hepatálnych enzýmov“.

	Nameraná hodnota	Norma	Jednotka
bilirubín celkový	104,7	do 20	μmol/l
bilirubín konjugovaný	69,84	do 5	μmol/l
AST	10,78	0,1–0,6	μkat/l
ALT	19,38	0,1–0,6	μkat/l
GGT	2,07	0,08–0,56	μkat/l
ALT	2,18	0,54–1,7	μkat/l

Tab. 2. Vyšetrenia realizované v rámci diferenciálnej diagnostiky.

Vyšetrenie	Výsledok
anti-HAV total (CMIA)	negatívne
anti-HBc total, antiHBe total, antiHBsAG (CMIA)	negatívne
anti-HCV (CMIA)	negatívne
anti-CMV IgM (CMIA)	negatívne
anti-EBV IgM (CMIA)	negatívne
ANA, ASMA, ANCA, AMA, ALKM	negatívne
Fe, feritín, saturácia transferínu v sére	norma
Cu, ceruloplazmín v sére	norma
CMIA – „chemoluminiscenčná mikročasticová imunolanalýza“	

v množstve asi 3–4 jednotky denne. Posledný deň pila alkohol týždeň pred objavením sa prvých príznakov v zmysle nechutenstva a 3 týždne pred objavením sa ikteru.

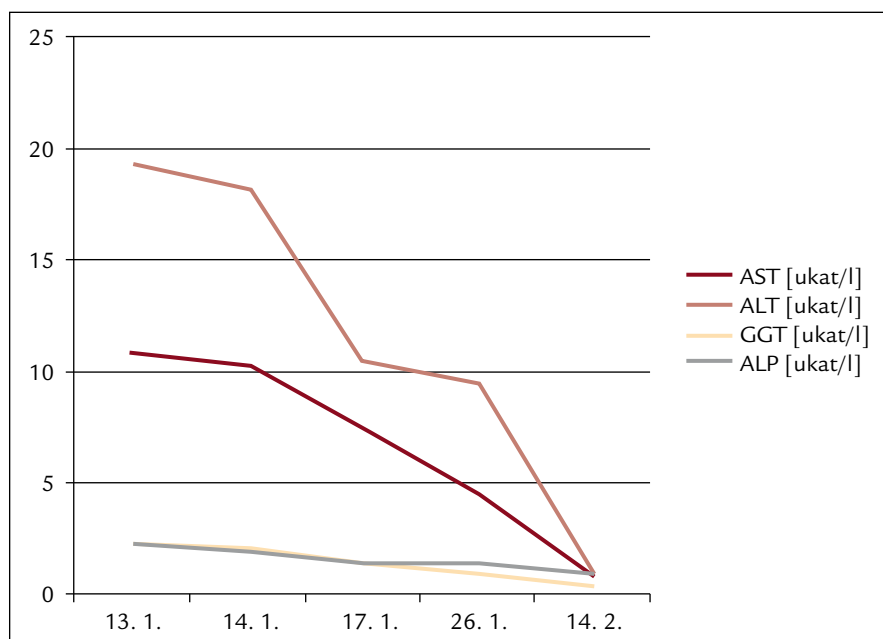
Pri prijíme sme v objektívnom fyzikálnom vyšetrení konštatovali ikterus kože a skléry a raš na dorze pravej ruky pripomínajúci atopický ekzém.

Vo vstupných odberoch sme zistili zvýšené hodnoty celkového a konjugovaného bilirubínu, niekoľkonásobne zvýšené aminotransferázy a ľahko zvýšené cholestatické enzýmy (tab. 1). Ostatné laboratórne výsledky, vrátane parametrov syntetickej funkcie pečene (koagulačné parametre, cholinesteráza, albumín, celkové bielkoviny) a krvného

obrazu boli v medziach normy. Sono grafické vyšetrenie brucha bolo bez patológie, na MRCP bola konštatovaná zväčšená pečeň, bez inej patológie v oblasti hepatobiliárneho systému. U pacientky sme vylúčili vírusové hepatitídy, metabolické ochorenia pečene (hemochromatóza, Wilsonova choroba) a autoimunitné ochorenia hepatobiliárneho systému. Pacientka netrpela nadváhou, v lipidovom spektre mala len ľahko zvýšenú hodnotu HDL-cholesterolu, na základe čoho sme nepredpokladali podiel steatohepatitídy. Etyltoxický pôvod hepatitídy bol nepravdepodobný vzhľadom na laboratórny nález (pomer aminotransferáz zvýšený v prospech ALT, len minimálne elevované GMT) a rovnako subjektívna a objektívna anamnéza tomu nenasvedčovali. Vyšetrenia realizované v rámci diferenciálnej diagnostiky sú zhrnuté v tab. 2. Per exclusionem sme suponovali diagnózu toxického poškodenia pečene prípravkom *Polygonum multiflorum* s eventuálnou potenciáciou alkoholom. 4. deň po vysadení prípravku pozorujeme spontánny pokles bilirubínu aj aminotransferáz, ktorý sa pozvoľna upravil na takmer fyziologické hodnoty do mesiaca (graf 1 a 2). Biopsiu pečene sme vzhľadom na rýchly ústup ťažkostí a spontánny pokles bilirubínu a aminotransferáz neindikovali.

