

UPORABA ZDRAVILNIH RASTLIN IN PREHRANSKIH DOPOLNIL PRI SAMOZDRAVLJENJU BOLEZNI JETER

THE USE OF MEDICINAL HERBS AND FOOD SUPPLEMENTS IN SELF-TREATMENT OF LIVER DISEASES

AVTOR / AUTHOR:

Patricija Dolinar, mag. farm.

*Javni zavod Gorenjske lekarne, Gosposvetska ulica
12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: patricija.dolinar@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

V Sloveniji so trenutno vsi izdelki, ki so namenjeni samozdravljenju težav z jetri, razvrščeni med prehranska dopolnila, kar močno omejuje njihovo terapevtsko rabo, saj po definiciji tovrstni pripravki niso namenjeni zdravljenju. Nadzor nad

POVZETEK

V lekarno vsakodnevno prihajajo ljudje, ki želijo kupiti izdelek za »razstrupljanje in zaščito jeter«. V večini primerov gre za prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami, med katerimi prevladuje pegasti badelj. Ovrednotenje raziskav o detoksifikacijskih učinkih je težavno, saj ni dobro definirano, kateri populaciji je razstrupljanje namenjeno, in kakšen učinek naj bi z njim dosegli. Največ raziskav v povezavi z razstrupljanjem in zaščitnim delovanjem na jetra so naredili prav s pegastim badljem, a po presoji Evropske agencije za zdravila (EMA) niso povsem ustrezne, zato monografija Evropske unije (EU) podpira samo tradicionalno uporabo te rastline. Po monografiji EU artičoka in kurkuma nista indicirani za podporo jetrni funkciji. Rastlina, ki še nima svoje monografije EU, a je njeno pozitivno delovanje na jetra podprto z nekaj kliničnimi raziskavami, je šisandra. Omenjenim rastlinam hepatoprotektivno delovanje pripisujemo izključno na podlagi dolgotrajnih pozitivnih uporabniških izkušenj.

KLJUČNE BESEDE:

bolezni jeter, samozdravljenje, prehranska dopolnila, zdravila rastlinskega izvora, pegasti badelj

ABSTRACT

People who would like to buy a »liver detoxification and protection« product come to pharmacies daily. In most cases these products are herbal food supplements among which the most popular are supplements with milk thistle. Research of detoxification effect is difficult since determination of target population and the results of detoxification are not well defined. Most researches were conducted on milk thistle, but according to the assessment of the European Medicines Agency (EMA) they are insufficient, therefore only traditional use of the herb is supported by European Union (EU) herbal monograph. According to EU herbal monograph artichoke and turmeric are not indicated for support of the liver function. Schisandra is a herb which doesn't have its own EU monograph, but some clinical trials support its positive effect on liver. Hepatoprotective effect of all mentioned herbs

is based exclusively on long-term positive experiences of their use.

KEY WORDS:

liver diseases, self-treatment, food supplements, herbal medicinal products, milk thistle

ALI STE VEDELI?

- V raziskavi, kjer so retrospektivno proučevali zdravljenje zastupitev z zeleno mušnico v dvajsetletnem obdobju, navajajo najnižjo stopnjo umrljivosti pri zastupitvah ob aplikaciji silibina in N-acetil cisteina (oba aplicirana kot monoterapija) ter ob aplikaciji silibina skupaj z betalaktamskimi antibiotiki; slednji veljajo za uveljavljeno terapijo zastupitve z amatoksini.
- Vrsto ime »*marianum*« izvirja iz latinščine. Nanaša se na legendo, po kateri naj bi Devica Marija med bežanjem v Egipt iskala miren kraj za dojenje otroka. Zatočišče je našla med listi pegastega badlja. Nekaj kapljic mleka je padlo nanje, zato naj bi imeli listi še danes bele lise in črte.

