

GYÓGYNÖVÉNYEK OKOZTA MÁJKÁROSODÁS

Dr. Hagymási Krisztina⁽¹⁾, Dr. Egresi Anna⁽¹⁾, Dr. Blázovics Anna⁽³⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Gasztroenterológiai és Endokrin Kutatócsoport, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gyógynövények egyre fontosabb szerepet játszanak napjainkban a világ népességének egészségmegőrzésében. Használatuk gyakori, természetes voltukból adódóan biztonságosnak gondolva alkalmazásukat. Ugyanakkor használatuk nem bizonyítékokon alapszik, és gyakran súlyosabb májkárosodást idéznek elő, mint a hagyományos gyógyszerhatóanyagok. A gyógynövények okozta májkárosodás klinikai képe változatos, leggyakrabban hepatitisz szindrómát okoznak. A kórisme felállítása kizárásos. Validált pontrendszerek segíthetnek.*

Kulcsszavak: *gyógynövények, gyógynövények okozta májkárosodás, hepatitisz*

Hagymási K, Tulassay Zs: HERB-INDUCED HEPATOTOXICITY

SUMMARY: *There is increasing role of herbs and dietary supplements in the health prevention and maintenance worldwide. They are frequently used, because of their natural origin thought to be safe. Their use is not evidence-based, very often they can cause more severe liver injury in comparison with the conventional medicine. The clinical picture of herb-induced liver disease is colorful, hepatitis syndrome is the most common finding. Diagnosis can be made by the exclusion of other etiology of liver disorders. Validation of score system would help the diagnosis.*

Keywords: *herbs, herb-induced liver disease, hepatitis syndrome*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 336–341.

A gyógyszerhatóanyagok nem várt hatásai (adverse drug reactions, ADRs) mind a megbetegedési, mind a halálzási statisztikában előkelő helyet foglalnak el. Az Amerikai Egyesült Államokban körülbelül 106 000 beteg hal meg évente nem kívánt gyógyszerhatás következtében.¹⁷ A hepatotoxicitás (DILI = drug-induced liver injury) gyógyszer vagy nem fertőző ágens okozta májkárosodás, amely működésének csökkenését okozza. Előfordulását valószínűleg alulbecsüljük (1/10 000–10/100 000).²⁵ A leggyakrabban májkárosodást okozó szerek a fertőzésellenes, a pszichotrop, a lipidszint-csökkentő szerek, illetve a nem szteroid gyulladáscsökkentők.²⁸ A gyógyszerek forgalomból való kivonásának leggyakoribb oka a gyógyszer okozta májkárosodás.³³

A gyomor-bél rendszerből felszívódó szerek, xenobiotikumok koncentrált, változatlan formában érik el a májat. A máj érzékenységet a gyógyszer okozta károsodásra a biotranszformációban betöltött szerepe is magyarázza. Az 1989-ben tartott nemzetközi konszenzus konferencián a májkárosodást a következőképpen határozták meg: 1. növekedett alanin-aminotranszferáz-aktivitás vagy konjugált bilirubinkoncentráció a szé-

rumban (>normális felső érték kétszerese); vagy 2. kóros aszpartát-aminotranszferáz-, alkalikus foszfatáz aktivitás, bilirubinszint, a három paraméter közül valamelyik értéke a normális érték felső határának kétszeresét meghaladja.²⁵

Nemcsak a receptre kapható vagy OTC („over the counter”, recept nélkül kapható) gyógyszerek (eddig több mint 1100 hatóanyag hepatotoxicitásáról számoltak be), hanem a táplálkozási kiegészítők, valamint a természetgyógyászati szerek májkárosítása sem hanyagolható el.^{25, 30} Előfordulásuk alulbecsült a mellékhatás-jelentés kötelezettségének hiánya miatt. A gyógyszer okozta májkárosodások 2–11%-a, a gyógyszer okozta akut májelégtelenségek 5–10%-a köthető gyógynövényhez.⁵ Kínában, Indiában, Nyugat-Ázsiában, Afrikában és Közép-Európában a gyógynövények okozta májkárosodás gyakori, a DILI-k 71–73%-a.^{32, 36} Ugyanakkor Indiában meglepően kis előfordulásról is beszámoltak.¹⁰ Esetriportok, beszámolóik, retrospektív adatbázisok szolgáltatnak adatokat, a US DILI Network és a Spanish DILI Registry prospektív adatbázisok pontosítják majd az előfordulást a jövőben.