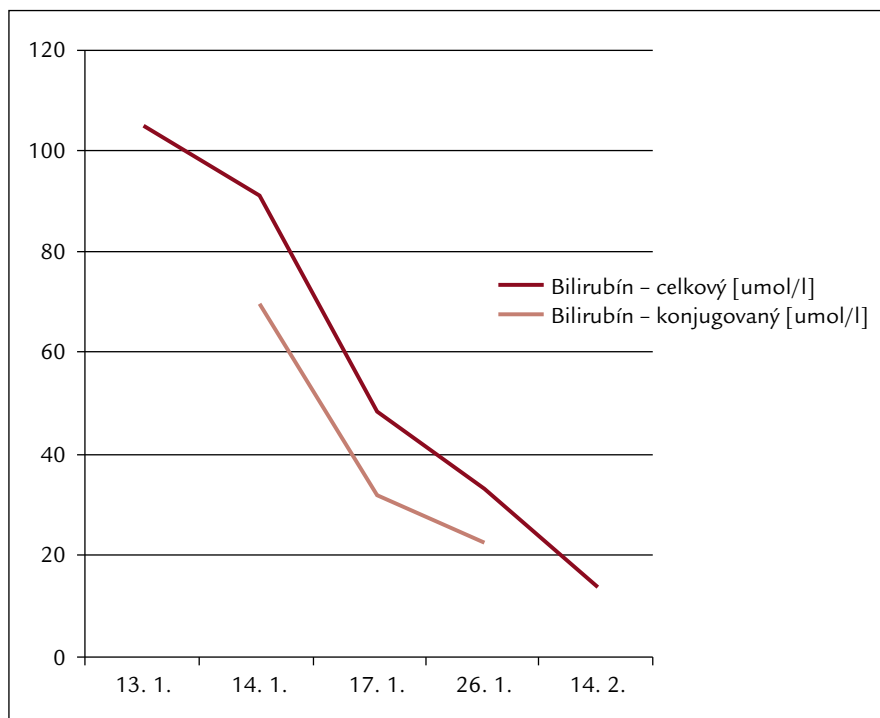
Diskusia

V literatúre je popisovaných niekoľko prípadov hepatálneho poškodenia po prípravkoch obsahujúcich *Polygonum multiflorum*. Najviac prípadov bolo popísaných v ázijských krajinách [3–5]. Spektrum prípadov vzhľadom na ľahkú dostupnosť koreňa zahŕňa v týchto krajinách najmä hepatitídu po požití prírodnej formy, najčastejšie ako vodný alebo alkoholový extrakt. Ojedinelé ďalšie prípady boli zaznamenané v Európe [6,7], Austrálii [8] a Kolumbii [9]. V západných krajinách sa stretávame skôr s prípadmi po požití tablových extraktov – najčastejšie ako 200 mg tablety pod názvom Shen Min,



Graf 1. Dynamika aminotransferáz a cholestatických enzýmov čase.