presojo zdravstvenih trditev na prehranskih dopolnilih vrši Evropska agencija za varnost hrane (EFSA). Prehranska dopolnila za jetra pogosto oglašujejo z obljubama »čiščenje jeter« in »razstrupljanje telesa«. Pojma je težko opredeliti, saj ni jasno definirano, kakšni so pričakovani končni klinični izidi, in kateri ciljni skupini ljudi so tovrstni izdelki namenjeni, torej ali so to ljudje z zastupitvami ali splošna populacija odraslih posameznikov. EFSA do sedaj še ni odobrila nobene vloge za predlagano zdravstveno trditev o razstrupljanju jeter. Nekaj jih je zaradi pomanjkanja dokazov zavrnila (npr. propolis (1), N-acetil-L-cistein (2), zelen plod kavovca (*Coffea arabica*) (3)), veliko pa jih na razsodbo še čaka (npr. zel ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*) (4), list majarona (*Origanum majorana*) (5), plod pegastega badlja (*Silybum marianum*) (6) idr.). V prehodnem obdobju se lahko zdravstvene trditve, kljub temu da njihova strokovna in znanstvena utemeljenost še nista bili raziskani, pod določenimi pogoji, ki ustrezajo Uredbi št. 1924/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih, z dne 20. decembra 2006, vseeno uporabljajo (7). Trditve o razstrupljanju na slovenskem trgu najpogosteje uporabljajo za prehranska dopolnila s pegastim badljem in artičoko.

Jetra imajo sicer izredno moč obnavljanja, saj so eden redkih notranjih organov, ki so sposobni regeneracije (8). Za obnovo je ključna temeljita sprememba življenjskega

sloga, prehranska dopolnila lahko pripomorejo le v manjšem obsegu. V prehranskih dopolnilih, ki nosijo navedbe o zaščiti, hitrejši obnovi in razmaščevanju jeter, se najpogosteje pojavlja pegasti badelj, sledijo mu artičoka, kurkuma in šisandra.

2 PEGASTI BADELJ (*SILYBUM MARIANUM*)

Največ raziskav o hepatoprotektivnem delovanju so izvedli s pegastim badljem. Je rastlina iz družine nebinovk (Asteraceae). Za učinke pegastega badlja so najbolj zaslužni trije flavolignani: silibinin ali silibin (50 %), silikristin (25 %) in silidianin (25 %), ki jih s skupnim imenom imenujemo silimarin (9). V fitoterapiji ponavadi uporabljamo standardiziran izvleček plodov, katerega vsebnost je najpogosteje izražena glede na odstotek silimarina ali njegove glavne komponente – silibina (10).

Zrel plod pegastega badlja vsebuje 3–6 % silimarina. Dnevni odmerek je 200–400 mg silimarina, kar pomeni 12–15 g plodov pegastega badlja (9).

Mehanizem delovanja pegastega badlja ni povsem dobro raziskan. Domnevajo, da so vanj vpleteni vsaj trije mehanizmi. Po prvem mehanizmu naj bi sestavine iz pegastega badlja spodbudile sintezo DNA, RNA in beljakovin, ter tako posredno prispevale k obnavljanju jetrnih celic. Po drugem mehanizmu naj bi silimarin vplival na lastnosti membrane jetrnih celic tako, da bi skozi onemogočil prehajanje strupov. Tretji domnevni mehanizem pa je antioksidativno delovanje silimarina v jetrnih celicah. Zaradi tega naj bi se v jetrih povečala koncentracija glutationa, ki ga celice uporabljajo pri odstranjevanju radikalov ter inaktivaciji drugih reaktivnih zvrsti (9).

Zaradi svojih farmakokinetičnih lastnosti ima silimarin slabo biološko uporabnost po peroralni uporabi. Ker je precej lipofil, je njegova absorpcija iz črevesja slaba, temu pa sledi še obširen metabolizem prvega prehoda. Plazemska koncentracija silimarina je posledično nizka, prav tako je nizka koncentracija v tarčnem organu. Uporaba vodnih izvlečkov, kot je npr. čaj plodov pegastega badlja, za doseganje hepatoprotektivnih učinkov zato ni smiselna (11). V monografiji EU je priprava čaja navedena z namenom izboljšanja prebave. Pripravimo ga tako, da 3–5 g zdrobljenih plodov prelijemo s hladno vodo ter hitro prevremo, ali pa jih prelijemo z vrelo vodo in pustimo stati 10–30 minut. Pijemo ga dva do trikrat na dan, pred obroki (12).



Učinkovitejša je uporaba pripravkov, ki vsebujejo standardiziran suhi izvleček pegastega badlja, pridobljen z etilacetatom, 96 % etanolom, acetonom ali metanolom (9, 12). Boljšo absorpcijo silimarina naj bi dosegli v pripravkih, kjer je kompleksiran s fosfatidilholinom, lahko pa je tudi v obliki glikokonjugatov (glukočni, manozni, galaktozni in laktozni konjugati), ki imajo večjo topnost v vodi in povečujejo antioksidativni učinek silimarina (11). V eni izmed raziskav na živalskih modelih so večji antifibrotični učinek silimarina dokazali tudi z njegovo vgraditvijo v ciklodekstrine, t. j. ciklične molekule iz oligosaharidov, ki delujejo kot nosilci molekul silimarina in omogočajo njegovo boljšo absorpcijo skozi steno tankega črevesja (13).