Gyógynövényhasználat és szabályozása

A gyógyszerhatóanyagok a 19. században jelentek meg. A növények, növényihatóanyagok használata több évezredre vezethető vissza, alkalmazásukat a sumér agyagtáblák, Kínában *Pen Tsao* könyve, később az ajurvéda gyógyászat, az indiai *Materia Medica* bizonyítja. Más korai kultúrákban (görögök, rómaiak, egyiptomiak, arabok) is használtak növényeket gyógyításra.²⁷

A gyógynövényeket eredeti, nyers formában (gyökér, levél, mag, virág), gyakran több növényi részlet évezredes tapasztalaton alapuló kombinációjaként alkalmazhatják infúziók, főzetek, szirupok, oldatok formájában. Gyakran nem ismertek a pontos kémiai összetevők, illetve alkalmazásuk nem bizonyítékokon alapszik. Ez az alkalmazási forma inkább a kevésbé fejlett országokra jellemző.⁵ A növényekből kivonthatóanyagok hatékony hagyományos gyógyszerhatóanyagok előállítását tette lehetővé (pl. fűzfakéreg: acetil-szalicilsav, gyűszűvirág: digitálisz). Az 1980-as évek közepén a gyógyszerhatóanyagok 80, jelenleg 15%-a növényi eredetű. Az alkalmazott gyógynövények harmadik formáját a gyógynövényipar hozza létre új kereskedelmi néven, feltételezett jótékony együttes hatás céljából kombinálnak növényihatóanyagokat, vitaminokat (étrend-kiegészítők), együttes alkalmazásukat bizonyító tudományos vizsgálat hiányában is.²⁷ A kémiai összetevők és koncentrációik változnak a gyártótól függően, amelyek eltérő hozzáférhetőséget és farmakológiai aktivitást eredményezhetnek.⁵

A komplementer és alternatív orvoslás alkalmazása egyre gyakoribb, főleg a nyugati országokban. 1990 és 1997 között a megkérdezettek 34, illetve 42%-a használt alternatív gyógymódot a felmérést megelőző egy évben az USA-ban, gyógynövényeket 2,5, illetve 12,1%-ban alkalmaztak. Az alternatív orvoslásra fordított kiadások is nőttek, 1990 és 1997 között 13,2 milliárdról 27 milliárdra.^{12, 13} A kiegészítők használata gyakoribb nőkben, nem spanyolokban, 40 év felettekben, illetve képzetekben.²⁴ A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III adatai alapján a multivitaminok és az ásványi sók a leggyakrabban használt kiegészítők, amelyeket a kalciumpótlás és az ω -3 zsírsavak, illetve a halolajok követnek.²

A növényihatóanyagokat a hagyományos gyógyszerek mellett vagy helyett alkalmazzák a betegek, hogy a betegségek természetes lefolyását, a természetes gyógyulást segítsék, jó érzetet idézzenek elő, csökkentsék a mellékhatásokat, mérsékeljék a tüneteket, életminőségüket javítsák, évezredek óta tartó használatuk miatt hatékonyak és biztonságosnak gondolva őket, gyakran kezelőorvosukat nem tájékoztatva, részben a dorgálástól való félelem miatt.²⁷

Az echinacea, a fokhagyma, a ginkgo biloba, a fűrészpálma, a ginseng, a szőlőmagkivonat, a zöld tea, az orbáncfű, az áfonya és az aloe a leggyakrabban használt növények.³