Shou-Wu-Pian, Fo-Ti alebo Lifestar. Všetky spomínané prípravky sa dajú nájsť i v slovenských alebo českých webových predajniach. Doporučené dávkovanie je od 2 do 15 tabliet denne, pričom cena prípravkov nebýva malá. Len ojedinele je uvedené upozornenie o možných nežiaducich účinkoch. Prípravky patria pod rastlinné produkty, ktoré sú voľno predajné, nie sú registrované v medicínskych databázach a nepodliehajú tak povinnému hláseniu o nežiaducich účinkoch. Okrem zabránenia šediveniu a vypadávaniu vlasov sú im pripisované viaceré priaznivé účinky, predovšetkým na neurokognitívny systém (zlepšovanie pamäte, koncentrácie), zmierňovanie klimakterického syndrómu a dokonca hepatoprotektívny a renoprotektívny účinkov. *Polygonum multiflorum* – jeho zloženie a účinky – však zostávajú zatiaľ na patofyziologickej a farmakodynamickej úrovni otáznikom. Farmaceutický výskum sa v posledných rokoch intenzívne zaoberá analýzou jednotlivých zložiek koreňa rastliny a ich účinkami. Jedným z predmetov výskumu je aj rozdiel v zložkách surovej a upravenej rastliny. Hlavné zložky koreňa sú antrachinóny – emodín, fyscoín a TSG (2,3,5,4'-tetrahydroxy-stilbene-2-O- β -D-glukozid). Po spracovaní koreňa sa mení obsah zložiek: stúpa hladina emodínu a fyscoínu a klesá TSG [10]. Keďže sa za rizikovejšiu pokladá surová forma [11], logicky sa dedukuje, že potenciálnym kauzálnym činiteľom bude TSG. Iné štúdie na ľudských L02 hepatocytoch in vitro favorizujú ako hepatotoxický agens naopak emodín (indukcia apoptózy hepatocytu), ale predpokladajú, že TSG a fyscoín môžu mať potencujúci efekt [12]. Alkoholové extrakty sa považujú za rizikovejšie ako vodné [12]. Uvedené hypotézy sú v štádiu skúmania a presný mechanizmus zostáva zatiaľ neznámy. Vyskytli sa úvahy o možnom idiosynkratickom efekte zložiek *Polygonum multiflorum* [3,9]. Vychádzajú z faktu, že niekoľko prípadov sa vyskytlo u jedného z dvojice užívateľov, ktorí výťažok uží-



Graf 2. Dynamika celkového a konjugovaného bilirubínu v čase.

vali v rovnakej frekvencii, dávke a dĺžke, avšak len u jedného z nich sa pri rovnakej životospráve vyskytlo hepatálne poškodenie [4]. Ďalšie podporné fakty tejto teórie sú kožný raš ako sprevádzajúci klinický príznak a výskyt eozinofílie u niektorých pacientov [9]. Skupina čínskych vedcov zistila, že etanolový extrakt *Polygonum multiflorum* aktivuje PXR signalizujúcu dráhu a indukuje CYP3A4 (súčasť CYP450) [13]. Následné metabolizéry CYP3A4 (v našom prípade alkohol) môžu prispieť k hepatocelulárnemu poškodeniu. To mohol byť i prípad našej pacientky. Podobnou úvahou sa zaoberal aj autor najväčšieho doposiaľ publikovaného prehľadu s analýzou 25 prípadov poškodenia pečene po *Polygonum multiflorum* [3]. V uvedenom prehľade pacient, ktorý užíval *Polygonum multiflorum* v teréne alkoholovej cirhózy pečene (avšak dlhodobo abstínujúci), zomrel na akútne hepatálne zlyhanie 30 dní po začatí užívania prípravkov *Polygonum multiflorum*. Iný pacient bol dlhodobo warfarinizovaný a následné užívanie *Polygonum multiflorum* viedlo po 90 dňoch k akútnemu hepatocelulárnemu poškodeniu. He-

patálne testy sa začali významnejšie upravovať až po vysadení warfarínu. Preto autor predpokladá interakciu medzi pôsobením *Polygonum multiflorum* a inými potenciálne hepatotoxickými látkami (alkohol, warfarín). Rovnako ako v našom prípade je charakter poškodenia pečene u väčšiny pacientov hepatocelulárny. Ojedinele sa vyskytlo i zmiešané [3] alebo cholestatické poškodenie [6]. Nástup ťažkostí je niekoľko dní až mesiacov od začiatku užívania. Ťažkosti sa prejavujú ikterom, nešpecifickými bolesťami brucha, nechutenstvom a slabosťou. Predpokladá sa, že mnoho pacientov je asymptomatických, preto môže byť reálny výskyt hepatotoxicity vyšší [3].

Stanovenie diagnózy liekmi indukovanvej hepatotoxicity nemusí byť vždy jednoduché. Najčastejšie je stanovená per exclusionem a za najvýznamnejšie diagnostické kritériá sa považuje časová asociácia začiatku užívania a nástupu ťažkostí (5–90 dní), úprava stavu po vynechaní lieku a v literatúre dokumentované údaje o hepatotoxicite [14]. Hepatotoxicitu liekov a rastlinných prípravkov môžeme rozdeliť na predvídateľnú a nepredvídateľnú [15].

Tab. 3. Hodnotenie kauzality pomocou CIOM/RUCAM skórovacieho systému (pre hepatocelulárne poškodenie).