Glede na klinične raziskave je najučinkovitejša intravenska uporaba, pri čemer zaradi slabe topnosti uporabljajo predzdravilo, dinatrijevo sol silibinin-C-2',3'-dihidrogen sukcinata, ki je v vodi dobro topna (9). Uporabljamo ga pri zastrupitvah z zeleno mušnico (*Amanita phalloides*), skupaj z betalaktamskimi antibiotiki, v obliki intravenske infuzije (10). Začetna infuzija traja eno uro, njen odmerek je 5 mg silibinina/kg telesne mase. Sledi ji druga (kontinuirna) infuzija z odmerkom 20 mg silibinina/kg telesne mase/dan, v štirih deljenih odmerkih. Vsak odmerek dajemo z dvourni intravensko infuzijo. Tovrstno zdravljenje glede na klinično raziskavo bistveno izboljša možnosti preživetja zastrupljenecv in zmanjša stopnjo poškodb jeter, povzročenih z amatoksini (14). Raziskovanje učinkovitosti pripravkov pegastega badlja pri zastrupitvah z zeleno mušnico je težavno. Zastrupitve niso zelo pogoste, pa tudi neetično bi bilo zaradi kontrole nekaterim zastrupljencem odreči najboljše možno zdravljenje (9).

V kliničnih raziskavah so poleg zastrupitev z amatoksini proučevali še vpliv pegastega badlja na poškodbe jeter zaradi alkoholizma, neželenih učinkov zdravil in zaradi virusne okužbe. Klinično preizkušanje iz leta 2012 je pokazalo, da pri bolnikih, ki so 24 tednov uživali 420 mg ali 700 mg silimarina dnevno, v treh deljenih odmerkih, končni izid zdravljenja ni bil nič boljši kot pri bolnikih, ki so namesto silimarina uživali placebo (15).

Odbor za zdravila rastlinskega izvora (Herbal medicinal product committee – HPMC) pri EMA navkljub številnim kliničnim raziskavam, ki dokazujejo pozitivni vpliv pegastega badlja na jetra, ni uspel priti do jasnih zaključkov o njegovem delovanju. Zato je presodil, da je pegasti badelj zdravilna rastlina, ki je uveljavljena zaradi njene dolgotrajne (tradicionalne) uporabe (12). Glavni razlog so slabo načrtovane klinične raziskave: vanje je bilo vključeno premajhno število pacientov, pojavljale so se razlike v odmerjanju in trajanju zdravljenja (11).

Potencialni neželeni učinki pripravkov iz pegastega badlja so suha usta, slabost, razdražljiv želodec, diareja, glavobol, alergijske reakcije (vnetje kože) in srbenje. Pogostost navedenih neželenih učinkov ni znana. Izdelkov iz pegastega badlja ne smemo uporabljati pri pacientih, ki so alergični na rastline iz skupine nebinovk (*Asteraceae*) (16).

3 ARTIČOKA (*CYNARA SCOLYMUS*)

Je rastlina iz družine nebinovk (*Asteraceae*). V pripravkih največkrat uporabljajo liste (*Cynarae folium*), ki vsebujejo fenolne kisline, flavonoide ter grenke seskviterpenske laktoke. Vodne in etanolne izvlečke artičoke uporabljamo kot holeretike, holekinetike, pri dispepsiji, v zadnjem času pa vedno več tudi pri razstrupljanju jeter. Pripravke iz listov artičoke uporabljamo pri nizkokaloričnih dietah in dietah, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov v krvi (9). Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav je težko potrditi dejanske pozitivne učinke artičoke za katero koli od naštetih zdravstvenih težav. Zeliščni pripravki listov artičoke, ki jih navaja monografija, in njihovo odmerjanje, so prikazani v preglednici 1 (17).

Hepatoprotektivni učinek listov artičoke so dokazali v kar nekaj raziskavah. V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani raziskavi s paralelnimi skupinami, so 100 bolnikov z zamaščenimi jetri razvrstili v dve skupini. 50 jih je dva meseca prejelo izvleček listov artičoke (600 mg na dan v deljenih odmerkih), 50 pa placebo. Rezultati so pokazali koristne učinke artičoke na različne parametre ultrazvočnega pregleda jeter (npr. premer portalne vene, pretok krvi v jetrih, velikost jeter), jetrne teste in raven holesterola v krvi. V podobni raziskavi bolnikov z nealkoholnim steatohepatitisom, ki so dva meseca dnevno prejeli 2700 mg izvlečka artičokinih listov (v deljenih odmerkih), so se prav tako normalizirale vrednosti jetrnih encimov in raven holesterola (18).

V odprti raziskavi 15 bolnikov z virusom hepatitisa C, ki so prejeli vodni ekstrakt (infuz) divje egipčanske artičoke (*C. cardunculus* var. *sylvestris*) trikrat dnevno tri mesece, so spremljali raven serumske alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST). Rezultat zdravljenja je bilo linearno zmanjšanje serumskih ALT in AST na normalne vrednosti pri 12 bolnikih, koncentracija virusne RNA v serumu pa je bila pod zaznavno vrednostjo (19).

Med neželenimi učinki so najpogostejše preobčutljivostne reakcije. Uporaba je odsvetovana pri ljudeh z obstrukcijo

Preglednica 1: Zeliščni pripravki listov artičoke (*Cynara scolymus folium*), navedeni v monografiji EU (17).

Table 1: Herbal preparations of *Cynara scolymus folium* listed in its European Union herbal monograph (17).

Zeliščni pripravek listov artičoke (<i>Cynara scolymus folium</i>)	Priporočeni dnevni odmerek
zdrobljeni listi artičoke, za pripravo čaja	3–6 g
uprašeni listi artičoke	600–1500 mg
suhi izvleček posušenih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	400–1320 mg
suhi izvleček svežih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	600–2700 mg
gosti izvleček svežih listov (ekstrakcijsko topilo: voda)	1800 mg
gosti izvleček posušenih listov (ekstrakcijsko topilo: etanol 20 % (V/V))	2,1 g

žolčnika in žolčnimi kamni. Kljub temu, da natančen mehanizem delovanja artičoke še ni dokončno poznan, predvidevajo, da artičoka inhibira različne izoencime citokroma P450, zato je potrebna previdnost pri pacientih, ki jemljejo zdravila, ki so lahko substrat za omenjene izoencime (18).

4 KURKUMA (*CURCUMA LONGA*)

Glavna učinkovina korenike kurkume je kurkumin. Pridobivamo ga z ekstrakcijo korenike v vrelem etanolu, ki ga nato odparimo, vsebino ekstrahiramo z dietiletrom in filtriramo. Po odstranitvi dietiletra preostane rumen aromatični prah (9). Kurkumin deluje antioksidativno, protimikrobno, protitumorno, protivnetno, imunomodulatorno in antiangiogeno (9). Večina kliničnih preizkušanj se osredotoča na delovanje kurkumina, in ne izvlečka kurkume. Uporaba kurkumina v medicini je omejena zaradi slabe biološke uporabnosti – le 15 % se ga absorbira, ostalo se izloči, večinoma z blatom.

Kurkumin je hidrofoben in zato neprimeren za intravensko aplikacijo (20). V teku je veliko raziskav za izboljšanje biološke uporabnosti kurkumina. Na živalih raziskujejo delovanje kapsulirane liposomalne oblike kurkumina. Izboljšanje biološke uporabnosti pa preverjajo tudi v raziskavah, kjer kurkumin dajejo sočasno s piperinom, saj dokazano izboljša njegovo absorpcijo (20, 21).

Monografija navaja uporabo korenike kurkume v različnih trdnih in tekočih oblikah za peroralno uporabo. Pripravki in njihovo odmerjanje so navedeni v preglednici 2 (22).

Zaščitni učinek kurkumina na jetra so dokazali na podganah, zastrupljenih s hepatotoksičnim odmerkom klorokina (23). Učinkovitost kurkume na ljudeh so preverjali v 12-tedenski randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi. Zajeta je bila populacija 48 odraslih bolnikov s povišanimi vrednostmi serumske ALT. Polovica bolnikov je trikrat dnevno prejela dve kapsuli s 500 mg fermentiranim izvlečkom kurkume, polovica bolnikov pa placebo. Pri fermentiranem prahu kurkume so v primerjavi s placebom opazili znatno znižanje ALT in AST v 12. tednu raziskave. Pri gama-glutamyl transferazi, alkalni fosfatazi, celokupnem bilirubinu in koncentraciji lipidov med skupinama ni bilo pomembnih razlik (24).