Hazánkban a növényi eredetű anyagok gyógyszerként, gyógytermékként, étrend-kiegészítőként vagy orvostechnikai eszközként vannak forgalomban. A különböző termékcsoporthoz minőség-ellenőrzési garanciái jogilag nagyon eltérőek, amely a készítmények minőségében is megmutatkozik. A gyógyszerek és a hagyományos növényi gyógyszerek minőségét szigorú jogszabályok garantálják, minőségi problémák előfordulása nem jellemző. A legtöbb minőségi probléma az étrend-kiegészítők esetén fordul elő, kevesebb hatóanyagot tartalmaznak, illetve a hatásosság fokozására a csomagoláson fel nem tüntetett szintetikus gyógyszerhatóanyag is található a készítményben.⁸

A gyógy- és aromanövények egyre fontosabbnak hitt szerepet játszanak napjainkban a világ népességének egészségmegőrzésében. Japán és Korea a fő szállítók, Kína és India a legnagyobb termelők, Hongkong, USA és Németország a legfontosabb kereskedelmi központok. A növényi eredetűhatóanyagokkal történő gyógyítás több évezredes múltra tekint vissza, a gyógyhatás nem megfelelő ismerete súlyos egészségkárosodást okozhat, valamint a gyógynövény-gyógyszer interakciók is jelentősek lehetnek.⁴

Az aktív hatóanyag nem mindig ismert, a pontos összetétel változhat, peszticidekkel, antimikrobás szerekkel, mikotoxinokkal, nehézfémekkel (ólom, higany, arzén) szennyezettek lehetnek a termékek,²⁷ nem szteroid gyulladáscsökkentőket vagy benzodiazepineket is tartalmazhatnak.²⁷

Májbetegségek kezelésére alkalmazott növények, növényihatóanyagok

Az idült májbetegségben szenvedő betegek 30–40%-a használ növényi terméket, gyakran a hagyományos gyógyszerelés mellett, kezelőorvosukat sem tájékoztatva.³¹

Több, mint 1000 növény van piacon a nyugati országokban, de csak 156 klinikai vizsgálat eredménye támasztotta alá farmakológiai aktivitásukat, és csak kilenc növény terápiás hatására van bizonyíték (*A. officinalis*, *Calendula officinalis*, *Centella asiatica*, *E. purpurea*, *Passiflora incarnata*, *Punica granatum*, *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium myrtillus*, *Valeriana officinalis*).⁷

A ClinicalTrials.gov listáján 40, májbetegségek kezelésére alkalmazott növény vizsgálata szerepel. Ezek közül silymarinnal 18, a hagyományos kínai gyógyszerekkel (TCM) 15, a glicyrrhizinnel 4, a Sho-saiko-toval három tanulmány foglalkozott. Tizenhét vizsgálat fejeződött be, nyolc zajlik, illetve 15 vizsgálatot lezártak-felfüggesztettek, illetve a vizsgálat még aktív, de betegeket nem toboroznak, vagy nem ismert a vizsgálat lefolyása. A 40 vizsgálattal összefüggésben csak négy közlemény ismert, egyik sem tár fel használható információt a hatékonyságról (*1. táblázat*).^{16, 27}

1. táblázat. Idült májbetegségek kezelésére alkalmazott gyógynövények/hatóanyagok humán vizsgálatokban^{6, 11, 16, 27, 37, 38, 39}

Gyógynövény/hatóanyag	Hatás	Májbetegség-javallat
Silybum marianum (silymarin)	antioxidáns gyulladáscsökkentő antifibroticus	nem alkoholos zsírmájbetegség idült hepatitis C heveny Amanita phalloides mérgezés
Camellia siensis (zöld tea)	antioxidáns gyulladáscsökkentő	HCV okozta cirrhosis
TCM-k (hagyományos kínai gyógynövények)	antioxidáns gyulladáscsökkentő antifibroticus	nem alkoholos zsírmájbetegség vírushepatitisek (HBV, HCV) hepatocellularis carcinoma
Glycyrrhiza glabra (glycirrhizin)	gyulladáscsökkentő antivirális	idült hepatitis C hepatocellularis carcinoma
Sho-saiko-to (7 növény kombinációja)	gyulladáscsökkentő antifibroticus	idült hepatitis B (cirrhosis) hepatocellularis carcinoma