	Prvá expozícia	Opakovaná expozícia	Body	Body – naša pacientka
Čas od začiatku užívania do objavenia sa ťažkostí	5–90 dní < 5 alebo > 90	1–15 dní > 15 dní	+2 +1	+1
Čas od vysadenia do objavenia sa ťažkostí	≤ 15 dní	≤ 15 dní	+1	0
Rizikové faktory	alkohol		+1	+1
	vek ≥ 55 rokov		+1	0
Priebeh	50% zlepšenie do 8 dní		+3	+3
	50% zlepšenie do 30 dní		+2	
	bez zlepšenia		0	
	zhoršenie alebo < 50% zlepšenie do 30 dní		–1	
Súčasná terapia	čas nástupu nekompatibilný		0	
	čas nástupu kompatibilný, ale reakcia neznáma		–1	
	čas nástupu kompatibilný a reakcia známa		–2	
	dokázaná kauzalita		–3	
	žiadna terapia alebo neznáma		0	0
Vylúčenie iných príčin	vylúčená		+2	+2
	možná alebo nevyšetrovaná		–2 až +1	
	pravdepodobná		–3	
Informácie o predchádzajúcej hepatotoxicite	neznáme		0	
	publikované, ale neprítomné v príbalovom letáku		+1	+1
	v príbalovom letáku		+2	
Reakcia na opätovné podávanie	pozitívna		+3	
	kompatibilná		+1	
	negatívna		–2	
	nedostupná, neznáma		0	0

Predvídateľná hepatotoxicita je spôsobená priamo liekom alebo jeho metabolitom, je závislá od dávky a časový nástup od začiatku užívania do nástupu ťažkostí býva krátky (niekoľko dní). Typickým príkladom je paracetamol. Podstatne náročnejšie je stanovenie vzťahu lieku a hepatálneho poškodenia v prípade nepredvídateľnej hepatotoxicity. V patomechanizme sa uplatňujú imunopatologické reakcie: hypersenzitívne a idiosynkratické. Sprevádzané môžu byť rašom a eozinofíliou. Nástup býva typicky po dlhšej dobe užívania (niekoľko týždňov až mesiacov) a sú od dávky nezávislé. Na posúdenie kauzality lieku a hepatálneho poškodenia sa používajú skórovacie systémy. Klasickým je tzv. CIOM/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) skórovací systém. Zahŕňa viacero faktorov vrátane času nástupu príznakov od začiatku užívania

lieku, času do ústupu príznakov po vysadení lieku, dynamiku hepatálnych testov po vysadení, súčasné užívanie alkoholu, vek pacienta, prvé vs. opakované užitie lieku, inú súčasnú liečbu, exklúziu iných príčin hepatálneho poškodenia, typ hepatálneho poškodenia, reakciu na znovunasadenie prípravku a predchádzajúce údaje o hepatotoxicite [16]. Ak v škále pacient dosiahne viac ako 8 bodov, je pravdepodobnosť kauzality lieku a hepatálneho poškodenia „definitívna alebo vysokoppravdepodobná“. Naša pacientka mala podľa tohto skórovacieho systému 8 bodov, čiže pravdepodobnosť hepatotoxicity *Polygonum multiflorum* je „pravdepodobná“ (tab. 3).

Veľmi silným faktorom vzťahu kauzality lieku/rastlinného prípravku a hepatálneho poškodenia je reakcia na znovunasadenie. Vo vyššie spomínanom kórejskom prehľade 25 prípadov hepatotoxicity *Polygonum multiflorum* sa u 61-ročného muža, ktorý mal he-

patotoxicitu po *Polygonum multiflorum* v anamnéze pred 10 mesiacmi, vyskytla opakovaná hepatotoxicita po užití jedinej dávky prípravku so spontánnou úpravou aminotransferáz po vysadení [3].

Biopsia pečene by nesporne predstavovala významnú aditívnu hodnotu pre našu kazuistiku. Vyšetrenie však nie je bez rizika a pozorujúc promptnú úpravu laboratórnych parametrov po vysadení prípravku sme od tejto indikácie upustili. Obdobne v sumári 25 prípadov akútnej hepatitídy po *Polygonum multiflorum* nebola biopsia pečene realizovaná u 13 pacientov pre rýchly ústup ťažkostí [3].