Preglednica 2: Zeliščni pripravki korenike kurkume (*Curcuma longa*, rhizoma), navedeni v monografiji EU (22).

Table 2: Herbal preparations of *Curcuma longa* rhizoma, listed in its European Union herbal monograph (22).

Zeliščni pripravek korenike kurkume (<i>Curcuma longa</i> rhizoma)	Priporočeni dnevni odmerek
uprašena korenika kurkume	1–3 g
zdrobljena korenika kurkume, za pripravo čaja	1–3 g
tinktura (1:10), ekstrakcijsko topilo: etanol 70 % (V/V)	1,5–3 ml
tinktura (1:5), ekstrakcijsko topilo: etanol 70 % (V/V)	10–15 ml
suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol 96 % (V/V)	90–162 mg
suhi ekstrakt, ekstrakcijsko topilo: etanol 50 % (V/V)	200–400 mg



ALI STE VEDELI?

- V zadnjih nekaj desetletjih se povečuje število raziskav hepatoprotektivnega učinka kave. Raziskave so pokazale, da če popijemo dve ali več skodelic kave na dan, s tem pripomoremo k izboljšanju klinične slike jetrne fibroze in zmanjšamo možnosti za raka jeter. A rezultati raziskav povezave med steatozo jeter in pitjem kave so si nasprotujoči. Tako kofeinska kot brezkofeinska kava sta pokazali podobne rezultate pri izboljšanju fibroze pri nealkoholni maščobni jetrni bolezni, kar pomeni, da so v kavi polifenoli tisti, ki prispevajo k antifibrotični funkciji, in ne kofein. Potrebne so nadaljnje raziskave za določitev antifibrotičnega učinka kave ter določitev natančnega postopka kuhanja kave in njenega optimalnega odmerka, potrebnega za hepatoprotektivni učinek.

Kurkumin je močan induktor izoencimov citokroma P450, predvsem CYP-1A1, zato povzroči hitrejši metabolizem vseh ksenobiotikov, ki se presnavljajo s tem encimom (9). Kurkuma lahko medsebojno deluje z nesteroidnimi anti-revmatiki, antikoagulantmi (varfarinom) in nekaterimi antihiperlipemiki. Odsvetujemo uporabo med nosečnostjo in dojenjem. Uporabo korenike kurkume odsvetujemo tudi pri zapori žolčnih poti (20).

5 ŠISANDRA (SCHISANDRA CHINENSIS)

Med vsemi predstavljenimi zdravilnimi rastlinami je za šisandro na voljo najmanj izsledkov kliničnih raziskav. Gre za plezajoče drevo iz družine šisandrovk (*Schisandraceae*), ki zraste tudi do 10 metrov v višino. Najdemo jo na obronkih mešanih gozdov Kitajske, Japonske in azijskega dela Rusije, uspeva pa tudi pri nas. Plodovi so užiteni surovi ali kuhani. Iz njih izdelujejo tudi marmelade in sokove (9).

Šisandra še nima svoje EU monografije. V tradicionalni kitajski medicini njene plodove uporabljajo kot adaptogen, v različnih predkliničnih raziskavah pa so se posvečali tudi zaščitnemu delovanju soka šisandre na jetra. Učinkujejo lignani, in sicer wu-wei-zu C, šisanterin D, deoksigomizin A, gomizin N in gomizin C (25). Njihova hepatoprotektivna aktivnost je posledica prisotnosti ene ali dveh metilendioksi

skupin v njihovi strukturi (26). Odmerki, ki jih za adaptogeno delovanje navajajo v literaturi, so za posušene uprašene plodove 1,5–6 g dnevno, za tinkturo, pripravljeno iz suhih plodov šisandre in 95 % etanola, pa 20–30 kapljic dvakrat na dan (25).