Gyógynövények okozta májkárosodás

A növények és táplálkozási kiegészítők (HDS) okozta májkárosodás előfordulása földrajzilag különbözik, a hepatotoxicitások 9%-áért felelős az USA-ban, 19–63%-áért Ázsiában.¹⁹

A Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospektív vizsgálatában (2004–2013) a betegek 15,5%-ában növény vagy étrend-kiegészítő (HDS) volt a májkárosító, leggyakrabban a testépítésre vagy a testsúlycsökkentésre használt készítmények. A nem testépítésre használt HDS-ek súlyosabb májkárosodást eredményeztek, gyakrabban vezettek májtranszplantációra. A vizsgálat során a gyógynövények okozta májkárosodás aránya növekedett.²⁴

A gyógynövények által létrehozott, ugyanúgy, mint a gyógyszer-hatóanyagok okozta májkárosodás klinikai képe színes, heveny-idült, hepatocellularis-cholestaticus-kevert májkárosodás képében jelenhet meg. Panaszt nem okozó májenzim-emelkedésen kívül fulmináns hepatitis és cirrhosis is kialakulhat, májtranszplantáció is szükségessé válhat. A leggyakrabban (63–90%) hepatocellularis károsodásról számoltak be.⁵ A 2. táblázat a leggyakoribb májkárosítókat, a feltételezett hepatotoxinokat és a mechanizmust mutatja be. Dózisfüggő összefüggést számos gyógynövény esetében megfigyeltek (pirrolizidin alkaloidok, Atractylis gummifera).⁵

Testsúlycsökkentésre, testépítésre használt többkomponensű készítmények (pl. M-One-T, Incredible Hulk, Herbalife) májkárosító hatásának kórismézése kihívást jelent, az ok-okozati összefüggés feltárása, a májkárosítást okozó hatóanyag megtalálása, a pontos mechanizmus felderítése csaknem lehetetlen.²⁷ A szteroidtartalmú testépítő szerek által okozott májkárosodás klinikai képe jellegzetes: fiatal férfiak elhúzódó sárgasággal és viszketéssel, amely a testépítő szer elhagyása

után megszűnik. Genetikai tényezők szerepe feltételezhető a kialakulásra való fogékonyságban.²⁷

Gyógynövények – gyógyszer-interakciók

Számos gyógynövény lép kölcsönhatásba a hagyományos gyógyszerhatóanyagokkal, amely kölcsönhatás előnyös is lehet, pl. a fokhagyma a captopril ACE-gátló hatását felerősíti.²⁰ Ugyanakkor a hagyományos gyógyszerhatóanyagok mellett, a kezelőorvos tájékoztatása nélkül alkalmazott recept nélkül kapható készítmények, gyógynövények, étrend-kiegészítők gyakrabban vezethetnek nem kívánt hatások, mellékhatások megjelenéséhez, a májkárosodás felerősödéséhez. A gyógyszer farmakokinetikájának, felszívódásának, eloszlásának, metabolizmusának, kiválasztásának befolyásolása (P-glikoprotein, citokróm P450 enzimrendszer, UDP-glükuronil-transzferáz) nem kívánt hatások, mellékhatások megjelenéséhez, vagy a gyógyszerhatás elmaradásához vezethet. A farmakokinetikát befolyásoló gének polimorfizmusai az egyéni eltéréseket magyarázhatják.^{20, 21} Az orbáncfűkészítmények kiemelt jelentőségűek (3. táblázat).