V našom prípade vzhľadom na to, že mechanizmus toxicity *Polygonum multiflorum* nie je známy, neexistuje ani kauzálna liečba. Základom je odstrániť vyvolávajúcu noxu. Glukokortikoidy sa v liečbe toxikkej a medikamentmi indukovanej hepatitídy neosvedčili, preto sa ich podávanie v týchto prípadoch

neodporúča. Jedným z dôvodov je aj riziko infekcie pri imunosupresii. Rovnako neúčinné sú hepatoprotektíva. U pacientov s toxickou hepatítidou je potrebné sledovať syntetickú funkciu pečene, predovšetkým hladinu faktora V. Ak dôjde k jeho poklesu pod 50 %, jedná sa o hepatítidu ťažkého stupňa a pacienta je potrebné odoslať do transplantáčného centra. Ak dôjde k poklesu faktora V pod 30 % u ľudí nad 30 rokov a pod 20 % u ľudí pod 30 rokov a pacient má znaky encefalopatie, tak hovoríme o fulminantnom priebehu (do 1 mesiaca) alebo subfulminantnom priebehu (do 3 mesiacov). Vtedy pacient spĺňa tzv. Clichy kritéria indikácie transplantácie pečene. Za týmto účelom je možné monitorovať aj MELD skóre vypočítané z aktuálneho INR, sérového bilirubínu a kreatinínu [17]. Do doby transplantácie liečime akútne hepatálne zlyhanie najmä prevenciou komplikácií – stabilizáciou krvného obehu, prevenciou infekcie, eliminačnými metódami (MARS) a čakáme buď na darcu, alebo na znaky spontánnej regenerácie pečene (vzostup faktora V).

Záver

V sumári naša kazuistika prináša prvý publikovaný prípad hepatotoxicity *Polygonum multiflorum* na území Slovenskej a Českej republiky a jeden z mála

publikovaných prípadov v Európe. Ponúka úvahu o možnej potenciácii sa hepatotoxického účinku výťažkov *Polygonum multiflorum* a alkoholu. Prízvukuje dôležitosť anamnézy v pátraní po príčinách hepatálneho poškodenia. Jej hlavným cieľom zostáva upozorniť na opatrnosť pri užívaní voľnopredajných rastlinných preparátov a snať i snaha o docielenie povinnosti informovať predajcov o možných nežiaducich účinkoch.

Literatúra

1. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003; 138: 852–858.
2. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195–206.
3. Kyoung AJ, Hyun JM, Seung SY et al. Drug-Induced Liver Injury: Twenty Five Cases of Acute Hepatitis Following Ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Gut and Liver* 2011; 5/4: 493–499.
4. Furukawa M, Kasajima S, Nakamura Y et al. Toxic hepatitis induces by show-wu-pian, a chinese herbal preparation. *Intern Med* 2010; 49: 1537–1540.
5. But PP, Tomlinson B, Lee KL et al. Hepatitis related to the Chinese medicine Shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38: 280–282.
6. Mazzanti G, Battinelli L, Daniele C et al. New case of acute hepatitis following the consumption of ShouWuPian, a Chinese herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *Ann Intern Med* 2004; 140: W30.
7. Panis B, Wong DR, Hooymans PM et al. Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-Wu-Pian, a Chinese herbal preparation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 256–258.
8. Park GJ, Mann SP, Ngu MC et al. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol* 2001; 16: 115–117.
9. Cárdenas A, Restrepo JC, Sierra F et al. Acute hepatitis due to shen-min: a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 629–632.
10. Liang Z, Chen H, Yu Z et al. Comparison of raw and processed *Radix Polygoni Multiflori* (Heshouwu) by high performance liquid chromatography and mass spectrometry. *Chin Med* 2010; 12: 29.
11. Wu X, Chen X, Huang Q et al. Toxicity of raw and processed roots of *Polygonum multiflorum*. *Fitoterapia* 2012; 83: 469–475.
12. Yu J, Xie J, Mao XJ et al. Hepatotoxicity of major constituents and extractions of *Radix Polygoni Multiflori* and *Radix Polygoni Multiflori Praeparata*. *J Ethnopharmacol* 2011; 137: 1291–1299.
13. Yu C, Chai X, Yu L et al. Identification of novel pregnane X receptor activators from traditional Chinese medicines. *J Ethnopharmacol* 2010; 136: 137–143.
14. Maddrey WC. Drug-Induced Hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 83–89.
15. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S44–S48.
16. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castaner A et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 329–340.
17. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007; 13: 822–828.

MUDr. Adriana Baňárová

www.fmed.uniba.sk

e-mail: adriana.banarova@gmail.com

Doručeno do redakce: 17. 7. 2012

Přijato po recenzi: 23. 9. 2012

www.klinickaonkologie.cz