Klinične raziskave so pokazale, da je plod šisandre učinkovit pri zaviranju z zdravili povzročenega dviga serumskih ALT, AST in celokupnega bilirubina (27). Zaradi za-beleženih učinkov na jetrno encimsko aktivnost, zlasti CYP3A, lahko šisandra vstopa v interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z istim encimom tega citokroma, kot je denimo midazolam (25). Ugotovitve iz raziskave na zdravih prostovoljcih tudi kažejo, da je pri posameznikih, ki sočasno jemljejo substrate P-glikoproteina (npr. takrolimus), potrebna prilagoditev odmerka (28). Podatkov o resnih neželenih učinkih ni – poročali so le o blagih pre-bavnih težavah (24).

6 DRUGO

Obetavne farmakološke raziskave so naredili tudi z naslednjimi rastlinskimi metaboliti: flavonoidi (luteolin, baikalein, genistein, naringenin, kvarcetin, rutin, epigallocatehingalat), terpeni (andrografolid, ginsenzoid, glicirizin, betulinska kislina), fenolnimi kislinami (klorgenska, salvia-nolna), stilbeni (resveratrol), alkalodi (berberin) in antrakini-noni. Ti rastlinski metaboliti so večkrat dodani prehranskim dopolnilom za jetra, vendar niti EFSA, niti EMA nista znanstveno podprli njihovega hepatoprotektivnega delovanja (29).

Poleg naštetih zdravilnih rastlin in spojin rastlinskega izvora v zvezi s hepatoprotektivnim učinkom večkrat omenjajo tudi učinkovino N-acetil-L-cistein. Registrirana kot zdravilo je glavni antidot za zastrupitve s paracetamolom (intravenska infuzija) in mukolitik (peroralna uporaba). Služi kot predzdravilo za L-cistein, ki je prekurzor celičnega antioksidanta glutationa (30). Zaradi številnih *in vitro* raziskav in raziskav na živalih, kjer se je izkazal kot močan antioksidant, je vedno bolj zaželen v prehranskih dopolnilih za stanja, kjer so glavni razlog za nastale težave reaktivne kisikove zvrsti, kar vključuje tudi okvare jeter. Uporaba različnih raziskovalnih metod in neprimerljivost podatkov med raziskavami onemogoča sklepanje o njegovem dejanskem učinku na jetra (31). Tudi EFSA je zdravstveno trditev o tem, da povečevanje koncentracije glutationa s

cisteinom podpira razstrupljevalno funkcijo jeter, zaradi pomanjkanja dokazov o povezavi hranila z učinkom, zavrnila (2).

7 ZAKLJUČEK

O pegastem badlju, artičoki, kurkumi in šisandri obstajajo številne raziskave njihovih učinkov z različnimi zaključki. Največ raziskav, ki proučujejo razstrupljanje jeter in hepatoprotektivno delovanje, pripisujemo pegastemu badlju, a so za EMA neustrezne, zato je učinkovanje pegastega badlja in drugih, zgoraj omenjenih rastlin, podkrepljeno izključno z dolgoletnimi pozitivnimi uporabniškimi izkušnjami. Da bi lahko znanstveno podprli njihovo delovanje so potrebne dodatne, bolje načrtovane klinične raziskave.

8 LITERATURA

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to propolis (ID 1242, 1245, 1246, 1247, 1248, 3184) and flavonoids in propolis (ID 1244, 1644, 1645, 3526, 3527, 3798, 3799) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1795>
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L cysteine and L methionine alone or in combination and maintenance of normal hair (ID 597, 4224, 4297, 4685, 4686), maintenance of normal nails (ID 597, 4224, 4685), maintenance of normal skin (ID 665, 666, 1916), contribution to normal collagen formation (ID 4685) and contribution to normal glutathione formation (ID 1745) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1795>
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) claiming an increase in renal water elimination, "kidneys health", "urinary health", "bladder health", "health of lower urinary tract", "blood health", "elimination", "urinary system benefits" and/or "supports/promotes the excretory function of the kidney", and treatment/prevention of renal gravel/kidney stones and urinary tract infections pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* [Internet]. 19. 10. 2010 [citirano 10. 7. 2019]; 8(10):1795. Dostopno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1742>
4. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?24>
5. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?26>
6. EFSA. Register of questions EFSA [Internet]. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): EFSA; 2016 [zadnja sprememba 15. 12. 2016; citirano 10. 7. 2019]. Dostopno na: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/ListOfQuestionsNoLogin?26>
7. EUR-Lex. Uredba (ES) št. 1924/2006 [Internet]. Evropski parlament, Svet Evropske unije; 2006 [zadnja sprememba 13. 12. 2014; citirano 27. 8. 2019]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1924&from=SL>
8. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019 May ; 8(3): e340.
9. Štrukelj B, Slanc Može P. Prebavila. In: Kreft S, Kočevar Glavač N, urednika. Sodobna fitoterapija. Prebavila. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013.p. 211–355.
10. Lexicomp. Milk thistle (Natural Products Database) [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 12.4.2019; citirano: 13. 7. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750264?searchUrl=%2Flico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmilk%2520thistle%26t%3Dname%26va%3Dmilk%2520thistle
11. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017 Jan 24;22(2).
12. EMA. European Union monographs and list entries. Milk thistle [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018 [zadnja sprememba: 5. 6 2018; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
13. Gharbia S, Balta C, Herman H, Rosu M, Váradi J, Bácska I, et al. Enhancement of Silymarin Anti-fibrotic Effects by Complexation With Hydroxypropyl (HPBCD) and Randomly Methylated (RAMEB) β -Cyclodextrins in a Mouse Model of Liver Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2018 Aug 13; 9: 883.
14. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):715–57.
15. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, et al. Effect of Silymarin (Milk Thistle) on Liver Disease in Patients With Chronic Hepatitis C Unsuccessfully Treated With Interferon Therapy. *JAMA*. 2012 Jul 18; 308(3): 274–282.



16. Lexicomp. *Milk Thistle (Martindale: The Complete Drug Reference)* [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 12.4.2019; citirano: 13. 7.] Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1353463?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dmilk%2520thistle%26t%3Dname%26va%3Dmilk%2520thistle
17. EMA. European Union monographs and list entries. *Artichoke* [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2019 [zadnja sprememba: 7. 2. 2019; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf
18. Lexicomp. *Artichoke (Natural Products Database)* [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2018 [zadnja sprememba: 20. 12. 2018; citirano: 30. 8. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750021?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dartichoke%26t%3Dname%26va%3Dartichoke#uses-nested-11-0
19. Elsebai MF, Abass K, Hakkola J, Atawia AR, Farag MA. The wild Egyptian artichoke as a promising functional food for the treatment of hepatitis C virus as revealed via UPLC-MS and clinical trials. *Food Funct.* 2016 Jul 13;7(7):3006–16.
20. Lexicomp. *Curcuma longa (Natural Products Database)* [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2019 [zadnja sprememba: 14. 6. 2019; citirano: 30. 8. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750389?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dcurcuma%26t%3Dname%26va%3Dcurcuma
21. Han Y, Chin Tan TM, Lim LY. In vitro and in vivo evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Aug 1;230(3):283–9.
22. EMA. European Union monographs and list entries. *Curcuma longa* [Internet]. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2019 [zadnja sprememba: 24. 1. 2019; citirano: 14.7.2019]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf
23. Pari L, Amali DR. Protective role of tetrahydrocurcumin (THC) an active principle of turmeric on chloroquine induced hepatotoxicity in rats. *J Pharm Pharm Sci.* 2005 Apr 30;8(1):115–23.
24. Sang-Wook K, Ki-Chan H, Eun-Kyung C, Su-Young J, Min-Gul K, Dae-Young K, et al. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Mar 8; 13: 58.
25. Lexicomp. *Schisandra (Natural Products Database)* [Internet]. Wolters Kluwer Clinical Drug Information; 2017 [zadnja sprememba: 18. 10. 2017; citirano: 30. 8. 2019]. Dostopno na: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750345?searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dschisandra%26t%3Dname%26va%3Dschisandra
26. Chiu HF, Chen TY, Tzeng YT, Wang CK. Improvement of liver function in humans using a mixture of schisandra fruit extract and sesamin. *Phytother Res.* 2013 Mar;27(3):368–73.
27. Zhu P, Li J, Fu X, Yu Z. Schisandra fruits for the management of drug-induced liver injury in China: A review. *Phytomedicine.* 2019 Jun;59:152760.
28. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2009 Mar;39(3):249–54
29. Kreft S. Miti in resnica o detoksifikaciji jeter z zdravilnimi rastlinami in prehranskimi dopolnili. *Farm vestn* 2017; 68
30. DrugBank. *Acetylcysteine* [Internet]; 2019. [zadnja sprememba: 9. 9. 2019; citirano: 10. 9. 2019]. Dostopno na: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06151>
31. Šalamon Š, Kramar B, Pirc Marolt T, Poljšak B, Milislav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants* 2019, 8, 111.