Kórismezés

A hagyományos gyógyszerhatóanyagok okozta májkárosodás igazolása sem egyszerű, a gyógynövények okozta károsodás kórismézése még nagyobb kihívást jelent. Májkárosodás esetén mindig gondolni kell nem gyógyszer okozta májkárosodásra is. A kórtörténet felvételének ki kell terjednie nemcsak a feltételezett májkárosító készítményre, hanem az alkalmazott adag, az alkalmazás időtartama és az egyéb gyógyszerelés ismerete is kiemelkedő jelentőségű. A kórisme felállítása továbbra is az egyéb májkárosodást okozó tényező kizárásán alapszik. Heveny hepatitis E vírus fertő-

2. táblázat. Gyógynövény-hatóanyagok és a májkárosodás mechanizmusa^{1, 5, 9, 14, 22, 26, 27, 29, 34}

Gyógynövény	Indikáció	Fő hepatotoxin	Májkárosodás formája	Májkárosodás mechanizmusa
Rövid ágú poloskavész, Cimicifuga (Cimicifuga racemosa)	menopauza tünetei, menstruációs zavarok, hipertonia	katekolok	akut hepatitis (fulmináns hepatitis)	szabad gyökös folyamatok mitokondriumkárosodás fehérjeadduktok/immunológiai károsodás
Zöld tea (Camellia sinensis)	testsúlycsökkentés	katechinek, epigallokatechin-gallát	hepatocellularis (cholestaticus, kevert)	szabadgyök-képződés, mitokondriális membrán károsodás
Chaparral (Larrea tridentata)	testsúlycsökkentés, reumás panaszok		fulmináns hepatitis cholestaticus károsodás	prostaglandin G/H szintáz gátlása citokróom P450 gátlása? nordihidroguaiaretinsav gátlása?
Fekete nadálytő (Symphytum officinale)	sebgyógyulás	pirrolizidin alkaloidok	venoocclusiv betegség, sinusoidalis obstrukciós szindróma cirrhosis	pirrolizidin alkaloidokból toxikus alkaloidok képződése a CYP rendszer működése következtében
Germander (Teucrium chamaedrys)	testsúlycsökkentés, dyspepsia, hipertonia, köszvény, diabetes mellitus	diterpenoidok, teucrin A	heveny krónikus fulmináns	toxikus epoxidok keletkeznek glutationdepláció membránkárosodás hepatocytapoptózis
Kava kava (Piper methysticum)	anxietas, depresszió	lakton alkotó	hepatocellularis fulmináns cholestaticus	ciklooxigenáz gátlása, mikroszomális CYP450 befolyásolása glutationdepláció
Fűrészpálma (Serenoa repens)	prostatahyperplasia		hepatocellularis cholestaticus	szteroidvegyületek
Vérehulló fecskefű (Chelidonium majus)	epebetegségek, irritábilis bél szindróma		hepatocellularis, cholestaticus	idioszinkráziás reakció
Atractylis gummifera	lázcsillapítás, hányáscsillapítás, víz	diterpenoid glükozidok (atraktilozid, karboxiatraktilozid)	heveny májelégtelenség	mitokondriális oxidatív foszforiláció gátlása

3. táblázat. Gyógynövények és hagyományos gyógyszerhatóanyagok interakciói²⁷

Gyógyszerhatóanyag	Gyógynövény	Következmény
Warfarin	Fokhagyma, Gingko biloba	Vérzésveszély
Acetilszalicilsav	Ginzeng, Orbáncfű, Kerti székfű	
Ciclosporin	Orbáncfű, grépfrút	Májkárosodás
Methotrexat	Orbáncfű, Echinacea	Methotrexat-mellékhatások megjelenése Hepatotoxicitás
Prednisolon	Ginzeng, Glycyrrhizin	Hypokalaemia hajlam
Proteázgátlók	Orbáncfű, fokhagyma	Szuboptimális proteázgátló szint
Spironolacton	Glycyrrhizin	Kis spironolactonszint
Benzodiazepinek	Kava	Szedatív hatás növekedése

zést ki kell zárni, mert a feltételezetten gyógyszer okozta májkárosodások 13%-áért felelős (a fejlődő országokban ez az arány nagyobb is lehet). A májkárosodás kezelésére használt gyógynövény okozta májkárosodás igazolása sem könnyű.^{5, 15} A szövettani eltérések nem fajlagosak, zonális necrosis, necroticus eltérések steatosissal és epeút-károsodással, vascularis károsodás, főleg venoocclusiv betegség a gyógynövény okozta májkárosodás lehetőségét valószínűsítik.^{5, 18}

