

HEPATOTOKSIČNOST ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL

HEPATOTOXICITY OF MEDICINAL HERBS AND FOOD SUPPLEMENTS

AVTOR / AUTHOR:

Andrea Šetina, mag. farm.¹,
prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.²

¹ Dolenjske lekarnе, Kandljska cesta 1,
8000 Novo mesto

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrea.setina@dolenjske-lekarne.si

1 UVOD

Široka lekarniška in spletna ponudba zdravilnih rastlin v različnih izdelkih (npr. prehranska dopolnila), ki zaradi pomanjkljivega nadzora nemalokrat zaobidejo varnostna priporočila, trenutno predstavlja enega večjih izzivov za farmacevtsko stroko. Posebej zaskrbljujoče je dejstvo, da po številnih tovrstnih izdelkih ne posegajo samo zdravi posamezniki, ampak tudi kronični bolniki, kot so bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare. Kljub dobrim namenom lahko tako nehote naredimo več škode kot koristi, kar vča-

POVZETEK

Uporaba zdravilnih rastlin v svetu narašča. Potrošniki so vse bolj seznanjeni s posledicami nezdravega življenjskega sloga, zato ne preseneča zanimanje za izdelke, ki naj bi bili povsem naravni in jih zato ljudje večinoma dojemajo kot varne. Rastline, ki so akutno toksične, so ljudje že davno prepoznali kot strupene in jih ne uporabljajo. Rastline, ki pa so kronično toksične, ljudje težje spoznajo kot škodljive in jih kljub dolgoročni škodljivosti uporabljajo. Pojavlja se vse več raziskav o hepatotoksičnosti številnih rastlin, zaradi česar lahko pride celo do življenjsko ogrožajoče odpovedi jeter. Zaradi pomanjkljivega nadzora, zdravju škodljivih sestavin in onesnaženosti s težkimi kovinami je lahko še posebej nevarno nakupovanje izdelkov izven lekarn in na spletu. V tem prispevku bomo predstavili možne mehanizme hepatotoksičnih zdravilnih rastlin ter prikazali nekaj zdravilnih rastlin, ki so ob nepravilni uporabi lahko hepatotoksične.

KLJUČNE BESEDE:

zdravilne rastline, prehranska dopolnila, hepatotoksičnost, okvara jeter

ABSTRACT

The use of medicinal plants is rising globally. Consumers are becoming more aware of the consequences of leading an unhealthy lifestyle, therefore the interest in supposedly natural products is not surprising. Medicinal plants come from nature, which is why people perceive them as safe. Plants that are acutely toxic have long been recognized by humans as harmful and not used. However, plants that are chronically toxic are more difficult to recognize as harmful, and are continued to be used. On the contrary, several studies confirm hepatotoxicity of common herbs that could possibly lead to life-threatening liver failure. Buying these products online can be utterly dangerous due to the lack of control, toxic ingredients and potential presence of heavy metals. In this article, we will present the mechanisms of hepatotoxicity of medicinal plants and show some medicinal plants that can be hepatotoxic when used incorrectly.

KEY WORDS:

medicinal herbs, food supplements, hepatotoxicity, liver disease



sih pripelje do pomembnih in tudi usodnih posledic na zdravje. Ključna sta kritičen pogled na kakovost in varnost izdelkov ter strokovno svetovanje bolnikom glede nakupa in uporabe prehranskih dopolnil. V prispevku bomo izpostavili potencialno škodljive rastline in druge spojine, ki zlasti ob nepravilni uporabi lahko povzročijo bolezen ali celo odpoved jeter.

2 TVEGANJA ZA POŠKODBO JETER PRI UPORABI ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prijubljenost in uporaba rastlinskih in drugih prehranskih dopolnil v svetovnem merilu močno naraščata. Veliko zanimanje za tovrstne izdelke v prosti prodaji potrjujejo podatki iz Združenih držav Amerike kot tudi nam geografsko bližjih držav Evropske unije. V eni izmed raziskav je tako kar polovica vprašanih odraslih Američanov navedla, da so v zadnjem mesecu uporabili vsaj eno prehransko dopolnilo, medtem ko se podatki za posamezne evropske države med seboj precej razlikujejo. Uporaba prehranskih dopolnil je najnižja v Grčiji in drugih južnih državah, povsem drugače pa je na severu Evrope. V eni izmed raziskav navajajo, da so na Danskem zabeležili več kot 60 % uporabnikov prehranskih dopolnil (1, 2). Vse pogostejša uporaba prehranskih dopolnil oziroma rastlinskih pripravkov, ki jih laična javnost večinoma smatra kot varne, pa prinaša kar nekaj skrb vzbujajočih zdravstvenih posledic, med katerimi se pojavlja tudi odpoved jeter. Prava incidenca hepatotoksičnosti zaradi uporabe zdravilnih rastlin ni znana. Večina podatkov izhaja iz anekdotičnih poročil o primerih, serijah primerov, retrospektivnih analiz baz podatkov in registrov neželenih učinkov, kot sta španski register DILI (*drug-induced liver injury*) in ameriška mreža DILI. Na podlagi razpoložljivih podatkov ocenjujejo, da so zdravilne rastline vzrok za hepatotoksičnost pri 2 % do 11 % bolnikov z zdravili povzročene okvare jeter (3–5). Med letoma 2010 in 2011 so na islandski populaciji izvedli raziskavo, ki je razkrila, da kar 16 % primerov z zdravili povzročene okvare jeter lahko pripišejo uporabi prehranskih dopolnil (6). Verjetno je hepatotoksičnost zaradi zdravilnih rastlin še pogostejša v državah jugovzhodne Azije, Afrike in Srednje Amerike (7, 8).

Predvidevamo lahko, da je takšnih primerov dejansko več, kot kažejo podatki, saj bolniki redko poročajo o neželenih učinkih, ker težav ne povežejo z uporabo prehranskih do-

ALI STE VEDELI?

- Prehranska dopolnila so po zakonodaji opredeljena kot živila, s katerimi je možno dopolnjevati običajno prehrano, ne pa za zdravljenje in lajšanje bolezenskih stanj. Za trženje prehranskega dopolnila niso potrebne klinične raziskave, kakovost prehranskega dopolnila pa je v veliki meri odgovornost proizvajalca. Kontrolo izdelkov, ki so že na trgu, izvaja Zdravstveni inšpektorat, medtem ko podatke o neželenih učinkih zbira Nacionalni inštitut za javno zdravje.
- Pulegon lahko najdemo tudi v eteričnem olju poprove mete, v katerem se nemalokrat pomotoma znajde polajeva meta, kar ob zaužitju večje količine lahko vodi do negativnih posledic na zdravje.

polnil, ali pa se bojijo odziva zdravnika. Ob nizki ravni zahtev je možna celo onesnaženost izdelkov s pesticidi, hepatotoksičnimi rastlinami, težkimi kovinami (svinec, živo srebro, arzen) in mikroorganizmi. Hepatotoksičnost zdravilnih rastlin je lahko posledica medsebojnega delovanja več dejavnikov, kot so rastlinski metaboliti, ekstrakcijska topila (etanol), pojav plesni pri neustreznem shranjevanju in ostanki pesticidov. Pomanjkanje nadzora ter slaba sledljivost izdelka sta še bolj izrazita pri spletni prodaji, ko imajo kupci lažji dostop tudi do pogosto nevarnih, v Evropski uniji prepovedanih rastlin in drugih učinkovin neznanega izvora (9–12).

Različne vrste toksičnosti za jetra se lahko kažejo kot asimptomatsko povišane vrednosti jetrnih biokemičnih testov, holestaza, nekroza ali fibroza jeter, ciroza, odpoved jeter in jetrna venookluzivna bolezen (13). Bolezen se pogosto začne z nespecifičnimi simptomi, kot so slabo počutje, dispepsija in zmanjšanje telesne teže, čemur sledijo zlatenica, pruritus, edem in motnje strjevanja krvi (14–16).

Običajno težave prenehajo že nekaj tednov po prekinitvi jemanja prehranskega dopolnila, ki je povzročilo okvaro jeter. V najtežjih primerih pa se lahko pojavi akutna odpoved jeter z jetrno encefalopatijo in koagulopatijo, kar zahteva transplantacijo jeter (9). Verjetnost, da izdelek povzroči okvaro jeter, se poveča ob dolgotrajnem jemanju visokega odmerka potencialno hepatotoksične spojine, sočasnem uživanju večjega števila izdelkov ter ob polifarmakoterapiji in spremljajočih sočasnih obolenjih. Še posebej je potrebno upoštevati zdravila s hepatotoksičnim potencialom in ozkim terapevtskim oknom (10, 11). Zdravilne rastline, za katere je znano, da lahko povzročijo okvaro jeter, so navedene v preglednici 1, podrobneje pa bodo opisane v nadaljevanju prispevka.

3 ZDRAVILNE RASTLINE IN DRUGE SPOJINE, KI SO POTENCIALNO ŠKODLJIVE ZA JETRA

3.1 Listi čajevca (*Camellia sinensis*), iz katerih lahko pripravimo zeleni čaj, med drugim vsebujejo različne katehine, med katerimi prevladuje ester galne kisline, epigalokatehingat, ki ima od vseh navedenih spojin najmočnejši

antioksidativni učinek (9, 18). Priporočen dnevni vnos za zeleni čaj znaša tri do pet skodelic čaja, na trgu pa je na voljo veliko število izdelkov, predvsem pripravkov za hujšanje, ki vsebujejo visoke koncentracije zelenega čaja v obliki prahu ali suhega izvlečka. Visoki odmerki epigalokatehingat, ki so zaradi njegove slabe absorpcije in biološke uporabnosti potrebni za doseg učinka, lahko med uživanjem tovrstnih pripravkov sprožijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, ki povzročijo okvaro mitohondrijev v jetrnih celicah in posledično okvaro ali celo akutno odpoved jeter

Preglednica 1: Pregled hepatotoksičnosti izbranih rastlinskih drog.

Table 1: Hepatotoxicity of selected herbal substances.

Ime rastline	Latinsko poimenovanje	Del rastline	Učinkovine	Uporaba	Mehanizem okvare	Toksični dnevni odmerek	Viri
Čajevcec	<i>Camellia sinensis</i>	list	katehini (epigalokatehingat); metilksantini (kofein, teofilin, teobromin), saponini, tanini, flavonoidi, fenolne kisline, aminokisline, polisaharidi	stimulans, diuretik in stomachik, protimikrobno in protivnetno delovanje, zmanjšanje telesne mase (povečana lipoliza)	hepatocelularna poškodba	1500 mg epigalokatehingat	(10, 11, 18).
Aloja	<i>Aloe barbadensis</i> ter <i>Aloe ferox</i> in njihovi hibridi	list	1,8-dihidroksi-antracenski derivati, ki se aktivirajo s pomočjo črevesnih bakterij (aloe-emodin-9-antron); alkaloidi	antioksidativni, protivnetni in hepatoprotektivni učinek, spodbuja obnovo tkiva, lajšanje težav z želodcem, laksativ	hepatocelularna poškodba	500 mg ekstrakta listov aloje	(19, 20)
Sena	<i>Senna alexandrina</i>	list	1,8-dihidroksi-antracenski derivati (senozidi), ki se aktivirajo s pomočjo črevesnih bakterij	laksativ – kratkotrajno lajšanje težav z zaprtjem	hepatocelularna poškodba	kronična uporaba preseženih priporočenih dnevni odmerkov	(21)
Krvavi mlečnik	<i>Chelidonium majus</i>	zel	alkaloidi (berberin, celeritrin, celidonin in sangvinarin); organske kisline, flavonoidi, saponini	protimikrobno in protivnetno delovanje (virusne bradavice), spazmolitik, holeretik	hepatocelularna poškodba	9 mg alkaloidov	(9, 10, 22)



Lišaji, ki vsebujejo usninsko kislino	lišaji rodu <i>Usnea</i>	lišaj	furandion	protimikrobno delovanje, zmanjšanje telesne mase	hepatocelularna poškodba	500 mg usninske kisline	(23, 24)
Kava kava	<i>Piper methysticum</i>	korenina	pironi (laktoni)	anksiolitik, antidepresiv, mišični relaksant, lajšanje nespečnosti in simptomov menopavze	hepatocelularni in holestatski mehanizem poškodbe	250 mg pironov	(9, 10, 25, 26)
Polajeva meta	<i>Mentha pulegium</i>	zel	pulegon (monoterpenoid) – aktivni metabolit mentofuran	abortiv, emenagog	imunski in holestatski mehanizem poškodbe (izčrpavanje glutaciona)	15 ml eteričnega olja polajeve mete	(9, 10, 17, 27)
Navadni vrednik	<i>Teucrium chamaedrys</i>	cvetovi	diterpenoidi (citotoksični metaboliti epoksidi); saponini, flavonoidi, glikozidi	protivnetno delovanje, zdravljenje putike, lajšanje prebavnih težav, zniževanje krvnega tlaka in glukoze	hepatocelularna poškodba	600-1600 mg navadnega vrednika	(9, 10)

(10). V Franciji in Španiji so leta 2003 obravnavali skupno 13 primerov okvare jeter (od tega so bili štirje resni), ki so jih povezali z izdelkom, ki naj bi pripomogel k izgubi telesne mase. Ena kapsula je vsebovala 375 mg etanolnega izvlečka zelenega čaja (standardiziranega na 25 % epigalokatehinalata), priporočen odmerek pa je bil dvakrat dnevno dve kapsuli (18). Znaki okvare jeter se navadno zaradi hepatocelularnega mehanizma poškodbe oziroma citotoksičnosti epigalokatehinalata pojavijo po nekaj tednih ali mesecih rednega uživanja visokih odmerkov zelenega čaja. Po prenehanju uporabe prehranskega dopolnila se jetrni encimski testi in zdravstveno stanje bolnikov običajno normalizirajo že v nekaj tednih (9, 10, 18).

3.2 Listi aloje (*Aloe barbadensis* ter *Aloe ferox* in njeni hibridi) vsebujejo 1,8-dihidroksiantracenske derivate, ki delujejo laksativno. Bakterije v črevesju jih metabolizirajo v aktivne spojine, med katerimi prevladuje aloe-emodin-9-antron (19). Rastlina se v različnih standardiziranih pripravkih, ki vsebujejo 10–30 mg aloina, pojavlja v tekoči obliki in v obliki posušenega vodnega izvlečka. Znani so toksični učinki na ledvice in posamezni primeri akutnega hepatitisa,

povzročene s pripravki, ki vsebujejo alojo. Omenjeni škodljivi učinki so bili zabeleženi pri posameznikih, ki so vsakodnevno uživali 500 mg ekstrakta listov aloje (*Aloe barbadensis*) v časovnem obdobju štirih tednov (20).

3.3 Tudi listi sene (*Senna alexandrina*) vsebujejo 1,8-dihidroksiantracenske derivate, med katerimi prevladujejo senozidi. Standardizirani pripravki sene se v obliki čaja ter drugih trdnih ali tekočih farmacevtskih oblik, ki vsebujejo 10–30 mg senozida B, v lekarnah izdajajo kot zdravilo brez recepta. Registrirana zdravila so indicirana za zdravljenje zaprtja, vendar velja priporočilo glede časovne omejitve uporabe, ki naj ne bi trajala dlje kot teden dni. Ob daljši uporabi pride do neželenega učinka, t.i. sindroma lenega črevesa, obenem pa kronično uživanje velikih odmerkov lahko privede do okvare ledvic in jeter oziroma toksičnega hepatitisa (21).

3.4 Zel krvavega mlečnika (*Chelidonium majus*) iz družine makovk (Papaveraceae) vsebuje alkaloido z benzilzokinolinsko strukturo, med katerimi prevladujejo berberin, celeritrin, celidonin in sangvinarin. Pripravki so navadno v

ALI STE VEDELI?

- Aloe vera je gel, ki ga pripravijo iz sredice alojinih listov in se najpogosteje uporablja za kozmetične namene. Gel vsebuje predvsem polisaharide, ne pa tudi antrakinonskih glikozidov, ki imajo odvajalni učinek in se nahajajo v drugih delih lista aloje.
- Pri nabiranju rastlin v naravi je vedno potrebna previdnost, kar velja tudi za nabiralce gob. Znaki zastrupitve (bruhanje, driska, povišani jetrni encimi) nastopijo že v nekaj urah, zastrupitev pa lahko zelo hitro napreduje v akutno odpoved jeter.
- Znani so primeri jetrne okvare zaradi uživanja prepovedanih drog, kot so amfetamini, kokain, buprenorfin ter ketamin in gamahidroksibutirat (GHB), posebej problematične pa so se izkazale nove psihoaktivne snovi, kot imenujemo nove »dizajnerske« droge z neznanim farmakokinetičnim profilom in nepredvidljivimi učinki. Nevarnost za okvaro jeter se poveča ob sočasnem uživanju alkohola z drogami ali uživanju kanabisa v primeru okužbe s hepatitisom C.

obliki tinkture in suhega ali etanolnega izvlečka za peroralno uporabo, Odbor za zdravila rastlinskega izvora Evropske agencije za zdravila HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) pa kot dodatno možnost navaja še zunanjo in okularno uporabo. Alkaloidi, za katere je značilna slaba absorpcija, povzročajo draženje sluznice prebavil, zabeleženo pa je bilo tudi večje število primerov akutnega hepatitisa, zato je HMPC predlagal največji dovoljeni skupni dnevni vnos alkaloidov krvavega mlečnika, ki naj ne bi presegal 2,5 mg, s časovno omejitvijo jemanja največ štiri tedne zapored (9, 18, 22).

3.5 Usninsko kislino, ki se nahaja v lišajih rodu *Usnea*, najdemo predvsem v izdelkih za lajšanje kašlja ter izdelkih za izgubo telesne mase. Učinkovini pripisujejo sposobnost prekinitve protonskega gradienta preko mitohondrijske membrane, zaradi česar naj bi prišlo do odklopa prenosa elektronov od oksidativne fosforilacije in motene sinteze energijsko bogate molekule ATP. Vendar pa se pripravki za pomoč pri hujšanju niso izkazali za varne, saj so povzročali hepatocelularno okvaro. Najnižji dnevni odmerek usninske kisline, ki je privedel do jetrne okvare, je znašal 500 mg. Leta 2001 je Ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (*Food and Drug Administration*) zaradi več primerov okvare jeter, ki so bili posledica hepatotoksičnega učinka enega izmed izdelkov za hujšanje, od proizvajalca zahtevala odpoklic izdelka s trga (23, 24). Ni pa izključeno,

da ni hepatotoksičnosti povzročila katera druga izmed deklariranih ali nedeklariranih snovi v izdelku.

3.6 Kava kava (*Piper methysticum*) je rastlina, ki raste na otokih Južnega Pacifika. V korenini prisotni laktoni pironi naj bi zaradi citotoksičnega delovanja povzročali hepatocelularno in holestatično obliko hepatitisa, zabeležili pa so celo pojav fulminantnega hepatitisa, ki je zahteval transplantacijo jeter (9, 18, 25). Pripravki z izvlečki kave kave zaradi negativnega mnenja HMPC na podlagi dokazov o toksičnosti posledično niso prisotni na evropskem trgu (26). Pri uporabi te rastline se okvara jeter pojavlja samo pri občutljivih osebah, kar imenujemo idiosinkratična toksičnost. Idiosinkratična oblika hepatotoksičnosti, je povezana z nastankom reaktivnih metabolitov in pogosto vključuje aktivacijo imunskega sistema, je nepredvidljiva in neodvisna od odmerka (28, 29). Nasprotno pa je intrinzična oblika poškodbe jeter predvidljiva in odvisna od odmerka. Domnevajo, da je večina hepatotoksičnosti rastlin verjetno idiosinkratičnih, vendar dokazi o tem še niso dovolj prepričljivi (17, 30, 31). Zaradi idiosinkratične hepatotoksičnosti ima kava kava zelo nizko incidenco hepatotoksičnosti pri normalni populaciji (32). Idiosinkratični neželeni učinki so na splošno pri poskusnih živalih zelo redki, rezultati predkliničnih preiskav s kavo kavo pa hepatotoksičnosti sploh niso zaznali (30, 32). Ker nimamo primernih eksperimentalnih modelov, ne moremo zanesljivo ugotoviti mehanizma hepatotoksičnosti te in drugih rastlin z idiosinkratično hepatotoksičnostjo (17, 30).

3.7 Zel polajeve mete (*Mentha pulegium*) vsebuje monoterpenoid pulegon, ki v jetrih izčrpava glutation. S pulegonom se lahko srečamo v eteričnem olju polajeve mete, mešanicah eteričnih olj ter različnih komercialnih pijačah, kar ob zaužitju večje količine lahko vodi do negativnih posledic na zdravje. Rastlina je iz ustnega izročila znana kot abortiv, za nevrotoksične in hepatotoksične učinke pulegona pa naj bi bil odgovoren njegov aktivni metabolit mentofuran (9, 18, 27).

3.8 Cvetovi navadnega vrednika (*Teucrium chamaedrys*) med drugim vsebujejo diterpenoide, ki imajo v strukturi furanske obroče. Navadni vrednik povzroči značilno intrinzično obliko hepatotoksičnosti, ki je od odmerka odvisna in ponovljiva (33). Hepatotoksične snovi v vredniku so omejeni neoklerodanski diterpenoidi, ki jih izoencimi citokroma P450 3A oksidirajo v reaktivne metabolite z epoksidno skupino (34). Če je teh metabolitov preveč, lahko izčrpajo jetrne zaloge glutationa, kar povzroči vezavo diterpenoidov na celične proteine in privede do apoptoze jetrnih celic, hepa-



titisa ali celo odpovedi jeter. (33, 34). Toksični učinek navadnega vrednika se lahko okrepi ob sočasnem uživanju pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, druge induktorje encimov citokroma ali ob izčrpanih zalogah glutaciona (10).

3.9 Pirolizidinski alkaloidi (PA) so spojine, ki se nahajajo v več kot 350 rastlinskih vrstah. V rastlinah imajo zaščitno vlogo pred insekti, pri ljudeh pa so ti PA lahko hepatotoksični. PA so drug primer spojin, ki povzročajo intrinzično obliko poškodbe jeter (venookluzivne bolezni) in tudi v tem primeru je pomembna aktivacija PA z jetrnimi citokromi P450. Tudi hepatotoksičnost PA je odvisna od odmerka in s tem predvidljiva (35–37). Za neželene učinke na jetrih naj bi bila ključna pretvorba PA v pirolne derivate, kar poteka z jetrnimi encimi citokroma P450 (CYP3A4). Kot posledica poškodovanih ali spremenjenih jetrnih sinusoidnih celic se pojavijo znaki jetrne venookluzivne bolezni, za katero je zaradi motenega jetrnega pretoka značilna klinična slika z ascitesom in portalno hipertenzijo (38). Poznamo več kot 660 PA in njihovih derivatov N-oksidov. Približno polovica naravno prisotnih PA povzroča subakutne poškodbe jeter in potencialno raka jeter (39–41). Nevarne vrste PA se nahajajo predvsem v različnih vrstah grinta (*Senecio* spp.), repuha (*Petasites* spp.), lapuha (*Tussilago* spp.) in gabeza (*Symphytum* spp.) (16, 42). V zadnjem času so manjše količine PA našli še v mnogih drugih zdravilnih rastlinah, vendar še ni jasno, ali gre za kontaminacijo ali naravno prisotnost, zato je potreben poostren nadzor. PA so v nizki koncentraciji prisotni tudi v nekaterih živilih, kot so žita, mlečni izdelki, jajca, med in meso (42–44).

Na splošno so hepatotoksični PA, ki imajo nenasičen ne-cinski skelet, medtem ko so tisti z nasičenim skeletom varni (41). Najbolj strupeni PA vsebujejo dvojno vez na položaju 1, 2, kot so retronecin, heliotridin in otonecin. Ob dolgotrajni izpostavljenosti PA (ponavadi več mesecev) nastane okluzija žil, kar omeji pretok krvi, sčasoma nastane tudi jetrna ciroza (37, 45). Evropska agencija za zdravila je leta 2016 določila, da mora biti vnos PA z zdravili rastlinskega izvora čim manjši in ne sme presegati 0,35 µg, hkrati pa je določila še triletno prehodno obdobje, ko je vnos lahko do 1 µg dnevno (46). Letos je Evropska agencija za zdravila to prehodno obdobje podaljšala še za dve leti, torej do leta 2021 (47).

3.10 Vitamini in minerali se nahajajo v različnih prehranskih dopolnilih in drugih izdelkih v prosti prodaji. Pri uživanju dnevni odmerki nad priporočenimi, tudi na račun sočasnega uživanja več različnih pripravkov, lahko dosežemo toksične koncentracije, ki škodijo delovanju jeter. Železo in

vitamin A v visokih odmerkih izkazujeta neposredne hepatotoksične učinke, kar dokazuje klinični primer poskusa samomora z zaužitjem desetih tablet zdravila, ki so skupno vsebovale 3 g železovega sulfata. Visoki odmerki železa vodijo do nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti, ki poškodujejo mitohondrije, ter do nekroze jetrnih celic. Takšne poškodbe lahko dolgoročno povzročijo cirozo in raka jeter (48, 49). Lipidotopni vitamin A se v primeru preseženih odmerkov kopiči v jetrnih celicah, kar povzroči fibrozo in hipertrofijo celic. Posledice se lahko klinično izrazijo šele čez leta, in sicer v obliki ciroze, hepatitisa in drugih znakov, kot sta ascites in portalna hipertenzija. Nevarna je predvsem kronična uporaba visokih odmerkov vitamina A, ko dnevni vnos presega 25 000 IE, toksičnost vitamina A pa še posebej ogroža bolnike z že obstoječimi jetrnimi obolenji, zato jim svetujemo le minimalen vnos le-tega (50). Za jetra so lahko škodljivi tudi vodotopni vitamini, kot je vitamin B3 ali niacin. Klinični primeri, ki opisujejo zaužitje večje količine vitamina B3, namenoma ali z energijsko pijačo, potrjujejo, da lahko povzroči dvig koncentracije jetrnih aminotransferaz in druge znake hepatocelularne okvare jeter (51, 52).

3.11 Zdravju nevarne, a enostavno dostopne pripravke najdemo tudi na policah športnih trgovin, v telovadnicah in fitnessih. V napitkih za povečanje mišične mase, po katerih posegajo tudi neprofesionalni in rekreativni športniki, se namreč nemalokrat znajdejo sicer zakonsko prepovedani **anabolični agensi** (steroidi), ki ob večletni uporabi lahko povzročijo hepatocelularno ali holestatično poškodbo jeter, kar potrjujejo vse bolj pogosti klinični primeri, o katerih poročajo med drugim tudi iz Španije. Medtem ko so v časovnem obdobju 1994–2009 zaznali pet primerov hepatotoksičnosti zaradi uporabe anaboličnih agensov, so jih samo med letoma 2010 in 2013 našli kar petnajst. Poleg povzročanja androgenega videza jih namreč povezujejo z jetrnimi adenomi, hepatocelularnim karcinomom ter jetrno peliozo. K jetrni okvari zaradi jemanja steroidov so še bolj nagnjeni posamezniki z visokim indeksom telesne mase in z že obstoječo steatozo jeter. Zaskrbljujoč je podatek, da so z anaboličnimi agensi včasih onesnaženi tudi na videz nedolžni izdelki, ki naj bi vsebovali samo vitamine (53, 54). Večno priljubljeni so **izdelki za hujšanje**, ki obljublajo hitro in učinkovito znižanje telesne mase. Takšne izdelke izdeluje tudi eno izmed ameriških podjetij, ki ponuja napitke, kapsule, tablete in energijske ploščice z zaščiteno formulo, s pomočjo katerih naj bi uporabniki korenito spremenili svoj življenjski slog in se čudežno otresli odvečnih kilogramov. Izdelki se prodajajo na spletu in s pomočjo zastopnikov, katerih naloga je pridobiti čim več novih uporabnikov.

Kljub priljubljenosti preparatov so iz različnih držav (Islandija, Švica, Argentina) že poročali o več kot tridesetih primerih hepatotoksičnosti, ki jih pripisujejo uporabi omenjenih izdelkov, leta 2018 pa so poročali o smrtnem primeru v Indiji. Sicer zdrava 24-letnica z znano diagnozo hipotiroze je dva meseca v skladu s priporočili proizvajalca uživala tri različne izdelke omenjene znamke, nato pa zaradi nenadne akutne odpovedi jeter umrla med čakanjem na presaditev organa. Proizvajalec ni želel razkriti sestavin, v neodvisnih preizkušanjih pa so v njih našli več vrst težkih kovin (kadmij, krom, živo srebro, svinec, barij). Navajajo tudi možno kontaminacijo s patogenimi mikroorganizmi (55).

Čeprav nam ime in sestava rastlinskih pripravkov s področja Azije zaradi jezikovnih in geografskih ovir pogosto nista poznana, so nam tovrstni pripravki po zaslugi globalizacije, svetovnega spleta in potovanj bližje kot kadarkoli prej. Uporaba izdelkov kitajske medicine ter predvsem ajurvedskih pripravkov je lahko tvegana, saj ocenjujejo, da kar 20 % le-teh vsebuje težke kovine, ki jih včasih namenoma dodajajo zaradi domnevne okrepitev terapevtskega učinka, poročali pa so tudi o dodajanju sinteznih učinkovin (56).

4 SKLEP

Rastline lahko zdravijo, ob nesmotrni uporabi pa tudi škodijo, zato je pomembno, da v primeru rastlinskih pripravkov in prehranskih dopolnil s potencialno hepatotoksičnostjo bolnikom odsvetujemo dolgotrajno jemanje le-teh. Posameznikom, ki so nagnjeni k sočasni uporabi večjega števila prehranskih dopolnil, zaradi nepredvidljivih posledic na jetra in druge vitalne organe ne priporočamo jemanja visokih odmerkov posameznih učinkovin, četudi so te »naravnega izvora«. Pomemben vidik farmacevtskega poklica predstavlja kritičen odnos do novih izdelkov, ki se pojavijo na trgu, ter ozaveščanje bolnikov in širše javnosti o nevarnostih zakonsko slabo urejene spletne prodaje zdravil in prehranskih dopolnil.

5 LITERATURA

1. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European prospective

- investigation into cancer and nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr.* 2009; Vol. 63: 226–238.
2. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino C V., Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary Supplement Use in the United States, 2003–2006. *J Nutr.* 2011; 141:261–266.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005; 129(2): 512–21.
4. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 1924–1934.e4.
5. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: Epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002; 37(5): 592–600.
6. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013; 144:1419–1425.
7. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(9):1380–7.
8. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: A prospective study. *Liver Int.* 2007; 27(4): 465–74.
9. de Boer YS, Sherker AH. Herbal and Dietary Supplement Induced Liver Injury. *Clinics in Liver Disease.* 2017; 21 (1): 135–149.
10. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2013; 37:3–17.
11. Janež D. Sodobna uporaba zdravilnih rastlin v Evropski uniji. *Farm Vestn.* 2013; 64:91–93.
12. Kreft S, Pravst I, Klinc I, Tuš M, Selak M, Prevodnik T. Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni – Criteria for the selection of herbal food supplements for sale in a pharmacy. *Farm Vestn [Internet].* 2018; 69:283–299. Available from: http://www.sfd.si/uploads/datoteke/kreft_pravst_klinc_tu_selak.pdf
13. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. In: *Archives of Surgery.* 2003.
14. Woo CSJ, El-Nezami H. Herbal hepatotoxicity. In: *Toxicology of Herbal Products.* 2017.
15. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Archives of Toxicology.* 2015; 89(6):851–65.
16. Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. *Clinics in Liver Disease.* 2003; 7(2):453–73.
17. Kleiner D. E. *Drugs and Toxins.* In: *MacSween's Pathology of the Liver.* 7th Ed. Elsevier; 2017. 715 p.
18. Assessment report on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. EMA/HMPC/283629/2012.
19. European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. And on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), *folii succus siccatus.* EMA/HMPC/625788/2015.
20. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruijs W, Hoffman R. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: A case report. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(2): 303–304.



21. European Union herbal monograph on *Senna alexandrina* Mill. (*Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl), folium. EMA/HMPC/625849/2015.
22. Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba. EMA/HMPC/369801/2009.
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(4): 541-544.
24. Guo L, Shi Q, Fang JL, Mei N, Ali AA, Lewis SM, et al. Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity. *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews.* 2008; 26(4): 317-338.
25. Brauer RB, Stangl M, Siewert JR, Pfab R, Becker K. Acute liver failure after administration of the herbal tranquilizer kava-kava (*Piper methysticum*) [3]. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2003; 64(2): 216-218.
26. Public statement on *Piper methysticum* G. Forst., rhizoma. EMA/HMPC/450588/2016.
27. Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran. EMA/HMPC/138386/2005.
28. Uetrecht J. Idiosyncratic Drug Reactions: Current Understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007; 47:513-39.
29. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: Past, present, and future. *Chemical Research in Toxicology.* 2008; 21, 1: 84-92.
30. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: Actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol.* 2015; 6:72.
31. Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects. *Food Chem Toxicol [Internet].* 2016 Jun; 92: 38-49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691516300771>
32. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Kava hepatotoxicity: A clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(12):1182-93.
33. Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: A new step with development of specific biomarkers. *Journal of Hepatology.* 2011; 54(4): 599-601.
34. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: Another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1992; 117(2): 129-32.
35. Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine Alkaloids – Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation, and Mechanisms. *Drug Metabolism Reviews.* 2004; 36(1): 1-55.
36. Miranda CL, Reed RL, Guengerich FP, Buhler DR. Role of cytochrome p450iia4 in the metabolism of the pyrrolizidine alkaloid senecionine in human liver. *Carcinogenesis.* 1991; 12(3): 515-9.
37. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic Injury to Hepatic Sinusoids: Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis.* 2002; 22(1): 27-42.
38. Moreira R, Pereira DM, Valentão P, Andrade PB. Pyrrolizidine alkaloids: Chemistry, pharmacology, toxicology and food safety. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018; 19(6): 1668.
39. Roeder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie [Internet].* 1995 Feb;50(2):83-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700976>
40. Roeder E. Medicinal plants in China containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie.* 2000; 55(10): 711-26.
41. Neuman MG, Cohen LB, Opris M, Nanau R, Jeong H. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2015; 18(4): 825-43.
42. Edgar JA, Colegate SM, Boppré M, Molyneux RJ. Pyrrolizidine alkaloids in food: A spectrum of potential health consequences. *Food Addit Contam – Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2011; 28(3): 308-24.
43. Edgar JA, Roeder E, Molyneux RJ. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: A potential threat to health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2002; 50(10): 2719-2730.
44. Bodi D, Ronczka S, Gottschalk C, Behr N, Skibba A, Wagner M, et al. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Addit Contam – Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014; 31(11): 1886-95.
45. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology.* 1999; 29(6): 1779-91.
46. European Medicines Agency. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids. EMA/HMPC/328782/2016. 2016.
47. European Medicines Agency. Call for scientific data for use in HMPC assessment work on 'Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/328782/2016). EMA/HMPC/37920/2019. 2019.
48. Lai J, Chu J, Arnon R. Pediatric liver transplantation for fulminant hepatic failure secondary to intentional iron overdose. *Pediatr Transplant.* 2017. e12994. (doi: 10.1111/ptr.12994)
49. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *Journal of Hepatology.* 2016; Vol. 65: 226-227.
50. 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; 100:1701-1709.
51. Ellsworth MA, Anderson KR, Hall DJ, Freese DK, Lloyd RM. Acute Liver Failure Secondary to Niacin Toxicity. *Case Rep Pediatr.* Vol. 2014; Article ID 692530. (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/692530>)
52. Harb JN, Taylor ZA, Khullar V, Sattari M. Rare cause of acute hepatitis: A common energy drink. *BMJ Case Rep.* 2016. (doi:10.1136/bcr-2016-216612)
53. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017; 21 (1 Suppl): 7-16.
54. Awai HI, Yu EL, Ellis LS, Schwimmer JB. Liver toxicity of anabolic androgenic steroid use in an adolescent with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014; Vol. 59(3): e32-e33.
55. Philips CA, Augustine P, Rajesh S, John SK, Valiathan GC, Mathew J, et al. Slimming to the Death: Herbalife®-Associated Fatal Acute Liver Failure—Heavy Metals, Toxic Compounds, Bacterial Contaminants and Psychotropic Agents in Products Sold in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(2): 268-272.
56. Breeher L, Gerr F, Fuortes L. A case report of adult lead toxicity following use of Ayurvedic herbal medication. *J Occup Med Toxicol.* 2013; 8:26.