A hepatotoxicitás igazolására felállított pontrendszerekkel [pl. RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method), CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) score, MV (Maria and Victorio) score] a májkárosodás egyéb lehetséges okának (vírushepatitis, epeúti megbetegedések, cholecystitis, cholangitis, autoimmun májbetegségek, anyagcsere-betegségek, alkoholfogyasztás, illetve hemodinamikai rendellenességek) kizárása után a gyógynövény kiváltotta hepatotoxicitás valószínűsége becsülhető, bár a pontrendszerek alkalmazhatóságának több korlátja is van (pl. a latenciaidő különböző lehet, a májenzim-aktivitások csökkenése nemcsak javulást, hanem fenyegető májelégtelenséget is jelezhet).^{15, 23, 35} Egy új, gyógynövények okozta májkárosodást igazoló pontrendszer (HDS-CAT) validálásra vár. Az irodalomban a májfajlagos CIOMS pontrendszer alkalmazását javasolják.³⁵

Összefoglaló megjegyzések

A növényi hatóanyagok alkalmazása gyakori a hagyományos orvosi kezelés mellett, vagy annak kiváltására. Leggyakrabban testsúlycsökkentésre, testépítésre, egészségmegőrzésre és idült betegségek tüneteinek csökkentésére alkalmazzák, biztonságosnak és hatékonyak véltve azokat természetes eredetű, több évezredes múltjuk miatt. Az alkalmazásukat igazoló bizonyítékok hiányosak, gyakran nem biztonságosabbak és súlyosabb nem kívánt hatást, májkárosítást tudnak létrehozni, mint a hagyományos gyógyszerhatóanyagok. Leggyakrabban hepatocellularis károsodást idéznek elő. Kóriszmézésük kihívást jelent, a pontos anamnéziszfelvétel a felismerést segítheti.

Irodalom

1. **Arteaga S, Andrade-Cetto A, Cárdenas R:** Larrea tridentata (Creosote bush), an abundant plant of Mexican and US-American deserts and its metabolite nordihydroguaiaretic acid. *J Ethnopharmacol* 2005; **98**: 231-239.
2. **Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT:** Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 355-361.
3. **Bent S, Ko R:** Commonly used herbal medicines in the United States: a review. *Am J Med* 2004; **116**: 478-485.
4. **Blázovics A: Előszó.** In: **Blázovics A, Mézes M (szerk.):** Természetes eredetű hatóanyagok a modern orvoslásban. Szent István Egyetemi Kiadó, Gödöllő, 2013.
5. **Bunchorntavakul C, Reddy KR:** Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; **37**: 3-17.
6. **Casas-Grajales S, Muriel P:** Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; **6**: 59-72.
7. **Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D:** Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther* 2010; **35**: 11-48.
8. **Csupor D:** Természetes, tehát biztonságos? Növényi eredetű termékek minőség-ellenőrzési tapasztalatai. In: **Blázovics A, Mézes M (szerk.):** Természetes eredetű hatóanyagok a modern orvoslásban. Szent István Egyetemi Kiadó, Gödöllő, 2013.
9. **Daniele C, Dahamna S, Firuzi O, Sekfali N, Saso L, Mazzanti G:** *Atractylis gummifera* L. poisoning: an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol* 2005; **97**: 175-181.
10. **Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK:** Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2396-2404.
11. **Dong H, Lu FE, Zhao L:** Chinese herbal medicine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Chin J Integr Med* 2012; **18**: 152-160.
12. **Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC:** Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; **280**: 1569-1575.
13. **Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL:** Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; **328**: 246-252.
14. **Enbom ET, Le MD, Oesterich L, Rutgers J, French SW:** Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation. *Exp Mol Pathol* 2014; **96**: 279-283.
15. **Hagyási K, Tulassay Zs:** Gyógyszer okozta májkárosodások. *MBA* 2006; **61**: 175-180.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00854087?term=herb+liver+disease&rank=5>
17. **Ingelman-Sundberg M:** Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *TRENDS Pharmacol Sci* 2004; **25**: 193-200
18. **Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH:** Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; **59**: 661-670.
19. **Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA:** Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 95-106.
20. **Liu MZ, Zhang YL, Zeng MZ, He FZ, Luo ZY, Luo JQ, Wen JG, Chen XP, Zhou HH, Zhang W:** Pharmacogenomics and herb-drug interactions: merge of future and tradition. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; **2015**: 321091.
21. **Meng Q, Liu K:** Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Curr Drug Metab* 2014; **15**: 791-807.

22. **Muqheet Adnan M, Khan M, Hashmi S, Hamza M, Abdul Mujeeb S, Amer S:** Black cohosh and liver toxicity: is there a relationship? *Case Rep Gastrointest Med* 2014; **2014:** 860614.
23. **Navarro VJ, Barnhardt HX, Bonkovsky HL, Reddy KR, Seeff L, Serrano J, Talwalkar JA, Vega M, Vuppalanchi R:** Diagnosing hepatotoxicity attributable to herbal and dietary supplements: test-retest reliability of novel causality assessment tool. *J Hepatol* 2012; **55 (Suppl 2):** S536.
24. **Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, Reddy KR, Seeff LB, Serrano J, Sherker AH, Stolz A, Talwalkar J, Vega M, Vuppalanchi R:** Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; **60:** 1399-1408.
25. **Navarro VJ, Senior JR:** Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; **354:** 731-739.
26. **Nencini C, Galluzzi P, Pippi F, Menchiari A, Micheli L:** Hepatotoxicity of *Teucrium chamaedrys* L. decoction: role of difference in the harvesting area and preparation method. *Indian J Pharmacol* 2014; **46:** 181-184.
27. **Seeff LB:** Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; **11:** 577-596.
28. **Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P:** Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2003; **36:** 451-455.
29. **Singh YN, Devkota AK, Sneed DC, Singh KK, Halaweish F:** Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine* 2007; **14:** 204-208.
30. **Stickel F, Patsenker E, Schuppan D:** Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005; **43:** 901-910.
31. **Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, Allen J, Khokar MF, Hoofnagle JH, Seeff LB:** Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 2391-2397.
32. **Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, Baik GH, Kim JB, Kweon YO, Kim BI, Kim SH, Kim IH, Kim JH, Nam SW, Paik YH, Suh JI, Sohn JH, Ahn BM, Um SH, Lee HJ, Cho M, Jang MK, Choi SK, Hwang SG, Sung HT, Choi JY, Han KH:** A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; **107:** 1380-1387.
33. **Temple RJ, Himmel MH:** Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA* 2002; **287:** 2273-2275.
34. **Teschke R, Frenzel C, Glass X, Schulze J, Eickhoff A:** Greater Celandine hepatotoxicity: a clinical review. *Ann Hepatol* 2012; **11:** 838-848.
35. **Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A:** Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol* 2013; **19:** 2864-2882.
36. **Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, Lim SG:** Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007; **27:** 465-474.
37. **Wang X, Wang N, Cheung F, Lao L, Li C, Feng Y:** Chinese medicines for prevention and treatment of human hepatocellular carcinoma: current progress on pharmacological actions and mechanisms. *J Integr Med* 2015; **13:** 142-164.
38. **Yang Y, Jiang HY, Shi Y, He JL, Su S, Chen Z:** Chinese herbal medicine for carriers of the hepatitis B virus: an updated systematic review and meta-analysis. *Pharmazie* 2014; **69:** 723-730.
39. **Zhang L, Schuppan D:** Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: hope and hype. *J Hepatol* 2014; **61:** 166-168.

Levelezési cím: Dr. Hagymási Krisztina
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu