



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΣΑΒΒΑΣ ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ



ΚΑΛΛΙΘΕΑ, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Δρ. ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής

Δρ. ΚΑΛΙΩΡΑ ΑΝΔΡΙΑΝΑ

Αναπληρώτρια καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τρόφιμα

Δρ. ΤΕΝΤΑ ΡΩΞΑΝΗ

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Στον πατέρα μου και σε όσους με έχουν στηρίξει αυτά τα χρόνια

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια Δρ. Μαρία Σκουρολιάκου που με βοήθησε να διεκπεραιώσω επιτυχώς τη συγγραφή της πτυχιακής εργασίας.

Ο ΣΑΒΒΑΣ ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
2. Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	7
Περίληψη στα Αγγλικά.....	8
Κατάλογος Πινάκων.....	9
Συντομογραφίες.....	10
Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 1. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων - τροφίμων και φαρμάκων – δρογών.....	14
1.1 Ορισμός και τύποι αλληλεπιδράσεων φαρμάκων τροφίμων.....	14
1.2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αλληλεπιδράσεων.....	15
1.3 Επίδραση τροφίμων στο μεταβολισμό φαρμάκων.....	16
1.4 Επίδραση τροφίμων στα τρόφιμα και στη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού.....	17
1.5 Πιθανές συνέπειες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων – τροφίμων.....	17
1.6 Μερικές γνωστές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων – τροφίμων.....	18
1.7 Μερικές γνωστές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων δρογών.....	27
Κεφάλαιο 2. Σκοπός της μελέτης.....	31
Κεφάλαιο 3. Φάρμακα και δρόγες υπό εξέταση.....	32
3.1 Φάρμακα 3 ^{ου} και 4 ^{ου} εξαμήνου 2019.....	32
3.2 Δρόγες.....	43
Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα.....	63
Βιβλιογραφία.....	65

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φάρμακα είναι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς κυρίως σκοπούς αλλά και ως ανακουφιστικά ή διαγνωστικά μέσα. Για να επιτευχθεί όμως το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα πρέπει να λαμβάνονται με ορθό τρόπο και σύμφωνα με τις οδηγίες. Ένα από τα ζητήματα που απασχολεί όλο και περισσότερο την επιστημονική κοινότητα είναι οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων τόσο μεταξύ τους όσο και με τα τρόφιμα. Ο τρόπος ζωής, η κατάσταση της υγείας των ατόμων, η διατροφή είναι μόνο ορισμένοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Είναι ήδη γνωστό, πως ορισμένες δραστικές ουσίες αλληλεπιδρούν με θρεπτικά συστατικά κάτι που ενδεχομένως να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους ή να επιφέρει διατροφικούς κινδύνους ή ακόμα και να προκαλέσει τοξικότητα. Παράλληλα τα τελευταία χρόνια οι δρόγες που περιέχονται σε συμπληρώματα διατροφής ή σε άλλα σκευάσματα αυξάνουν κατακόρυφα τις πωλήσεις τους με αποτέλεσμα να εστιάζεται και εκεί το επιστημονικό ενδιαφέρον, προκειμένου να ερευνηθούν άλλες δράσεις τους, πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους και αλληλεπιδράσεις τους τόσο με φάρμακα όσο και με τρόφιμα. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναλύσει ορισμένες εκ των σημαντικότερων αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί το δεύτερο εξάμηνο του 2019 με τα τρόφιμα όπως και των δρογών, των οποίων τα προϊόντα που τις περιέχουν σημείωσαν σημαντικές πωλήσεις μέσα στο ίδιο έτος.

Λέξεις/φράσεις κλειδιά: Φάρμακα, τρόφιμα, δρόγες, αλληλεπιδράσεις, συμπλήρωμα διατροφής

ABSTRACT

Medicines are chemicals used mainly for therapeutic purposes but also as palliative or diagnostic agents. However, in order to achieve the desired therapeutic effect, they must be taken correctly and according to the instructions. One of the issues that increasingly concerns the scientific community is the interactions of drugs both with each other and with food. Lifestyle, health status of people and diet are just some of the factors that can affect the effectiveness of medicines. It is already known that some active substances interact with nutrients that may reduce their effectiveness or pose nutritional risks or even cause toxicity. At the same time, in recent years, the drugs contained in dietary supplements or other preparations have sharply increased their sales, as a result of which the scientific interest is focused there, in order to investigate their other actions, their possible side effects and their interactions with both drugs and food. The purpose of this paper is to analyze some of the most important interactions of drugs that have been approved in the second half of 2019 with food as well as drugs, whose products increased their sales within the same year.

Keywords: Medicines, foods ,drugs, interactions, nutrition supplement

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Παραδείγματα φαρμάκων που λαμβάνονται με ή η χωρίς ή ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Μερικές γνωστές αλληλεπιδράσεις χυμού γκρέιπφρουτ με φάρμακα.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Επιτρεπόμενα και απαγορευμένα τρόφιμα κατά τη λήψη MAOI.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Γνωστές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων - St Jojns's Wort.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις Camellia sinensis l.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις γλυκομαννάνης.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις Anana comosus.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις Apple Vinegar.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Αποτελέσματα για δράσεις Yerba Mate.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Αποτελέσματα για δράσεις Sambucus.....
ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Αποτελέσματα για δράσεις Punica granatum.....

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CRP	C Reactive Protein
CYP	Cytochrome P450
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
LDL	Low Density Lipoprotein
MDR	Multi Drug Resistance
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL	Ιντερλευκίνη
OATP	organic-anion-transporting polypeptides
PgP	P glycoprotein
RET	Rearranged during Transfection
RNA	Ribonucleic acid
STAT	Signal Transducer And Activator Of Transcription
TNF	Tumor Necrosis Factor
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΜΑΟ	Μονοαμινοξειδάση
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
ΧΑΠ	Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΦΑΡΜΑΚΟ

Φάρμακο είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών, που εμφανίζεται ότι έχει θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες για τις ασθένειες των ανθρώπων ή των ζώων. Ως φάρμακο θεωρείται επίσης κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ή ζώα για ιατρική διάγνωση ή για να αποκατασταθούν, βελτιωθούν ή τροποποιηθούν οργανικές λειτουργίες σε ανθρώπους ή ζώα ¹.

ΤΡΟΦΙΜΑ

Τρόφιμα (ή «είδη διατροφής») νοούνται ουσίες ή προϊόντα, είτε αυτά έχουν υποστεί πλήρη ή μερική επεξεργασία είτε όχι, τα οποία προορίζονται για βρώση από τον άνθρωπο ή αναμένεται ευλόγως ότι θα χρησιμεύσουν για τον σκοπό αυτόν. Στα «τρόφιμα» περιλαμβάνονται ποτά, τσίχλες και οποιαδήποτε ουσία, περιλαμβανομένου του νερού, η οποία ενσωματώνεται σκόπιμα στα τρόφιμα στη διάρκεια της παραγωγής, της παρασκευής ή της επεξεργασίας τους. Επίσης περιλαμβάνεται το νερό μετά το σημείο συμμόρφωσης, όπως ορίζεται στο άρθρο 6 της οδηγίας 98/83/ΕΚ και με την επιφύλαξη των απαιτήσεων των οδηγιών 80/778/ΕΟΚ και 98/83/ΕΚ.

Στα «τρόφιμα» δεν περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- α) ζωοτροφές,
- β) ζώντα ζώα, εκτός εάν παρασκευάζονται για διάθεση στην αγορά για ανθρώπινη κατανάλωση,
- γ) φυτά πριν από τη συγκομιδή,
- δ) φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έννοια των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ (1) και 92/73/ΕΟΚ (2) του Συμβουλίου,

- ε) καλλυντικά κατά την έννοια της οδηγίας 76/768/ΕΟΚ του Συμβουλίου (3),
- στ) καπνός και προϊόντα καπνού κατά την έννοια της οδηγίας 89/622/ΕΟΚ του Συμβουλίου (4),
- ζ) ναρκωτικές ή ψυχοτρόποι ουσίες κατά την έννοια της ενιαίας σύμβασης των Ηνωμένων Εθνών για τα ναρκωτικά του 1961, και της σύμβασης των Ηνωμένων Εθνών για τις ψυχοτρόπους ουσίες του 1971,
- η) τα κατάλοιπα και οι μολυσματικές προσμείξεις ².

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ως συμπληρώματα διατροφής ορίζονται τα τρόφιμα με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους διαίτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, και τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε δοσιμετρικές μορφές, ήτοι μορφές παρουσίασης όπως, κάψουλες, παστίλιες, δισκία, χάπια και άλλες παρόμοιες μορφές, καθώς και φακελάκια σκόνης, φύσιγγες υγρού προϊόντος, φιαλίδια με σταγονόμετρο, και άλλες παρόμοιες μορφές υγρών και κόνεων που προορίζονται να ληφθούν σε προμετρημένες μικρές μοναδιαίες ποσότητες ³.

ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΔΡΟΓΕΣ

Φυσικό προϊόν μπορεί να είναι ένας ολόκληρος οργανισμός φυτικός ή ζωικός , που δεν έχει υποστεί επεξεργασία εκτός ίσως από κάποια απλή κατεργασία συντηρήσεως όπως παραδείγματος χάρη η ξήρανση. Ακόμα φυσικό προϊόν μπορεί να είναι τμήμα ενός οργανισμού όπως φύλλο, ανθός, απομονωμένος αδένας ή άλλο ζωικό όργανο. Ο όρος χρησιμοποιείται επίσης για την περιγραφή εκχυλισμάτων ή εκκριμάτων οργανισμών ως και καθαρών ενώσεων απομονωμένων από ζώα ή φυτά⁴.

Στη φαρμακογνωσία ο όρος δρόγη αναφέρεται σε εκείνα τα φυσικά προϊόντα τα οποία δεν αποτελούν χημικώς καθαρές ενώσεις, όπως φυτά ή τμήματα φυτών, εκχυλίσματα ή εκκρίματα⁴. Μπορεί να είναι φυτικής, ζωικής ή μικροβιακής προέλευσης από το χερσαίο ή το θαλάσσιο περιβάλλον, ενώ λιγότερο συχνά προέρχονται και από τον ορυκτό πλούτο. Τα φυσικά προϊόντα τα οποία εξετάζει η φαρμακογνωσία ανήκουν σε δύο κατηγορίες: τις δρόγες και τις εξ αυτών χημικές ενώσεις. Η δρόγη αποτελεί την πρώτη ύλη, από την οποία απομονώνονται οι χημικώς καθαρές ενώσεις. Τα φαρμακευτικά παρασκευάσματα είναι δυνατό να περιέχουν δρόγες, παρασκευάσματα δρογών (εκχυλίσματα, βάμματα κ.λ.π.) ως και καθαρές ενώσεις. Συνεπώς δρόγη είναι κάθε φυσικό προϊόν που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν φάρμακο ή πηγή φαρμάκων⁵.

Κεφάλαιο 1. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ –ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ – ΔΡΟΓΩΝ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ-ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τροφίμων και φαρμάκων ορίζονται ως τροποποίηση της φαρμακοκινητικής ή της φαρμακοδυναμικής ενός φαρμάκου ή τροποποίηση της κατάστασης θρέψης του οργανισμού έπειτα από τη χορήγηση ενός φαρμάκου.

Σύμφωνα με έναν άλλο ορισμό μια αλληλεπίδραση ανάμεσα στο φάρμακο και στην τροφή θα μπορούσε να είναι η συνέπεια μιας φυσικής, χημικής, φυσιολογικής ή παθοφυσιολογικής σχέσης μεταξύ ενός φαρμάκου και ενός θρεπτικού συστατικού⁶.

Η φαρμακοκινητική περιλαμβάνει την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου. Η φαρμακοδυναμική αναφέρεται στις φυσιολογικές ή κλινικές επιδράσεις ενός φαρμάκου. Οι αλληλεπιδράσεις τροφίμων-φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν σε δύο κύριες κλινικές επιδράσεις και αυτές είναι είτε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου, η οποία προδιαθέτει για αποτυχία της θεραπείας ή αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και μπορεί ακόμη και να προκαλέσει τοξικότητες⁷.

Οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες, τις φαρμακευτικές, τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν φυσικοχημικές αντιδράσεις που εμφανίζονται παραδείγματος χάρη κατά τη συγχορήγηση φαρμάκου και εντερικής τροφής ή ακόμα και μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτές μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου ή τη θρεπτική αξία ενός τροφίμου. Ένα παράδειγμα αποτελεί η δημιουργία χηλικού συμπλόκου κατά τη συγχορήγηση εντερικής διατροφής και σιπροφλοξασίνης. Τα φάρμακα και τα θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν τις οδούς μεταγωγής σήματος που τελικά επηρεάζουν τα ένζυμα και τους μεταφορείς φαρμάκων μέσω της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν υποδοχείς και ένζυμα. Τα περισσότερα φάρμακα που είναι γνωστό ότι χρησιμεύουν ως υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς διαφόρων

μεταφορέων και ενζύμων σε διάφορους ιστούς, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για άμεση ή έμμεση αλληλεπίδραση με θρεπτικά συστατικά που εμπλέκονται με τα ίδια ένζυμα. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις επηρεάζουν τη διάθεση ενός φαρμάκου ή θρεπτικού συστατικού στον οργανισμό και εμπλέκονται με ποικίλες επιπτώσεις στην απορρόφηση, στην κατανομή, στο μεταβολισμό και στην απέκκριση. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις τέλος αφορούν την κλινική επίδραση ενός φαρμάκου ή τη φυσιολογική επίδραση ενός θρεπτικού συστατικού. Ποιοτικές ή ποσοτικές μετρήσεις της δράσης των φαρμάκων ή της διατροφικής κατάστασης ενός οργανισμού ορίζουν τη σπουδαιότητα των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων⁸.

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Αρχικά η πολυφαρμακία (δηλαδή η χρήση πολλαπλών φαρμάκων για τη διαχείριση διαφορετικών ασθενειών αυξάνει τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων μεταξύ θρεπτικών συστατικών και φαρμάκων σε έναν ασθενή. Ασθενείς με υποκείμενες διατροφικές ελλείψεις διατρέχουν επίσης σοβαρό κίνδυνο να αντιμετωπίσουν τις συνέπειες αλληλεπιδράσεων. Ακόμα ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες ή με φυσιολογικές δυσλειτουργίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Οι πιο ευαίσθητοι στις αλληλεπιδράσεις ασθενείς είναι εκείνοι που βρίσκονται σε σοβαρή κατάσταση και ειδικά εκείνοι που λαμβάνουν συνεχή εντερική σίτιση, οι ηλικιωμένοι ασθενείς και εκείνοι που είναι παχύσαρκοι. Επιπρόσθετα οι αδύναμοι και οι σοβαρά υποσιτισμένοι αλλά και εκείνοι με υποκείμενη εντερική δυσλειτουργία μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι. Τέλος ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αλληλεπιδράσεων αποτελούν οι έγκυες γυναίκες καθώς και τα βρέφη αλλά και τα παιδιά⁹.

1.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η παρουσία τροφής στο στομάχι και στο λεπτό έντερο μπορεί να προκαλέσει μείωση της απορρόφησης του φαρμάκου με έναν από τους παρακάτω τρόπους:

- ✓ Α) με καθυστέρηση ή επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης
- ✓ Β) με τροποποίηση του γαστρικού pH
- ✓ Γ) με ανταγωνισμό με τα θρεπτικά συστατικά με μόρια πρόσδεσης
- ✓ Δ) με δημιουργία χηλικών συμπλόκων φαρμάκων με ιόντα που περιέχονται στα τρόφιμα
- ✓ Ε) με μείωση της απορρόφησης των υδρόφιλων φαρμάκων λόγω αυξημένης κατανάλωσης διαιτητικών λιπών

Από την άλλη πλευρά η παρουσία τροφής μπορεί να αυξήσει και την απορρόφηση τροφής σε κάποιες περιπτώσεις και γι αυτό το λόγο ορισμένα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το φαγητό. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε φάρμακα με ημιτελή απορρόφηση από το εντερικό επιθήλιο, καθώς η λήψη τροφής θα προκαλέσει παρατεταμένη γαστρική κένωση και αυξημένη έκκριση χολικών αλάτων και με αυτόν τον τρόπο θα αυξηθεί η απορρόφηση του φαρμάκου. Επίσης ορισμένα φάρμακα θεωρείται ότι μπορούν να απορροφηθούν καλύτερα λόγω της μείωσης του μεταβολισμού πρώτης διόδου που μπορεί να προκαλέσει η τροφή. Αρκετά φάρμακα όμως δεν επηρεάζονται καθόλου από τη λήψη ή μη τροφής^{10,11}.

Πίνακας 1. Παραδείγματα φαρμάκων που λαμβάνονται με ή η χωρίς ή ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής

Φάρμακα που λαμβάνονται με τροφή	Φάρμακα που λαμβάνονται με άδειο στομάχι	Φάρμακα που λαμβάνονται ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής
Προπρανολόλη	Περινδοπρίλη	Γκρεπαφλοξασίνη
Λαβεταλόλη	Λοραταδίνη	Λεβοφλοξασίνη
Ακινρετίνη	Σετιριζίνη	Λομεφλοξασίνη
ΜΣΑΦ	Καποτπρίλη	Ατορβαστατίνη

1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΘΡΕΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

Τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την πρόσληψη, την πέψη, την απορρόφηση, την αποθήκευση, το μεταβολισμό αλλά και την απέκκριση θρεπτικών ουσιών. Αρχικά μπορεί να αναγκάσουν τον οργανισμό να διακόψει την πρόσληψη τροφής λόγω διαταραχών στο γαστρεντερικό σύστημα (πχ ερεθισμό, αυξημένη οξύτητα, γαστροπάρεση). Έπειτα πεπτικές διαταραχές (πχ αχλωρυδρία), δυσαπορρόφηση και δυσλειτουργία εντερικών κυττάρων ή δυσλειτουργία πεπτικών ενζύμων μπορούν να επηρεάσουν την πέψη και την απορρόφηση. Επιπρόσθετα ο μεταβολισμός και η απέκκριση των θρεπτικών ουσιών μπορεί να επηρεαστεί από αυξημένες ενεργειακές ανάγκες που θα μπορούσαν να έχουν προκαλέσει κάποια φάρμακα όπως τα συμπαθομιμητικά . Ακόμα μπορεί να επηρεαστούν από δυσλειτουργία οργάνων (πχ ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια) και έλλειψη δομικών στοιχείων του μεταβολισμού (πχ στην υποβιταμίνωση). Φάρμακα που προκαλούν ανορεξία ή άλλα που επηρεάζουν την αίσθηση της γεύσης καθώς και άλλα που προκαλούν απώλεια βάρους θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποσιτισμό, πρόωρο κορεσμό, δυσφαγία, δυσκοιλιότητα ή διάρροια¹².

1.5 ΠΙΘΑΝΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ – ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Συχνά η χορήγηση τροφής παράλληλα με ένα φάρμακο μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου όπως η δυσπεψία, η ναυτία και η διάρροια. Αλληλεπιδράσεις όμως μπορεί να προκύψουν και κατά τη χορήγηση φαρμάκων μαζί με εντερική διατροφή. Σε αυτήν την περίπτωση ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων από το σωλήνα σίτισης ή από το στόμα ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή ακόμα και απόφραξη του σωλήνα σίτισης ¹³ . Ωστόσο πολλές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-διατροφής είναι αρκετά ακίνδυνες, γιατί τα περισσότερα φάρμακα είναι

σχεδιασμένα με τέτοιον τρόπο που η συγκέντρωση της αντίστοιχης δραστικής ουσίας στο αίμα να είναι ανώτερη από την απαιτούμενη για εξασφάλιση θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου τα κλινικά αποτελέσματα ενός φαρμάκου μπορεί να παραμείνουν αναλλοίωτα ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων του στο αίμα που ενδέχεται να προκληθούν από ένα θρεπτικό συστατικό ή ένα συμπλήρωμα διατροφής¹⁴.

1.6 ΜΕΡΙΚΕΣ ΓΝΩΣΤΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΤΡΟΦΙΜΩΝ

- **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ**

Η κατανάλωση οиноπνεύματος (αιθυλικής αλκοόλης) μαζί με φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει σημαντική μεταβολή (ενίσχυση ή εξασθένηση) της φαρμακολογικής δράσης ανάλογα του τύπου του συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Έτσι η κατανάλωση αλκοόλ μαζί με αγχολυτικά ή ηρεμιστικά φάρμακα του τύπου των βενζοδιαζεπινών ή βαρβιτουρικών επιτείνει τη φαρμακολογική δράση των εκπροσώπων των παραπάνω φαρμακευτικών κατηγοριών με αποτέλεσμα την ιδιαίτερα σημαντική ενίσχυση της κατασταλτικής τους δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στην περίπτωση του χρόνιου αλκοολισμού το οινόπνευμα προκαλεί ενζυμική επαγωγή των ενζυμικών υποστρωμάτων του ήπατος με αποτέλεσμα τον ταχύτερο μεταβολισμό των ηπατικά μεταβολιζόμενων φαρμάκων, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα να απαιτείται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων φαρμάκων, ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητοί θεραπευτικοί στόχοι¹⁵.

Ακόμα η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί στην καταστολή της γλυκονογένεσης και επιπλέον προκαλεί επίταση της δράσης των υπογλυκαιμικών φαρμάκων και της ινσουλίνης. Αυτά έχουν ως συνέπεια τη μείωση της γλυκόζης του αίματος που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε υπογλυκαιμικό επεισόδιο¹¹.

Η αντίδραση δισουλφιράμης παρατηρείται εντός λίγων μόνο λεπτών από τη λήψη αλκοόλ σε άτομα που βρίσκονται υπό συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα η αιθανόλη μεταβολίζεται φυσιολογικά στο ήπαρ πρώτα σε ακεταλδεΐδη από την αλκοολική αφυδρογονάση και κατόπιν σε οξικό οξύ από ένα άλλο ηπατικό ένζυμο, την αλδεϋδική αφυδρογονάση. Κατά την αντίδραση αυτή η δισουλφιράμη αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ακεταλδεΐδης στο αίμα προκαλώντας σε λίγα μόλις λεπτά από τη λήψη της αιθανόλης ερυθρότητα, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, πόνο στο στήθος, ναυτία, εμετό, υπόταση και σύγχυση. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταστολή του αναπνευστικού συστήματος, αρρυθμία ακόμα και θάνατος. Η αντίδραση αυτή μπορεί να παρατηρηθεί έως και 2 βδομάδες μετά από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής αν και συνήθως ο κίνδυνος είναι αυξημένος τις πρώτες 4 έως 7 μέρες. Μερικά φάρμακα που την προκαλούν είναι οι κεφαλοσπορίνες (μοξολακτάμη), τα νιτροϊμιδαζόλια (μετρονιδαζόλη), νιτροφουράνια (νιτροφουραντοΐνη), υπογλυκαιμικά σουλφοναμίδια (τολβουταμίδα) και η χλωραμφαινικόλη¹⁵.

- **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΓΚΡΕΙΠΦΡΟΥΤ**

Ο χυμός γκρέιπφρουτ έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με ορισμένα συνταγογραφούμενα φάρμακα αυξάνοντας την ανησυχία για ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων με χυμό γκρέιπφρουτ. Τα πιο συνηθισμένα φάρμακα με τα οποία αλληλεπιδρά είναι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, η κυκλοσπορίνη, η λοσαρτάνη, η σανκουιναβίρη, οι στατίνες και πολλά άλλα και η κατανάλωση χυμού οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης αυτών των φαρμάκων στον ορό από 1,5 έως 15 φορές μετά την από του στόματος χορήγηση. Ο κύριος μηχανισμός για αυτό το φαινόμενο είναι η αναστολή ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων στο λεπτό έντερο, με αποτέλεσμα τη μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου των φαρμάκων. Η επίδραση των βιοδραστικών ενώσεων των εσπεριδοειδών όπως τα λεμονοειδή και τα φλαβονοειδή στην επαγωγή της γλουταθειόνης-S τρανσφεράσης και την αναστολή της δραστηριότητας ορισμένων ενζύμων CYP είναι καλά τεκμηριωμένα. Οι

φουροκουμαρίνες (ή φουρανοκουμαρίνες) που περιέχει το γκρέιπφρουτ έχουν αποδειχθεί, ότι αναστέλλουν ισχυρά το ισοένζυμο CYP3A4 και παρεμβαίνουν στη δραστικότητα των μεμβρανικών μεταφορέων^{16,17}.

Πίνακας 2. Μερικές γνωστές αλληλεπιδράσεις χυμού γκρέιπφρουτ με φάρμακα¹⁶

Table 1: Possible interactions between grapefruit juice (GJ)* and drugs metabolized by CYP3A4				
Drug class	Drug	Possible adverse effects	Increased oral bioavailability	Management
Antiarrhythmics	Amiodarone	Arrhythmias	Yes	Avoid GJ
	Quinidine	None	No	None
Antibiotics	Clarithromycin	None	No	None
Antihistamines	Terfenadine	Arrhythmias, prolonged Q-T interval	Yes	Avoid GJ
Anxiolytics	Buspirone	Decreased psychomotor performance,	Yes	Avoid GJ
	Diazepam	increased sedation	Yes	Avoid GJ
	Midazolam	"	Yes	Avoid GJ
	Triazolam	"	Yes	Avoid GJ
Calcium-channel blockers	Amlodipine	Tachycardia, hypotension	Yes	Avoid GJ
	Felodipine	"	Yes	Avoid GJ
	Nifedipine	"	Yes	Avoid GJ
	Nimodipine	"	Yes	Avoid GJ
	Diltiazem	None	No	None
	Verapamil	None	No	None
Corticosteroids	Ethinyl estradiol	Unknown	Yes	Monitor for side effects
	Progesterone	Unknown	Possible	Monitor for side effects
	Prednisone	None	No	None
HMG-CoA reductase inhibitors	Atorvastatin	Myopathy, headache, rhabdomyolysis	Yes	Avoid GJ
	Cerivastatin	"	Possible	Monitor for side effects
	Lovastatin	"	Yes	Avoid GJ
	Pravastatin	"	Yes	Avoid GJ
	Simvastatin	"	Yes	Avoid GJ
HIV protease inhibitors	Saquinavir	Unknown	Yes†	Monitor for side effects
Immunosuppressants	Cyclosporine	Renal/hepatic dysfunction, increased immunosuppression	Yes	Avoid GJ
	Tacrolimus		Yes	Avoid GJ
Neuropsychiatrics	Carbamazepine	Drowsiness, ataxia, nausea	Yes	Avoid GJ
	Clomipramine	Drowsiness, respiratory depression	Yes	Monitor for side effects
	Phenytoin	None	No	None
Other	Carvedilol	Bradycardia, hypotension	Possible	Monitor for side effects
	Methadone	Respiratory depression, hypotension	Possible	Monitor for side effects
	Sildenafil	Headache, flushing, dyspepsia	Possible	Monitor for side effects
	Theophylline	None	No	None
	Warfarin	None	No	None

*Grapefruit juice and the whole fruit.

†Clinical significance unknown.

• ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΚΑΦΕΪΝΗΣ

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) είναι πιθανώς το πιο διαδεδομένο φάρμακο της ανθρωπότητας. Η πρόσληψη καφεΐνης αποτελεί μέρος των διατροφικών συνηθειών και σπάνια κάποιος μπορεί να την αντιληφθεί ως πιθανό κίνδυνο για την υγεία του. Ως εκ τούτου η χρήση της θεωρείται γενικά να είσαι ασφαλής. Η δημοφιλία της καφεΐνης σχετίζεται με τις διεγερτικές της ιδιότητες στο κεντρικό νευρικό σύστημα που εκδηλώνονται ως αυξημένη διάθεση, υπνωλυτικές ενέργειες, μειωμένη κόπωση και αυξημένη ικανότητα εργασίας. Οι κύριες διατροφικές πηγές καφεΐνης είναι ο καφές, το τσάι και τα αναψυκτικά. Ωστόσο, η περιεκτικότητα σε

καφεΐνη σε αυτά εξαρτάται από το είδος των κόκκων που έχουν χρησιμοποιηθεί καθώς και από τη μέθοδο παρασκευής¹⁸.

Η καφεΐνη διεγείρει την έκκριση γαστρικού οξέος. Αυτό οδηγεί σε μείωση του γαστρικού pH. Η παραγωγή περίσσειας υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι μπορεί να επηρεάσει την έκταση της απορρόφησης φαρμάκων μέσω της όξινης αποικοδόμησης του φαρμάκου, μετατροπή της φαρμακευτικής ουσίας σε αδιάλυτη μορφή και μεταβολή του ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου. Μια μικρή αλλαγή στο pH μπορεί να έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ποσότητα του φαρμάκου που περνά τη γαστρική διέλευση. Εκτός από την όξινη φύση του, ο καφές επίσης διεγείρει την υπερέκκριση υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Ως αποτέλεσμα, αυτό το εξαιρετικά όξινο περιεχόμενο στο στομάχι μεταφέρεται εύκολα στο λεπτό έντερο πιο γρήγορα από ό, τι κανονικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του pH του εντερικού περιβάλλοντος, κάτι που επηρεάζει την απορρόφηση πολλών βασικών φαρμάκων. Για παράδειγμα η πτώση μιας μονάδας στο pH μπορεί να μειώσει την ποσότητα της ενεργούς μιδαζολάμης κατά 75% με την κατανάλωση 2 με τρία φλιτζάνια καφέ. Η καφεΐνη επίσης επιταχύνει την απορρόφηση της λεβοντόπα. Ένας πιθανός μηχανισμός για τη μείωση του T_{max} θα μπορούσε να οφείλεται σε μειωμένο γαστρικό pH το οποίο με τη σειρά του μπορεί να ενισχύσει τη γαστρική κένωση και να οδηγήσει σε ταχύτερη απορρόφηση της. Επιπλέον Το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της καφεΐνης είναι ένα ένζυμο του P450 και πιο συγκεκριμένα το CYP1A2. Αυτό το ένζυμο έχει επίσης βασικό ρόλο στο μεταβολισμό αρκετών κλινικά σημαντικών φαρμάκων. Όταν η καφεΐνη και τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 συγχορηγούνται μπορεί να υπάρξει αλληλεπίδραση. Αυτό συμβαίνει γιατί η διαθεσιμότητα των ενζύμων για το μεταβολισμό των φαρμάκων μειώνεται καθώς αυτά είναι κατεληγμένα από τα μόρια της καφεΐνης. Με άλλα λόγια η καφεΐνη και τα φάρμακα δρουν ως μεταβολικός αναστολέας ο ένας στον άλλο που τελικά έχει ως συνέπεια το μειωμένο ρυθμό εξάλειψης των φαρμάκων. Σε αυτά τα φάρμακα ανήκουν αντικαταθληπτικά (αμιτρυπτίνη, κλομιπραμίνη και φλουβοξαμίνη), αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη και κλοζαπίνη), αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) αναστολείς χολινεστεράσης(τακρίνη), τοπικά αναισθητικά (ροπιβακαΐνη), κινολόνες (πεφλοξασίνη) και η μεθοτρεξάτη¹⁹.

• ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΛΕΒΟΝΤΟΠΑ – ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Η λεβοντόπα είναι ένα από τα φάρμακα που λαμβάνουν ασθενείς με νόσο Parkinson. Η θεραπεία του Πάρκινσον αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων όπως ο τρόμος. Η λεβοντόπα είναι σήμερα το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην πάθηση αυτή. Η λεβοντόπα μετατρέπεται σε ντοπαμίνη από το ένζυμο αποκαρβοξυλάση αρωματικών L-αμινοξέων²⁰.

Η απορρόφηση της λεβοντόπα μπορεί να επηρεαστεί από την πρόσληψη γευμάτων πλούσιων σε πρωτεΐνη. Όπως είναι γνωστό η είσοδος της λεβοντόπα στην κυκλοφορία του αίματος ελέγχεται από μια ενεργή διαδικασία πρόσληψης μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων. Ορισμένες αναφορές σε κάποιους ασθενείς φάνηκαν να συσχετίζουν τον ανταγωνισμό των αμινοξέων που προέρχονταν από την τροφή για την πρόσληψη της λεβοντόπα με εμφάνιση κινητικών διαταραχών. Φάνηκε λοιπόν να ανταγωνίζονται το φάρμακο στην εντερική απορρόφηση και στη μεταφορά κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ωστόσο η περισσότερη κλινική εμπειρία έχει δείξει, πως η μειωμένη απορρόφηση λεβοντόπα σπάνια σχετίζεται με το πρωτεϊνικό περιεχόμενο της δίαιτας. Είναι δυνατό να πειραματιστεί κάποιος ασθενής κατά πόσο συμβαίνει αυτό στον οργανισμό του καταναλώνοντας διαφορετικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη μεσημεριανά γεύματα και εξετάζοντας το πόσο καλά ελέγχονται τα παρκινσονικά συμπτώματα²¹.

Εάν η υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης παρεμβαίνει στο αντιπαρκινσονικό αποτέλεσμα, τότε μπορεί να γίνουν διατροφικές αλλαγές από Διαιτολόγο για να βελτιωθεί έτσι η ανταπόκριση στη λεβοντόπα. Ως μέτρα αντιμετώπισης προτείνονται η μείωση της πρωτεΐνης σε λιγότερο από 0,8g ανά κιλό επιθυμητού σωματικού βάρους ή ανακατανομή της πρωτεΐνης μέσα στη μέρα. Αυτό σημαίνει μείωση της πρωτεΐνης στο πρωινό και στο μεσημεριανό και μετατόπισή της στο βραδινό γεύμα (7-10 γραμμάρια μέσα στη μέρα) ή κατανομή της πρωτεΐνης σε 6 γεύματα τη μέρα. Γενικά προτείνεται σε κάθε

περίπτωση η λήψη του φαρμάκου 45 λεπτά προ γεύματος με σνακ υδατανθράκων ²².

• ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗΣ – ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Η βαρφαρίνη έχει αντιπηκτική δράση. Το φάρμακο αναστέλλει ανταγωνιστικά την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K1, ένα ένζυμο το οποίο είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση της βιταμίνης K που υπάρχει στο σώμα . Μέσω του μηχανισμού αυτού η βαρφαρίνη μπορεί να μειώσει τα αποθέματα της βιταμίνης K στον οργανισμό και συνεπώς να μειώσει τη σύνθεση παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη αυτή και οι οποίοι είναι οι παράγοντες II, VII, IX και X καθώς και οι ρυθμιστικοί παράγοντες πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S²³.

Τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλεια της (κυρίως ο κίνδυνος αιμορραγίας) μπορούν να μελετηθούν μέσα από εξετάσεις αίματος του ασθενή , στις οποίες υπολογίζεται η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR) και ο χρόνος πήξης προθρομβίνης. Απαιτείται συχνά παρακολούθηση της INR και προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης που εξαρτάται από παράγοντες όπως η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων, η διατροφή, η κατανάλωση αλκοόλ κάποια οξεία ασθένεια και ηπατική νόσο²⁴.

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί με τους οποίους η βαρφαρίνη αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα. Η απορρόφηση της βαρφαρίνης μπορεί να παρεμποδίζεται από φάρμακα που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα της όπως η χολεστυραμίνη και η σουκραλφάτη. Λόγω της υψηλής πρόσδεσης της σε πρωτεΐνες, η βαρφαρίνη αλληλεπιδρά επίσης με φάρμακα που συνδέονται πολύ με πρωτεΐνες (π.χ. σουλφασαλαζίνη). Η βαρφαρίνη αναστέλλεται από φάρμακα που επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (π.χ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη) και ενισχύεται από φάρμακα που αναστέλλουν τα ένζυμα του ήπατος CYP (π.χ. μετρονιδαζόλη, σιμετιδίνη). Επειδή το CYP 2C9 είναι το πιο σημαντικό ισοένζυμο στον μεταβολισμό της S-βαρφαρίνης, ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς αυτού

του ενζύμου έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές επιδράσεις στη βαρφαρίνη. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβαίνουν με φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση τους, προκαλώντας αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη). Η βαρφαρίνη αλληλεπιδρά επίσης με πολλά τρόφιμα, βιταμίνες και συμπληρώματα βοτάνων μέσω μερικών από αυτούς τους ίδιους μηχανισμούς²⁵.

Είναι πιθανό να υπάρξει αλληλεπίδραση με το γκρέιπφρουτ καθώς τα συστατικά του γκρέιπφρουτ και του χυμού γκρέιπφρουτ, κυρίως των φουρανοκουμαρινών, αναστέλλουν τη δράση του CYP3A4. Ωστόσο μόνο σε μερικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αυξημένα PT-INR και / ή δευτερεύοντα αιματώματα. Επιπλέον η κατανάλωση πράσινου τσαγιού σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να μειώσουν σημαντικά το INR, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκου και τσαγιού. Παρόλα αυτά η μέτρια κατανάλωση δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την αντιπηκτική θεραπεία. Επιπρόσθετα η σόγια, (η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία συμπτωμάτων εμμηνόπαυσης, οστεοπόρωσης και υπερλιπιδαιμίας), έχει δειχθεί *in vitro* εκχυλίσματα της να αναστέλλουν τα CYP3A4 και CYP2C9 και επίσης μπορεί να επηρεάζουν την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης επειδή περιέχουν σημαντικές ποσότητες βιταμίνης Κ. Τέλος το μάνγκο περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις ρετινόλης, η οποία είναι γνωστός αναστολέας του CYP2C19. Αυξήσεις στο PT-INR που προκύπτουν από την κατανάλωση ακόμη και μικρών ποσοτήτων μάνγκο ενώ λαμβάνεται θεραπεία με βαρφαρίνη μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές και οι ασθενείς και οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν αυτήν την πιθανή αλληλεπίδραση. Αυξήσεις στο INR έχουν προκύψει και κατά τη λήψη χυμού κρανμπερ²⁵.

Σε κάθε περίπτωση σύμφωνα με μελέτες μια από τις πιο σημαντικές συμβουλές για τους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι να διατηρήσουν τη συνηθισμένη τους διαίτα, καθώς οι αλληλεπιδράσεις της βαρφαρίνης με τα τρόφιμα γενικά δεν έχουν κλινικές επιπτώσεις όταν οι ασθενείς ακολουθούν μια σταθερή διαίτα και από αυτήν προσλαμβάνουν το RDA για τη βιταμίνη Κ. Οι

παλιές συστάσεις για δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ πρέπει να θεωρούνται ξεπερασμένες²⁶.

• **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟΞΕΙΔΑΣΗΣ - ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

Οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης είναι μια ξεχωριστή κατηγορία από άλλα αντικαταθλιπτικά και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαφορετικών μορφών κατάθλιψης καθώς και άλλων διαταραχών του νευρικού συστήματος, όπως διαταραχή πανικού, κοινωνική φοβία και κατάθλιψη με άτυπα χαρακτηριστικά. Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) είναι υπεύθυνοι για τον αποκλεισμό του ενζύμου της μονοαμινοξειδάσης. Το ένζυμο μονοαμινοξειδάση διασπά διάφορους τύπους νευροδιαβιβαστών από τον εγκέφαλο, τη νορεπινεφρίνη, τη σεροτονίνη, την ντοπαμίνη, καθώς και την τυραμίνη. Οι ΜΑΟΙ αναστέλλουν έτσι τη διάσπαση αυτών των νευροδιαβιβαστών, αυξάνοντας τα επίπεδα τους και επιτρέποντας τη φυσιολογική νευροδιαβίβαση. Υπάρχουν δύο τύποι μονοαμινοξειδάσης, Α και Β. Η Α διανέμεται κυρίως στον πλακούντα, στο έντερο και στο ήπαρ, αλλά η Β υπάρχει στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και στα αιμοπετάλια. Η σεροτονίνη και η νοραδρεναλίνη είναι υποστρώματα της Α, αλλά η φαινυλαιθυλαμίνη, η μεθυλισταμίνη και η τρυπταμίνη είναι υποστρώματα της Β. Η ντοπαμίνη και η τυραμίνη μεταβολίζονται τόσο από την Α όσο και από τη Β²⁷.

Οι αναφορές αλληλεπιδράσεων τροφίμων με ΜΑΟΙ που δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1960 οδήγησαν στην ανάπτυξη αυστηρών διατροφικών περιορισμών. Η κατανάλωση πολλών τροφίμων, κυρίως τυριού, από ασθενείς με ΜΑΟΙ συσχετίστηκε με δυνητικά θανατηφόρες υπερτασικές κρίσεις. Το κλινικό σύνδρομο που σχετίζεται με την υπερτασική κρίση έχει περιγραφεί ως ξαφνική έναρξη σοβαρού, παλλόμενου πονοκέφαλου, αίσθημα παλμών, διάρροια, δύσκαμπτος λαιμός και ναυτία. Η κρίση μπορεί να κορυφωθεί με εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτές οι δυνητικά θανατηφόρες υπερτασικές κρίσεις στα ΜΑΟΙ τελικά αποδείχθηκε ότι συνδέονται με μια συγκεκριμένη αλληλεπίδραση με την τυραμίνη²⁸.

Η τυραμίνη είναι μια φυσική αμίνη που απελευθερώνει νορεπινεφρίνη από συμπαθητικά νευρικά άκρα. Η διατροφική τυραμίνη απαμινώνεται από τη γαστρεντερική MAO-A. Παρουσία αναστολέων MAO, η διατροφική τυραμίνη διαφεύγει της MAO-A και απορροφάται γρήγορα στην κυκλοφορία και μπορεί να προκληθεί υπερτασική κρίση. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα πρέπει επομένως να αποφεύγουν τρόφιμα που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις τυραμίνης. Τέτοιες τροφές είναι παλαιωμένα τρόφιμα όπως τυριά, κόκκινα κρασιά και τουρσί, καθώς και μπανάνες και σοκολάτα²⁹. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται τρόφιμα που επιτρέπεται αλλά και τρόφιμα που πρέπει να αποφεύγεται να καταναλώνονται κατά τη λήψη αυτής της κατηγορίας των φαρμάκων.

Πίνακας 3. Επιτρεπόμενα και απαγορευμένα τρόφιμα κατά τη λήψη MAOI²⁸

Table 1. Foods to Avoid and Selected Foods Allowed With MAOI Administration^{a,b}		
Food Category	Avoid	Allowed
Meat, poultry, and fish ^c	Spoiled or improperly stored meat, poultry, fish, or animal livers (eg, foods that have undergone changes in coloration, odor, or become moldy) Air dried, aged, and fermented meat (eg, cacciatore, hard salami, pepperoni, mortadella) Pickled herring	Fresh meat, poultry, and fish, including fresh processed meats (eg, lunch meats, cooked ham, hot dogs, breakfast sausage) Properly stored smoked fish Fresh gravy Chicken or beef bouillon
Dairy ^b	Aged cheeses (eg, cheese with fermentation holes, strong smells, or salty or biting taste)	Processed cheeses, mozzarella, ricotta cheese, cottage cheese, cream cheese, and commercial chain pizza with low-tyramine cheese Fresh milk Sour cream Yogurt Ice cream
Fruit	Banana peels	Banana pulp and all other fresh, properly stored fruits
Vegetables	Broad bean pods (eg, fava bean pods)	Avocado and all other fresh, properly stored vegetables
Soy	Soy products (eg, soy sauce and tofu)	Soy milk
Beverages	Tap beer and nonpasteurized beer, including nonalcoholic beer	Bottled and canned beers ^{d,e} Wines ^{d,e}
Other	Concentrated yeast extract (eg, Marmite) Sauerkraut Excessive caffeine Excessive chocolate Over-the-counter supplements containing tyramine	Brewer's yeast Baker's yeast Other yeast extracts Monosodium glutamate Moderate amounts of caffeine Moderate amounts of chocolate

^aBased on the transdermal selegiline¹² and phenelzine¹³ package inserts and Gardner et al.¹⁰

^bDietary modifications are not needed with low doses of transdermal selegiline or low oral doses of MAO-B inhibitors.

^cAll meat, poultry, fish, and cheese and dairy products should be stored in a refrigerator and eaten before they spoil.

^dAs with all antidepressants, concomitant consumption of alcohol is not recommended.

^eMore than two 12-oz beers or two 4-oz glasses of wine are not recommended in one sitting.

Abbreviations: MAO = monoamine oxidase; MAOI = MAO inhibitor.

- ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ – ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

Το γάλα και γενικότερα τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχει φανεί να αλληλεπιδρούν με κάποια φάρμακα. Η πιο γνωστή αλληλεπίδραση τους

συμβαίνει με μια κατηγορία αντιβιοτικών , τις τετρακυκλίνες. Πιο συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων αυτών στον οργανισμό. Ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι ο ακόλουθος. Οι τετρακυκλίνες (πχ δοξυκυκλίνη) δεσμεύει ασβέστιο και σίδηρο σχηματίζοντας αδιάλυτα χηλικά άλατα , τα οποία μειώνουν την απορρόφηση και άρα και τη βιοδιαθεσιμότητά της. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και μικρές ποσότητες γάλακτος και συνεπώς μικρές ποσότητες ασβεστίου είναι ικανές να επηρεάσουν σημαντικά την απορρόφηση³⁰.

Ακόμα μια άλλη κατηγορία αντιβιοτικών, οι φθοροκινολόνες αλληλεπιδρούν με προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή ιόντα και με τα γαλακτοκομικά προϊόντα ειδικά με το γάλα. Και σε αυτήν την περίπτωση ο μηχανισμός είναι παρόμοιος με σχηματισμό αδιάλυτων συμπλόκων με ιόντα μετάλλου, κάτι που μειώνει και εδώ τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου³⁰.

Για το λόγο αυτό και σύμφωνα με τις δημόσιες εκθέσεις αξιολόγησης φαρμάκων των δυο αυτών κατηγοριών αντιβιοτικών τα συγκεκριμένα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται 1-2 ώρες πριν τη λήψη τροφίμων ή συμπληρωμάτων που περιέχουν πολυσθενή ιόντα και μέταλλα ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά από αυτά³¹.

1.7 ΜΕΡΙΚΕΣ ΓΝΩΣΤΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ – ΔΡΟΓΩΝ (ως συστατικά συμπληρωμάτων διατροφής)

• ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ST. JOHN'S WORT

Το *Hypericum perforatum* (πιο γνωστό ως St John's Wort) είναι ένα ποώδες αιωνόβιο φυτό που βρίσκεται συνήθως στην Ασία και στην Ευρώπη. Είναι ένα δημοφιλές φυτικό φάρμακο που συνιστάται από επαγγελματίες για τη θεραπεία της κατάθλιψης συμπληρωματικά ή ως μονοθεραπεία³².

Δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους αναφέρουν διάφορες αλληλεπιδράσεις του St John's Wort με μια σειρά φαρμάκων. Το βότανο αυτό είναι ισχυρός επαγωγέας του ισοενζύμου CYP3A4 . Επειδή το CYP3A4 εμπλέκεται στον μεταβολισμό άνω του 50% όλων των θεραπευτικών φαρμάκων μπορεί συνεπώς να επηρεαστεί με αυτόν τον τρόπο ο μεταβολισμός αρκετών φαρμάκων όταν προσλαμβάνονται από τον οργανισμό.

Ακόμα είναι επαγωγέας της γλυκοπρωτεΐνης P . Η PgP είναι μια γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος 170-kDa που κωδικοποιείται από το ανθρώπινο γονίδιο MDR1. Εκφράζεται σε έναν αριθμό φυσιολογικών ιστών και βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στις κορυφές των επιθηλιακών κυττάρων στο συκώτι (χολικά κανάλια) στους νεφρούς (εγγύς σωληνάρια), πάγκρεας (παγκρεατικό πόρο), λεπτό έντερο, στο κόλον και στα επινεφρίδια. Η PgP εμπλέκεται στην απορρόφηση και στην αποβολή φαρμάκων από διάφορα όργανα όπως το έντερο, το ήπαρ, τα νεφρά και ο εγκέφαλος. Ως εκ τούτου και σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να επηρεαστεί η φαρμακοκινητική διάφορων ουσιών³³.

Η κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων με το St John's Wort εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων που σχετίζονται με τα συγχωρηγούμενα φάρμακα (δόση, δοσολογία, οδός χορήγησης, φαρμακοκινητικό και θεραπευτικό εύρος), το βότανο (δόση, δοσολογία και οδός χορήγησης) και τους ασθενείς (γενετικός πολυμορφισμός, ηλικία, φύλο και παθολογικές καταστάσεις). Γενικά ο διπλάσια ή και παραπάνω συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσμενείς επιδράσεις³³. Μερικές γνωστές αλληλεπιδράσεις φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4. Γνωστές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων- St Joins's Wort³⁴

Reported Pharmacokinetic Interactions		
<i>Drug Category</i>	<i>Drug(s)</i>	<i>Possible Mechanism of Interaction</i>
Cystostatic drugs	Imatinib, Irinotecan	CYP3A4 induction
HIV drugs	Indinavir, Nevirapine	CYP3A4 and MDR1 induction
Immunosuppressants	Cyclosporine, Tacrolimus	CYP3A4 and MDR1 induction
Anticoagulants	Warfarin, Phenprocoumon	CYP2C9 induction
Cardiovascular drugs	Digoxin	MDR1 efflux activity induced
Opiates	Methadone	CYP3A4 induction
Oral contraceptives	Ethinylestradiol (EE) / Desogestrel, EE/Norethisterone, Levonorgestrel, Norethisterone*	CYP3A4 induction
Antiepileptic drugs	Carbamazepine*	CYP3A4 induction
Anti-asthma drugs	Theophylline *	CYP1A2 induction
HMG-CoA reductase inhibitors	Simvastatin, Atorvastatin*	Intestinal CYP3A4 induction

• ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - GINGKO BILOBA

Τα εκχυλίσματα αυτού του φυτού έχουν χρησιμοποιηθεί για συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας εγκεφαλικής αγγειακής ανεπάρκειας (σύνδρομο άνοιας στην πρωτογενή εκφυλιστική άνοια, αγγειακή άνοια, μικτή μορφή) που εκδηλώνονται με συμπτώματα όπως έλλειμμα μνήμης, διαταραχή της συγκέντρωσης, καταθλιπτική συναισθηματική κατάσταση, ζάλη, εμβοές και πονοκέφαλο. Χρησιμοποιείται επίσης σε άτομα με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο όπως διαλείπουσα χολότητα, ακροκυάνωση και νόσο Raynaud για μείωση του πόνου κατά το περπάτημα. Τέλος χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιλίγγου αγγειακής και μη κινητικής προέλευσης³⁵.

Η πρόσληψη Ginkgo biloba είτε ως φάρμακο είτε ως συμπλήρωμα έχει οδηγήσει σε έξι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτές είναι τέσσερις αλληλεπιδράσεις με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, μια με ανττικό φάρμακο και μια με αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η δρόγη φαίνεται να αλληλεπιδρά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, που έχουν αντιπηκτική δράση όπως ακριβώς συμβαίνει και κατά τη συγχορήγηση του S't Johns Wort με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Οι δραστικές ουσίες του Ginkgo biloba είναι φλαβονοειδή και τερπενοειδή, εκ των οποίων το Ginkgolide B

φαίνεται να αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Εκχυλίσματα *Ginkgo biloba* φαίνεται επίσης να αναστέλλουν την P glycoprotein και διάφορα ένζυμα του πολυενζυμικού συστήματος P450, συμπεριλαμβανομένων των CYP2C9 και CYP3A4 τα οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί εμπλέκονται στο μεταβολισμό πολλών φαρμάκων. Έτσι, το συμπλήρωμα *Ginkgo biloba* θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η αλληλεπίδραση με έναν μη-νουκλεοσιδικό αναστολέα αντίστροφης μεταγραφάσης, δηλαδή έναν αντι-ιικό παράγοντα που μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4 θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί από τα ανασταλτικά αποτελέσματα του *Ginkgo biloba* στο CYP3A4. Το νευροτοξικό συστατικό της δρόγης, η ginkgotoxin πιστεύεται ότι προκαλεί την αλληλεπίδραση με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Αυτή η τοξίνη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα GABA, αν και ο μεταβολισμός των φαρμάκων μέσω του CYP3A4 θα μπορούσε επίσης να ανασταλεί από το *Ginkgo biloba*³⁶.

Κεφάλαιο 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής μελέτης είναι να καταγράψει τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και δρογών. Πιο συγκεκριμένα τα φάρμακα που θα εξεταστούν θα είναι εκείνα που έλαβαν έγκριση από τον ΕΟΦ το τρίτο και τέταρτο τρίμηνο του 2019 και οι δρόγες από τα πιο δημοφιλή προϊόντα που κυκλοφόρησαν το 2019. Η δημοφιλία τους είναι σύμφωνα με στοιχεία της IQVIA HELLAS.

Κεφάλαιο 3. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΡΟΓΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΤΑΣΗ

3.1 ΦΑΡΜΑΚΑ 3^{ΟΥ} ΚΑΙ 4^{ΟΥ} ΤΡΙΜΗΝΟΥ 2019

MIGALASTAT

Ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 16 ετών και άνω με επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου Fabry (ανεπάρκεια α-γαλακτοσιδάσης Α) με μετάλλαξη επιδεκτική θεραπείας Από στόματος χρήση. Η έκθεση του φαρμάκου μειώνεται κατά περίπου 40% με την ταυτόχρονη λήψη τροφής και για το λόγο αυτό δε θα πρέπει να καταναλώνεται γεύμα τουλάχιστον 2 ώρες πριν και 2 ώρες μετά τη λήψη του ώστε να υπάρξει τουλάχιστον 4 ώρες νηστεία. Διαυγή υγρά, συμπεριλαμβανομένων και αναψυκτικών, μπορούν να καταναλωθούν στη διάρκεια αυτή. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με το φάρμακο αυτό³⁷.

RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

Χρησιμοποιείται για την προφύλαξη και την αντιμετώπιση αιμορραγίας σε ασθενείς 12 χρονών και άνω με αιμορροφιλία τύπου Α (έλλειψη παράγοντα VIII). Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με το φάρμακο αυτό³⁸.

FORMOTEROL FUMARATE DIHYDRATE: BECLOMETASONE DIPROPIONATE

Ενδείκνυται για την τακτική αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β2-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης) από ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και με την κατ' επίσκληση χρήση εισπνεόμενων β2-αγωνιστών ταχείας έναρξης δράσης ή από ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β2-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης μαζί. Ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς. Επίσης προορίζεται για συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με βαριά ΧΑΠ (FEV1 < 50% της

αναμενόμενης φυσιολογικής) και με ιστορικό επαναλαμβανόμενων παροξύνσεων, οι οποίες έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά την τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης. Δεν υπάρχει κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με κάποια δρόγη ή τρόφιμο³⁹.

BARICITINIB

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Θα πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση⁴⁰.

CARIPRAZINE

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ασθενείς. Η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται. Η συγχορήγηση καριπραζίνης με υπερικό βαλσαμόχορτο/*Hypericum perforatum* και άλλους ισχυρούς ή μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4 ενδεχομένως να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της έκθεσης στην ολική καριπραζίνη, και για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχορήγηση καριπραζίνης με ισχυρούς ή μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4), Λαμβάνοντας υπόψη τις κύριες επιδράσεις της καριπραζίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το *Reagila* θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με οινόπνευμα⁴¹.

EZETIMIBE:SIMVASTATIN

Ενδείκνυται για τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο και με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, που είτε έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με στατίνη είτε όχι. Επιπλέον ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για χρήση σε ασθενείς με:

πρωτοπαθή (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία όπου κρίνεται κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού:

α) σε ασθενείς που δεν ελέγχονται καταλλήλως με στατίνη ως μονοθεραπεία

β) σε ασθενείς που έλαβαν ήδη θεραπεία με μία στατίνη και με εξετιμίμπη.

Τέλος ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα για ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ και αυτού του σκευάσματος πρέπει να αποφεύγονται και συνιστάται προσοχή στη χορήγησή του σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνευματωδών⁴².

NALOXONE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

Προορίζεται για άμεση χορήγηση ως θεραπεία έκτακτης ανάγκης για γνωστά ή ύποπτα περιστατικά υπερδοσολογίας οπιοειδών όπως εκδηλώνεται με καταστολή του αναπνευστικού ή / και του κεντρικού νευρικού συστήματος και σε μη ιατρικά κέντρα αλλά και σε μονάδες υγειονομικής περίθαλψης. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁴³.

NALBUPHINE HYDROCHLORIDE

Πρόκειται για ένα συνθετικό οπιοειδές φαινανθρενίου με δράσεις αγωνιστή και ανταγωνιστή οπιοειδών, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου και παρέχει προεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία και καταστολή. Η υδροχλωρική ναλβουφίνη συνδέεται με τους υποδοχείς κάπα, μ-και

δέλτα, αλλά όχι με τους υποδοχείς σίγμα. Αυτό το οπιοειδές ασκεί τις αναλγητικές του δράσεις κυρίως ως αγωνιστής του υποδοχέα κάπα και ως μερικός αγωνιστής του υποδοχέα μ^{44} .

Η συγχορήγησή της με αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, βαθιά καταστολή, κώμα και θάνατο⁴⁵.

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

Ενδείκνυται για θεραπεία συνδυασμού με δαουνορουβικίνη (daunorubicin, DNR) και κυταραβίνη (cytarabine, AraC) για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 15 ετών και άνω, μη προθεραπευμένων, με de novo θετική για το CD33, οξεία μυελογενή λευχαιμία εξαιρουμένης της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για αλληλεπιδράσεις⁴⁶.

TRAVOPROST:TIMOLOL MALEATE

Ενδείκνυται σε ενήλικες για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με ανοιχτό γωνιακό γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στους τοπικούς βήτα αποκλειστές ή ανάλογα της προσταγλανδίνης. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁴⁷.

DUPILUMAB

Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Επίσης ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω ως πρόσθετη θεραπεία συντήρησης για το σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα κλάσματος εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με υψηλής δόσης εισπνεόμενα

κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για θεραπεία συντήρησης. Ακόμα ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με ενδορρινικά κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες (CRSwNP) στους οποίους η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή και/ή χειρουργική επέμβαση δεν παρέχει επαρκή έλεγχο της νόσου. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁴⁸.

SARILUMAB

Η σαριλουμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα. Μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποια αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁴⁹.

DOLUTEGRAVIR:RILPIVIRINE

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες που είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα / mL) σε ένα σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα για τουλάχιστον έξι μήνες χωρίς ιστορικό ιολογικής ανεπάρκειας και καμία γνωστή ή υποψία αντίσταση σε οποιοδήποτε μη νουκλεοζίτη αναστολέα αντίστροφης μεταγραφάσης ή αναστολέα ιντεγκράσης. Πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το γεύμα. Συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή πολυβιταμίνες πρέπει να συγχρηγοούνται ταυτόχρονα με το φάρμακο μαζί με γεύμα. Εάν τα συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες δεν μπορούν να ληφθούν ταυτόχρονα με το φάρμακο, αυτά συνιστάται να χορηγηθούν 6 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη του⁵⁰.

DEXTROSE(GLUCOSE) MONOHYDRATE:SODIUM CHLORIDE

Η δεξτρόζη 0,9%, ενδείκνυται ως:

α) θεραπεία ισότονης εξωκυτταρικής αφυδάτωσης

β) θεραπεία έλλειψης νατρίου

γ) φορέας ή διαλύτης συμβατών φαρμακευτικών προϊόντων για παρεντερική χορήγηση.

Συνιστάται προσοχή για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λίθιο. Η νεφρική κάθαρση του νατρίου και του λιθίου μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Sodium Chloride 0,9%. Η χορήγηση του Sodium Chloride 0,9% μπορεί να προκαλέσει μειωμένα επίπεδα λιθίου⁵¹.

AMLODIPINE BESYLATE:VALSARTAN

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης – βαλσαρτάνης ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης ή βαλσαρτάνης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μεμονωμένα για το κάθε συστατικό του σκευάσματος:

Δε συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Επίσης θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ St. John's wort (Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο)]⁵².

VALSARTAN:AMLODIPINE BESYLATE

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μεμονωμένα για το κάθε συστατικό του σκευάσματος⁵³:

PIPERACILLIN SODIUM:TAZOBACTAM SODIUM

Ο συνδυασμός των δυο ουσιών ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά άνω των 2 ετών:

Ενήλικες και έφηβους με

A) Σοβαρή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας που σχετίζεται με νοσοκομείο και αναπνευστήρα

-B) Σύνθετες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)

Γ) Σύνθετες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Δ) Σύνθετες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών (συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού)

Θεραπεία ασθενών με βακτηριαιμία που εμφανίζεται σε συνδυασμό με ή υπάρχει υποψία ότι σχετίζεται με οποιαδήποτε από τις λοιμώξεις που αναφέρονται παραπάνω. Ο συνδυασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για την αντιμετώπιση ουδετεροπενικών ασθενών αλλά και παιδιών με πυρετό που υπάρχει υποψία ότι οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁵⁴.

TENOFOVIR ALAFENAMIDE:EMTRICITABINE:BICTEGRAVIR

Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων που έχουν προσβληθεί από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (HIV-1) χωρίς παρούσα ή προηγούμενη ένδειξη αντοχής του ιού στην κατηγορία αναστολέων της ιντεγκράσης (emtricitabine ή tenofovir).

Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό. Επίσης πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Δεν πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με συμπληρώματα που περιέχουν μαγνήσιο και / ή αλουμίνιο λόγω του αναμενόμενης μειωμένης έκθεσης της βικτεγκραβίρης. Η συγχορήγηση με το St. John's wort αντενδείκνυται λόγω της επίδρασης του St. John's wort στο συστατικό bictegravir που περιέχει το σκεύασμα⁵⁵.

ERTUGLIFLOZIN:METFORMIN HYDROCHLORIDE

Ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης μόνο
- σε ασθενείς υπό τις μέγιστες ανεκτές για αυτούς δόσεις μετφορμίνης, επιπροσθέτως σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή του διαβήτη
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με τον συνδυασμό ερτουγλιφλοζίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

Θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δύο φορές ημερησίως με συνοδεία γευμάτων,

ώστε να μειωθούν οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετφορμίνη. Δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο.

Μεμονωμένα η μετφορμίνη δε συνίσταται με ταυτόχρονη λήψη οينوπνευματωδών⁵⁶.

ERTUGLIFLOZIN

Ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

A) ως μονοθεραπεία σε ασθενείς για τους οποίους η χρήση μετφορμίνης θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων.

B) επιπροσθέτως σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αγωγή του διαβήτη.

Θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως το πρωί, με ή χωρίς τροφή. Δεν υπάρχει κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁵⁷.

SITAGLIPTIN:ERTUGLIFLOZIN

Ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως συμπλήρωμα στη δίαιτα και στην άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

A) όταν η μετφορμίνη και / ή μια σουλφονουλουρία και ένα από τα μονοσυστατικά του φαρμάκου δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

B) σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με το συνδυασμό ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης ως ξεχωριστά δισκία.

Δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁵⁸.

ERLOTINIB HYDROCHLORIDE

Ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR. Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης εναλλαγής (switch maintenance) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Επιπλέον ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. Σε ασθενείς με όγκους χωρίς ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, το σκεύασμα ενδείκνυται όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές δεν θεωρούνται κατάλληλες. Το φάρμακο αυτό σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος

Στο ΜΜΚΠ συνιστάται η λήψη 150mg τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη φαγητού, ενώ σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος συνιστάται η λήψη 100mg με τον ίδιο τρόπο σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη.

Το κάπνισμα μειώνει την έκθεση στην ερλοτινίνη κατά 50-60%. Μειωμένη έκθεση μπορεί να προκύψει και με άλλους επαγωγείς CYP3A4 π.χ. St. John's Wort⁵⁹.

ERENUMAB

Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα.

Δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁶⁰.

SEMAGLUTIDE

Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχεται επαρκώς για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση:

- ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη εξαιτίας δυσανεξίας ή

αντενδείξεων

- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη.

Μετά τη χορήγηση σεμαγλουτίδης οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν 30 λεπτά προτού λάβουν άλλα από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα⁶¹.

ALECTINIB

Η αλεκτινίμπη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της ALK και RET τυροσινικής κινάσης. Σε προκλινικές μελέτες, η αναστολή της δράσης της ALK τυροσινικής κινάσης οδήγησε στον αποκλεισμό των καθοδικών μονοπατιών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των STAT 3 και PI3K/AKT και στην επαγωγή θανάτου των καρκινικών κυττάρων.

Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς επαγωγείς CYP3A συμπεριλαμβανομένου του βοτάνου St. John (Hypericum perforatum). Συνιστάται επίσης κατάλληλη παρακολούθηση για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς CYP3A συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων του γκρέιπφρουτ ή των πορτοκαλιών Σεβίλλης⁶².

MELPHALAN

Ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του καρκίνου των ωοθηκών . Σε υψηλή ενδοφλέβια δοσολογία ενδείκνυται με ή χωρίς μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, για τη θεραπεία πολλαπλού μυελώματος και νευροβλαστώματος της παιδικής ηλικίας. Το σκεύασμα που χορηγείται με τοπική αρτηριακή έγχυση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του εντοπισμένου κακοήθους μελανώματος των άκρων και του εντοπισμένου σαρκώματος του μαλακού ιστού των άκρων. Στις παραπάνω ενδείξεις το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα. Δεν υπάρχει μέχρι τώρα κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με δρόγη ή τρόφιμο⁶³.

3.2ΔΡΟΓΕΣ

Πράσινο τσάι

Χημική Σύσταση

Το πράσινο τσάι προέρχεται από τα φύλλα του φυτού *Camellia sinensis* L, το οποίο ανήκει στην οικογένεια Theaceae. Το πράσινο τσάι είναι ένα μη οξειδωμένο τσάι και ως εκ τούτου περιέχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε κατεχίνη από το μαύρο τσάι. Για την παραγωγή πράσινου τσαγιού τα φρεσκοκομμένα φύλλα σταθεροποιούνται με ξηρή θέρμανση ή στον ατμό για να απενεργοποιήσουν τα ένζυμα οξειδάσες πολυφαινόλης και στη συνέχεια ξηραίνονται γρήγορα, διατηρώντας έτσι μεγάλο μέρος της περιεκτικότητας σε πολυφαινόλη⁶⁴.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Η πλειονότητα των υποτιθέμενων θεραπευτικών οφελών του πράσινου τσαγιού αποδίδεται στις κατεχίνες, μια κατηγορία φλαβονοειδών που ασκούν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Η κύρια κατεχίνη που υπάρχει στο πράσινο τσάι είναι το

EGCG, το οποίο αντιπροσωπεύει έως και το 50% της συνολικής περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες και διαθέτει το υψηλότερο αντιοξειδωτικό δυναμικό από οποιαδήποτε κατεχίνη τσαγιού που έχει αξιολογηθεί. Άλλες κατεχίνες που βρίσκονται στο πράσινο τσάι σε μικρότερη αφθονία περιλαμβάνουν ECG, EGC και EC. Η υψηλή περιεκτικότητα σε κατεχίνη φαίνεται να υποστηρίζει τις σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες του πράσινου τσαγιού και τους προτεινόμενους προστατευτικούς ρόλους του σε μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Το πράσινο τσάι έχει αναφερθεί ότι παράγει ορισμένα θετικά οφέλη για την υγεία, όπως προστασία από κάποια είδη καρκίνου, μείωση βάρους και βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο⁶⁵.

Σε μια μετά- ανάλυση που περιλαμβάνει 16 μελέτες παρατήρησης τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η υψηλή κατανάλωση πράσινου τσαγιού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της εμφάνισης καρκίνου του μαστού (RR ¼ 0,86, 95% CI: 0,75-0,99) κάτι που έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες. Ταυτόχρονα η ανάλυση της απόκρισης στη δόση δείχνει μια αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των δόσεων, των ετών κατανάλωσης πράσινου τσαγιού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τέλος αυτό φάνηκε να ισχύει και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁶⁶.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις *Camellia sinensis* L.

Μελέτη	Πληθυσμός	Δράση
<i>An Appraisal of Drug-Drug Interactions with Green Tea (Camellia sinensis)</i> Ahmed A Albassam & John S Markowitz, 2017	Review	Προστασία από κάποια είδη καρκίνου μείωση βάρους, βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο, οφέλη στο καρδιαγγειακό.
A dose-response meta-analysis of green tea consumption and breast cancer risk)	Meta-analysis	Μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κατεχίνες του τσαγιού μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση σιδήρου, ιδιαίτερα σε ομάδες ατόμων που κινδυνεύουν από έλλειψη σιδήρου, αλλά οι επιπτώσεις τους σε άλλα ιόντα είναι ελάχιστα κατανοητές. Η κατανάλωση του πράσινου τσαγιού για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν επηρεάζει την φαινομενική απορρόφηση του χαλκού, ενώ από την άλλη πλευρά μειώνει εκείνη του ψευδαργύρου και αυξάνει εκείνη του μαγγανίου. Ωστόσο η πρόσληψη κατεχινών μέσω του τσαγιού δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση αυτών των ιόντων στο πλάσμα . Οι κατεχίνες του πράσινου τσαγιού έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την απορρόφηση και το μεταβολισμό των ιόντων, επειδή τα φλαβονοειδή αλληλεπιδρούν με μια ποικιλία μεταλλικών ιόντων⁶⁷.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Η μέτρια κατανάλωση πράσινου τσαγιού γενικά φαίνεται απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη διάθεση των φαρμάκων που μεταβολίζονται από ένζυμα CYP ή / και UGT και δε φαίνεται να επηρεάζει την τύχη των φαρμάκων που χρησιμεύουν ως υποστρώματα για το μεταφορέα p – γλυκοπρωτεΐνης. Επιπλέον μία μικρή κλινική μελέτη δείχνει ότι η σχετικά μέτρια κατανάλωση τσαγιού ταυτόχρονα με φολικό οξύ μπορεί να μειώσει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του φολικού οξέος. Ωστόσο, ο μηχανισμός αυτού του αποτελέσματος είναι ασαφής. Η διάθεση φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα μεταφορέων OATP μπορεί να επηρεαστεί από σημαντική κατανάλωση κατεχινών. Επομένως, συνιστάται να αποφεύγεται ή τουλάχιστον να υπάρχει προσοχή στη λήψη μεγάλων ποσοτήτων πράσινου τσαγιού ή συμπληρωμάτων που το περιέχουν από ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι χρησιμεύουν ως υποστρώματα OATP, ιδιαίτερα εκείνα που μπορεί να έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη⁶⁶.

Σε μεγάλη κατανάλωση πράσινου τσαγιού φάνηκε να επηρεάζεται η συγκέντρωση στον ορό της μελατονίνης, της μιδαζολάμης, αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων , της

αμλοδιπίνης και της α- ναφθόλης μετά από ταυτόχρονη κατανάλωση κάτι που υποδηλώνει το ενδεχόμενο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα παραπάνω φάρμακα. Επίσης έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα στον ορό της ποσακοναζόλης, της ραλοξιφαίνης, της διγοξίνης, της ατενολόλης, της κλοζαπίνης και της χλωρπρομαζίνης μπορεί να μειωθούν από υπερβολική κατανάλωση πράσινου τσαγιού, κάτι που θα επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητά τους⁶⁸.

Γλυκομαννάνη

Χημική σύσταση

Πρόκειται για μια διαλυτή φυτική ίνα, που προέρχεται από τη ρίζα του φυτού konjac ή elephant yam (*Amorphophallus konjac*). Είναι μια από τις πιο γνωστές ιώδεις διαιτητικές ίνες και φημίζεται για την εξαιρετική ικανότητά της να απορροφάει νερό.

Αποτελείται από D –γλυκόζη και D-μανόζη που ενώνονται με β-1,4 γλυκοσιδικούς δεσμούς, ενώ δε διασπώνται από το σάλιο και την παγκρεατική αμυλάση. Η δομή αυτή επιτρέπει στη γλυκομαννάνη να φτάσει αμετάβλητη στο παχύ έντερο, όπου εκεί θα υποστεί ζύμωση από τα διάφορα βακτήρια που αποικούν εκεί⁶⁹.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Χρησιμοποιείται ευρέως ως φαρμακευτικό υλικό και παραδοσιακό φαγητό με τη μορφή ζελέ konjac, ζυμαρικά και tofu. Τα κύρια οφέλη της για την υγεία αν και ορισμένα αμφισβητούνται από αρκετές μελέτες περιλαμβάνουν μείωση των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης, της γλυκόζης του αίματος, της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους, ενώ υποβοηθά και την εντερική λειτουργία. Επίσης έχει εισαχθεί σε πολλά υποπροϊόντα εύκολα αφού είναι βιοσυμβατή και έχει καλές βιοαποικοδομήσιμες ιδιότητες⁷⁰.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι ικανή να σχηματίσει ένα ισχυρό πήκτωμα που αποτελείται από περίπου 97% νερό όταν υπάρχει ένα πηκτικό, που αντιπροσωπεύει μια από τις χαμηλότερες ενεργειακές πυκνότητες στα διαθέσιμα τρόφιμα. Το πήκτωμα αυτό έχει ουδέτερη γεύση και μπορεί να διαμορφωθεί σε διάφορα σχήματα τροφίμων, όπως τα noodles που προαναφέρθηκε. Αυτό μπορεί να προσφέρει μια πιθανή μέθοδο για τη μείωση της πρόσληψης ενέργειας κατά το σχηματισμό του ύστερα από προσθήκη γλυκομαννάνης σε διάφορα τρόφιμα. Σε έρευνα που διεξήχθη η αντικατάσταση κοινού ζυμαρικού με ζυμαρικό στο οποίο είχε προστεθεί γλυκομαννάνη και κατά τη λήψη του σχηματιζόταν το πήκτωμα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης-απόκρισης της αθροιστικής πρόσληψης ενέργειας χωρίς να μεταβάλλεται η γεύση του γεύματος. Λόγω της περιεκτικότητας σε διαλυτές ίνες, της πολύ χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας και της ικανότητάς της να αντικαθιστά κοινές τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, όπως τα ζυμαρικά, χωρίς να αλλάζει ο όγκος των γευμάτων, η μερική αντικατάσταση των ζυμαρικών αποτελεί μεγάλη υπόσχεση για τη ρύθμιση του κορεσμού και της πρόσληψης τροφής και μπορεί ενδεχομένως να εισαγάγει νέο εργαλείο για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Ωστόσο χρειάζονται επιπρόσθετα στοιχεία για την κυκλοφορία τέτοιων προϊόντων⁷¹.

Ακόμα σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 12 δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 370 άτομα (μέση ηλικία: 25,7 ετών, ΔΜΣ: 21,9) αξιολογήθηκαν τα στοιχεία που προέκυψαν από την κατανάλωση συμπληρωμάτων γλυκομαννάνης σχετικά με τους κλινικούς στόχους των λιπιδίων για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ανάλυση έδειξε ότι έχει ισχυρή επίδραση στη LDL χοληστερόλη (-10%) και στη HDL χοληστερόλη (-7%). Τα αποτελέσματα από 6 μελέτες δεν έδειξαν επίδραση στην αροΒ. Ο βαθμός μείωσης των λιπιδίων ήταν παρόμοιος σε ενήλικες και παιδιά και σε συμμετέχοντες με ή χωρίς υπερχοληστερολαμία. Βρέθηκε επίσης ότι η δόση, η διάρκεια παρακολούθησης, οι αρχικές συγκεντρώσεις χοληστερόλης ή πηγή χορήγησης της γλυκομαννάνης δεν τροποποίησαν την εκτίμηση της επίδρασης για τη χοληστερόλη LDL⁷².

Πίνακας 6. Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις γλυκομαννάνης

Μελέτη	Πληθυσμός	Δράση
Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review Ramya Devi Devaraj et al, 2019	Review	μείωση των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης, της γλυκόζης του αίματος, της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους. υποβοηθά την εντερική λειτουργία
A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B Hoang Vi Thanh Ho et al, 2017	Meta analysis from randomized controlled trials (RCTs)	Ισχυρή επίδραση στη μείωση της LDL χοληστερόλης αλλά καμία επίδραση στην apoB
The effects of gelled konjac glucomannan fibre on appetite and energy intake in healthy individuals: a randomised cross-over trial Fei Au-Yeung et al, 2018	16 υγιείς ενήλικες	Πιθανή ρύθμιση κορεσμού και λήψης τροφής

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρά τα διαφορετικά οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση της για την υγεία ορισμένοι επιστήμονες ανέφεραν ότι η μακροχρόνια πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων γλυκομαννάνης προκαλεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει δυνητικά απειλητική για τη ζωή απόφραξη του οισοφάγου, του λαιμού ή του εντέρου. Μπορεί να υπάρχει κίνδυνος πνιγμού, εάν η ίνα φράξει στον οισοφάγο πριν φτάσει στον προορισμό της (δηλαδή στο στομάχι). Ιδιαίτερα, λόγω της ικανότητάς της να διογκώνεται οποιοδήποτε υγρό μπορεί να μεταφερθεί στο στομάχι. Συνεπώς οποιοσδήποτε με προϋπάρχοντα προβλήματα οισοφάγου πρέπει να αποφεύγει όλες τις μορφές γλυκομαννάνης. Αν και τα περιστατικά είναι εξίσου σπάνια και όχι τόσο επικίνδυνα υπάρχει αυξημένη ανησυχία, ότι μπορεί να προκαλέσει διάφορα γαστρεντερικά προβλήματα όπως διάρροια, μαλακά κόπρανα και μετεωρισμό. Ωστόσο η μείωση της ποσότητας που λαμβάνεται μπορεί να μειώσει τέτοια συμπτώματα. Αν παρόλα αυτά η γαστρεντερική δυσφορία επιμένει θα πρέπει να υπάρξει συμβουλή ειδικού⁷³.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Δεν έχουν βρεθεί αλληλεπιδράσεις μέχρι τώρα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Ananas comosus

Χημική σύσταση

Πρόκειται για ένα ποώδες τροπικό φυτό με βρώσιμα φρούτα, το οποίο ανήκει στην οικογένεια των βρωμελιοειδών. Είναι το μόνο αυτής της οικογένειας που παράγει βρώσιμα φρούτα. Μπορεί να φτάσει σε ύψος το 1,5m αλλά μπορεί να συναντήσει κανείς και ψηλότερα. Εμφανισιακά το φυτό είναι κοντόχονδρο στέλεχος με σκληρά κηρώδη φύλλα. Διαθέτει αρκετές φαρμακευτικές ιδιότητες υπό διερεύνηση όπως αντιφλεγμονώδεις και αντιρευματικές . Φαρμακολογικά ενεργά φυτοχημικά που έχουν ταυτοποιηθεί σε διάφορα μέρη του είναι το ananasate, η β σιτοστερόλη και φλαβονοειδή στα φύλλα του καθώς και η βρωμελαΐνη στο μίσχο και στους

καρπούς. Ο καρπός μπορεί να καταναλωθεί φρέσκος ή μαγειρεμένος ή σε χυμό⁷⁴. Η συνολική σύνθεση του ανανά δείχνει ότι το νερό είναι το κύριο συστατικό του, στο 81% -86%, ενώ τα συνολικά στερεά είναι περίπου 13% -19%. Το στερεό μέρος αποτελείται από περίπου 85% υδατάνθρακες, κυρίως σακχαρόζη, γλυκόζη και φρουκτόζη, με το υπόλοιπο 15% να αποτελείται από άλλα βασικά θρεπτικά συστατικά. Ο ανανάς περιέχει κυρίως υδατάνθρακες και νερό που είναι ζωτικές πηγές διαιτητικών ινών, σακχάρων, οργανικών οξέων, βιταμινών (ασκορβικό οξύ, νιασίνη και θειαμίνη) και μέταλλα (μαγνήσιο, μαγγάνιο, και χαλκό). Η χημική και θρεπτική σύνθεση του ανανά, είτε στον πολτό φρούτων είτε στο χυμό φρούτων ποικίλλει ως προς τη σύνθεση, τα μέταλλα και τις βιταμίνες ανάλογα με την ποικιλία του⁷⁵.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Το κύριο φαρμακευτικό συστατικό του ανανά είναι η βρομελαΐνη που εντοπίστηκε στα τέλη του 19ου αιώνα. Η ισχύς της ανακαλύφθηκε το 1957 όταν για πρώτη φορά διαπιστώθηκε ότι ο ανανάς ήταν μια από τις σημαντικότερες πηγές της. Πρόκειται για ένα εκχύλισμα πρωτεΐνης που μπορεί να αναφέρεται κυρίως για δύο πεπτικά ένζυμα που ονομάζονται πρωτεολυτικά ένζυμα και υπάρχουν σε αυτήν. Μπορεί να βρεθεί τόσο στον καρπό όσο και στο στέλεχος του φυτού ανανά. Τα φρούτα ανανά χρησιμοποιούνται ευρέως ως πηγή της. Παρόλο που ενδεχομένως να διαθέτει πολλές δυνατότητες ως φαρμακευτικός παράγοντας, η βρομελαΐνη έχει εγκριθεί μέχρι τώρα μόνο με τη μορφή του φαρμάκου "NexoBrid" για τοπική χρήση το 2012 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για την αφαίρεση νεκρών κυττάρων από την επιφάνεια του δέρματος⁷⁶. Αυτή έχει διάφορες πιθανές χρήσεις ως αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτικός, αντικαρκινικός και καρδιοπροστατευτικός παράγοντας. Επιπλέον είναι χρήσιμη για την ανακούφιση των εμμηνορροϊκών διαταραχών μειώνοντας την υπερβολική συσσώρευση νερού στο σώμα⁷⁴.

Αξίζει ακόμα να αναφερθεί μια μελέτη σε ποντίκια που επιβεβαίωσε τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του εκχυλίσματος από φύλλα ανανά μέσω της ανασταλτικής του δράσης στο οίδημα των ποδιών που προκαλείται από

καραγεννάνη. Η μελέτη έδειξε ότι ο πιθανός μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης θα μπορούσε να είναι μέσω της αναστολής της σύνθεσης των παραγόντων TNF-α, IL-1b, PGE2 και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Αυτές οι δραστηριότητες θα μπορούσαν να οφείλονται στην παρουσία 4-υδροξυ πελαργονικού οξέος, 3,4,5-τριμεθοξυκιναμικού, 4-μεθοξυκιναμικού οξέος, καμπεστερόλης και ισοαλλοχολικού αιθυλεστέρα στο εκχύλισμα⁷⁴.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις *Anana comosus*

Μελέτη	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
Pineapple (Ananas comosus): A Comprehensive Review of Nutritional Values, Volatile Compounds, Health Benefits, and Potential Food Products. Food Research International Mohd Ali et al,2020	Review	Αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης δράση, Ανακούφιση των εμμηνορροϊκών διαταραχών
Anti-inflammatory evaluation and characterization of leaf extract of Ananas comosus . Inflammopharmacology Kargutkar, S., & Brijesh, S. (2017)	Rats	Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κατανάλωση άγουρου ανανά ή η κατανάλωση άγουρου χυμού ανανά είναι επικίνδυνη καθώς ο άγουρος ανανάς είναι ίσως τοξικός για τον άνθρωπο και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή διάρροια και έμετο ενώ εξαιρετικά υψηλές ποσότητες

βρομελαΐνης μπορεί να προκαλέσουν δερματικά εξανθήματα, έμετο, διάρροια και υπερβολική εμμηνορροϊκή αιμορραγία. Η ουσία αυτή αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷⁷.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Ωστόσο όσοι λαμβάνουν φάρμακα όπως αντιβιοτικά, βαρβιτουρικά, βενζοδιαζεπίνες και αντικαταθλιπτικά πρέπει να είναι προσεκτικοί σχετικά με την κατανάλωση πάρα πολύ ανανά, καθώς έχει ενδεχομένως αλληλεπιδράσεις με ορισμένα φάρμακα⁷⁴.

Apple Vinegar

Παρασκευή και χημική σύσταση

Το ξύδι μπορεί να παρασκευαστεί από σχεδόν οποιαδήποτε ζυμώσιμη πηγή υδατανθράκων, όπως κρασί, μελάσα, μήλα, αχλάδια, σταφύλια, μούρα, πεπόνια, καρύδα, μέλι, δημητριακά και ορό γάλακτος. Αρχικά οι μύκητες ζυμώνουν τα φυσικά σάκχαρα των τροφίμων σε αλκοόλ. Στη συνέχεια τα βακτήρια οξικού οξέος μετατρέπουν την αλκοόλη σε οξικό οξύ. Το εμπορικό ξίδι παράγεται είτε με γρήγορες είτε με αργές διαδικασίες ζύμωσης. Για τις γρήγορες μεθόδους το υγρό οξυγονώνεται με ανάδευση και η καλλιέργεια βακτηρίων βυθίζεται επιτρέποντας ταχεία ζύμωση. Οι αργές μέθοδοι χρησιμοποιούνται γενικά για την παραγωγή των παραδοσιακών ξυδιών οίνου και η καλλιέργεια βακτηρίων οξικού οξέος αναπτύσσεται στην επιφάνεια του υγρού και η ζύμωση προχωρά αργά κατά τη διάρκεια εβδομάδων ή μηνών. Το ξύδι μήλου παράγεται από τη σύνθλιψη καρπών μήλων. Οι ευρωπαϊκές χώρες διαθέτουν κοινά πρότυπα για το ξίδι που παράγεται ή πωλείται στην περιοχή. Τα λευκά αποσταγμένα ξίδια έχουν γενικά 4% έως 7% περιεκτικότητα οξικού οξέος, ενώ το ξύδι μηλίτη και οίνου έχει ε 5% έως 6% οξικό οξύ⁷⁸.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση ξιδιού μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της γλυκόζης αίματος νηστείας, της όρεξης και του βάρους μεταξύ των ενηλίκων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά και σε υγιείς ανθρώπους. Στα συμπεράσματα μετά-ανάλυσης καταγράφεται και μείωση στις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁷⁹.

Μελέτες έχουν δείξει ακόμα τη θετική του επίδραση όταν εφαρμόζεται εξωτερικά σε ασθενείς με κισσούς. Εφαρμόζεται εύκολα τοπικά στα σημεία και χρησιμοποιείται ως συντηρητική θεραπεία. Αυτό βέβαια εντάσσεται σε ένα ευρύ πλαίσιο εναλλακτικών θεραπειών που όταν εφαρμόζονται με ιατρική καθοδήγηση μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών⁸⁰.

Αν και το ξίδι παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί ως αρωματική ύλη και ως συντηρητικό πρόσφατες έρευνες δείχνουν ακόμα και άλλα αποτελέσματα που μπορούν να ωφελήσουν τον άνθρωπο. Οι λειτουργικές θεραπευτικές ιδιότητες του ξιδιού που περιγράφονται περιλαμβάνουν ακόμα αντιβακτηριακή δράση, μείωση της αρτηριακής πίεσης, αντιοξειδωτική δραστηριότητα, και πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα φαινολικά οξέα στο ξύδι μπορούν να εξουδετερώσουν τα ανιόντα υπεροξειδίου και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις του ξυδιού στην υγεία⁸¹.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα ερευνών για δράσεις Apple Vinegar

Μελέτη	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
A Systematic Review and Meta-analysis: Vinegar Consumption on Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Advanced	Μετα-ανάλυση	Μείωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Nursing Cheng, L. et.al,2019		
The Effect of External Apple Vinegar Application on Varicosity Symptoms, Pain, and Social Appearance Anxiety: A Randomized Controlled Trial Derya Atik et al,2016	80 νοσηλευόμενοι νοσοκομείου	Ωφέλιμη συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς με κιρσούς

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί από περιορισμένο όμως αριθμό μελετών λόγω αυξημένης κατανάλωση ξυδιού είναι υψηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 σε ασθενείς σε σχέση με ασθενείς που δεν κατανάλωναν, μειωμένη κινητικότητα εντέρου και κνησμός όταν σε εξωτερική χορήγηση⁸².

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Δεν έχουν βρεθεί αλληλεπιδράσεις μέχρι τώρα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Yerba mate

Παρασκευή και χημική σύσταση

Το τσάι Yerba Mate είναι ένα ποτό τσαγιού από βότανα που καταναλώνεται ευρέως στις χώρες της νότιας Λατινικής Αμερικής (νότια Βραζιλία, Αργεντινή, Παραγουάη και Ουρουγουάη) ενώ αποκτά ταχεία διεξόδυση στις παγκόσμιες αγορές,

συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών. Παρασκευάζεται από έγχυση των αποξηραμένων φύλλων του *Ilex paraguariensis*, ενός φυτού της οικογένειας Aquifoliaceae. Δεν καταναλώνεται ως ακατέργαστο προϊόν, αλλά υποβάλλεται σε επεξεργασία πριν φτάσει στον καταναλωτή. Τα φρέσκα φύλλα υφίστανται διάφορα στάδια επεξεργασίας πριν να συσκευαστούν. Αυτά περιλαμβάνουν ξήρανση και γενικά ωρίμανση του τσαγιού. Οι συνθήκες επεξεργασίας ποικίλλουν ευρέως ανάλογα με τον παραγωγό και τον τελικό στόχο για την επιθυμητή γεύση. Πολλά ενεργά φυτοχημικά έχουν εντοπιστεί στη δρόγη αυτή που μπορεί να είναι υπεύθυνα για τα οφέλη στην υγεία του ανθρώπου. Μεταξύ αυτών οι 2 υψηλότερες σε συγκέντρωση κατηγορίες ενώσεων είναι οι πολυφαινόλες (χλωρογενικό οξύ) και ξανθίνες (καφεΐνη και θεοβρωμίνη), ακολουθούμενες από αλκαλοειδή πουρίνης (καφεϊκό οξύ, 3, 4-δικαφεοϋλκινικό οξύ 3, 5- δικαφεοϋλκινικό οξύ), φλαβονοειδή (κουερσετίνη, кемπερόλη και ρουτίνη), αμινοξέα, μέταλλα (φωσφόρος, σίδηρος, ασβέστιο) και βιταμίνες (C, B1 και B2)⁸³.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Αρκετές αντιαθηρωματικές ιδιότητες καθώς και απώλεια βάρους έχουν συσχετιστεί με την κανονική κατανάλωση αυτού του τσαγιού. Επίσης του έχουν αποδοθεί αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αγγειοδιασταλτικές καθώς και αντικαρκινικές. Αυτές οι ιδιότητες έχουν αποδοθεί στα βιοενεργά συστατικά του. Πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι οι μεταβολικές ιδιότητες του μπορούν να συνδυαστούν με θετικά αποτελέσματα ψυχοκινητικού ελέγχου της όρεξης, τα οποία συμπληρώνουν τις ιδιότητες που φαίνεται να έχει στην προώθηση της απώλειας λίπους. Τέτοιες επιδράσεις περιλαμβάνουν την κατασταλμένη όρεξη μέσω της αυξημένης έκφρασης του πεπτιδίου GLP-1 και της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, όπως φαίνεται σε μελέτες ποντικών, καθώς και αυξημένη γκρελίνη έως 4,2 φορές σε μοντέλα αρουραίων μετά από έγχυση τσαγιού στο στομάχι τους⁸⁴.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα για δράσεις Yerba Mate

Μελέτη	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
The anti-obesity potential of <i>Ilex paraguariensis</i> :	Μετα-ανάλυση	Μείωση βάρους, δείκτη μάζας σώματος,

results from a meta-analysis Ângelo Filipe Santos Luís et al,2019		περιφέρειας μέσης
---	--	-------------------

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεγάλες ποσότητες κατανάλωσης έχουν συσχετιστεί με πιθανότητες εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου. Αυτό βέβαια δεν αφορά μόνο την κατανάλωση του συγκεκριμένου τσαγιού αλλά και άλλα ζεστά ροφήματα. Η κατανάλωση ζεστών ροφημάτων ενισχύει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του οισοφάγου, του λάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας και αυτό φαίνεται να υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα αρκετών επιδημιολογικών μελετών, που διεξήχθησαν κυρίως σε χώρες της Νότιας Αμερικής. Η θερμοκρασία μπορεί να βλάπτει το βλεννογόνο ή η θερμότητα μπορεί να επιταχύνει ορισμένες μεταβολικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενίσχυσης της επίδρασης των καρκινογόνων ουσιών όπως ο καπνός και το αλκοόλ. Ο θερμικός τραυματισμός μπορεί ακόμα να αυξήσει τη γαστρική παλινδρόμηση. Επιπλέον μελέτες ωστόσο χρειάζονται για να αποδειχθεί αν η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τσαγιού σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με άλλα ροφήματα⁸⁵.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Δεν έχουν γίνει μελέτες αλληλεπίδρασης με φάρμακα ή με άλλες δρόγες. Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την κατανάλωση αυτού του τσαγιού αυτές μπορεί να οφείλονται κυρίως στο γεγονός ότι αυτό περιέχει καφεΐνη. Άγχος, συχνή ούρηση, μυϊκές συσπάσεις, ναυτία, ανησυχία, στομαχόπονος, εφίδρωση, η και εμβοές είναι ορισμένες από τις πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της δράσης της⁸⁶.

Sambucus

Χημική σύσταση

Το γένος *Sambucus* L. (elderberry) ανήκει στην οικογένεια *Adoxaceae*, η οποία αποτελείται από 7 διαφορετικά γένη που έχουν φρούτα μούρων. Το *Sambucus* L. αποτελείται από 5–30 είδη και 6–11 υποείδη, ανάλογα με το σύστημα ταξινόμησης. Το πιο συνηθισμένο είδος είναι το *Sambucus nigra* L. Τα κοινά του ονόματα είναι elder, elderberry, black elder, European elder, European elderberry και European black elderberry. Το *Sambucus nigra* L. έχει τρία υποείδη: *S. nigra* L. ssp. *nigra*, *S. nigra* L. ssp. *canadensis*, *S. nigra* L. ssp. *Cerulea*⁸⁷.

Το *Sambucus nigra* είναι ευρέως διαδεδομένο στις ευρωπαϊκές χώρες και χρησιμοποιείται ως χρωστική ή για ενίσχυση γεύση στους χυμούς και στα κρασιά. Μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του *Sambucus nigra*, τα άνθη και τα μούρα του θεωρούνται μέρη με φαρμακευτικές ιδιότητες. Αποτελείται από μια σύνθεση ελεύθερων αγλυκονών (κεμπφερόλη, κουερσετίνη), флаβονικούς γλυκοζίτες (αστραγαλίνη, ρουτίνη), φαινολικές ενώσεις (χλωρογενικά οξέα), στερόλες, τριτερπένια (α-, β-αμυρίνη), τριτερπενικά οξέα (χολικό οξύ, ελαϊκό οξύ), ελεύθερα λιπαρά οξέα, αλκάνια, τανίνες και σάκχαρα. Επίσης είναι αξιοσημείωτο ότι κατά την απόσταξη των μούρων μπορεί να παραχθεί αιθέριο έλαιο, το οποίο έχει βρεθεί ότι περιέχει 34 διαφορετικά συστατικά⁸⁸.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Ιστορικά τα μούρα έχουν χρησιμοποιηθεί σε φυτικά παρασκευάσματα για τη θεραπεία του κοινού κρυολογήματος και της γρίπης. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα εκχυλίσματα elderberry έχουν αντιμικροβιακά και αντιικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας κατά των ιών της γρίπης. Αυτά τα αντιικά αποτελέσματα έχουν αποδοθεί στην αναστολή της αντιγραφής του ιού. Επιπλέον, τα εκχυλίσματα elderberry έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τις κυτοκίνες που ενεργοποιούν την ανοσοδιέγερση⁸⁹.

Πίνακας 10. Αποτελέσματα για δράσεις *Sambucus*

Μελέτη	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
The effects of <i>Sambucus nigra</i> berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies) Joanna Harnett et al,2019	Review	Αντιική, αντιμικροβιακή δράση

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μέρη του φυτού περιέχουν κυανογονικούς γλυκοζίτες, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι η σαμπουνιγκρίνη και η πρανασίνη. Επιπλέον περιέχει m-υδροξυ-υποκατεστημένους γλυκοζίτες, όπως ζιερίνη και χολοκαλίνη . Αυτές οι ενώσεις είναι δυνητικά τοξικές και απειλητικές για τη ζωή, επειδή μπορούν να υδρολυθούν με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του κυάνιου. Ωστόσο εμφανίζονται κυρίως σε άγουρα μούρα και υποβαθμίζονται κατά τη θερμική επεξεργασία⁸⁷.

Η κατανάλωση ανώριμων φυτών ή η κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων φρούτων μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, έμετο και διάρροια, αλλά τα μούρα καταναλώνονται ευρύτερα σε επεξεργασμένη μορφή. Η θερμική επεξεργασία πρώτων υλών οδηγεί στην αποσύνθεση της σαμπουνιγκρίνης και συνεπώς η κατανάλωση φρούτων που υποβάλλονται σε διαδικασίες θέρμανσης δεν προκαλεί συμπτώματα δηλητηρίασης. Λόγω της έλλειψης επαρκών πληροφοριών σχετικά με την τοξικότητά του, συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση του elderberry από έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, καθώς και παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών⁸⁷.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Δεν υπάρχουν μέχρι τώρα μελέτες που να αποδεικνύουν αλληλεπίδραση μεταξύ μούρων και συστατικών τροφίμων ή άλλων φαρμακευτικών φυτών. Ωστόσο αξίζει να αναφερθεί ότι όπως όλα τα φαρμακευτικά φυτά έτσι και αυτό περιέχουν πολλά

συστατικά που μπορούν να αλληλεπιδράσουν. Επομένως δεν μπορούν να θεωρηθούν εντελώς ασφαλή. Μόνο προβληματισμοί που σχετίζονται με τη χρήση του elderberry μαζί με αντιδιαβητικά φάρμακα, μορφίνη, φαινοβαρβιτάλη, διουρητικά και ανοσορυθμιστικά φάρμακα έχουν διατυπωθεί⁹⁰.

Pomegranate

Χημική σύσταση

Το Punica είναι ένα γένος μικρών δέντρων, και το πιο γνωστό είδος του είναι Punica granatum της οικογένειας Punicaceae, ή ρόδι, το οποίο προέρχεται από αρκετές ασιατικές χώρες, συμπεριλαμβανομένου του Ιράν έως τη Βόρεια Ινδία Στην αρχαία Αίγυπτο, το ρόδι θεωρήθηκε σύμβολο φιλοδοξίας και ευημερίας Κατά τη διάρκεια των ετών, το ρόδι θεωρήθηκε ως φυτοχημική δεξαμενή ευεργετικής φαρμακευτικής αξίας. Το δέντρο και οι καρποί του χωρίζονται σε διάφορα ανατομικά διαμερίσματα, ως εξής: σπόροι, χυμοί, φλούδες, φύλλα, άνθη, φλοιός και ρίζες. Ο καρπός του Punica granatum αποτελείται από πολλούς σπόρους, ενσωματωμένους σε μια λευκή μεμβράνη, που περιβάλλεται από το περικάρπιο, ένα παχύ δέρμα, το οποίο αντιπροσωπεύει σχεδόν το 50% του βάρους των φρούτων. Οι σπόροι περιέχουν περίπου 20% έλαιο και ζυγίζουν μόνο το 10% του βάρους των φρούτων Το ρόδι είναι ένα φρούτο πολύ πλούσιο σε πολυφαινόλες. Η συγκέντρωση πολυφαινολών είναι σημαντικά υψηλότερη στον χυμό ροδιού σε σύγκριση με άλλους χυμούς φρούτων όπως αυτούς του μήλου του σταφυλιού και του πορτοκαλιού⁹¹.

Μελέτες για το ρόδι έδειξαν ότι περιέχει διαφορετικά φυτοχημικά. Ο χυμός είναι πλούσιος σε ανθοκυανίνες, γαλλικό οξύ, ελλαγικό οξύ, καφεϊκό οξύ, κουερσετίνη, κατεχίνες και ρουτίνη. Το έλαιο σπόρου είναι πλούσιο σε λιπαρά οξέα, πουνικικό οξύ (ω-5 λιπαρό οξύ), ελλαγικό οξύ και στερόλες. Το περικάρπιο της φλούδας και του φλοιού είναι πλούσιο σε κατεχίνες, λιπαρά οξέα, πανικαγκίνες, ρουτίνη, κουερσετίνη, φλαβόνες, γαλικό οξύ, φλαβονες και ανθοκυανιδίνες. Τα φύλλα

περιέχουν τανίνες (πανικαλίνη και πανικαφολίνη) και γλυκοζίτες φλαβόνης όπως η απιγενίνη και η λουτεολίνη. Ουρσολικό οξύ, γαλλικό οξύ και το μασλικό βρίσκονται στο άνθος ενώ ελαγτανίνες και πολλά αλκαλοειδή πιπερισμένης σχηματίζονται στις ρίζες και στο φλοιό⁹¹.

Αποτελεσματικότητα βάσει βιβλιογραφίας

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο χυμός ροδιού περιέχει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων με ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα. Μεταξύ αυτών, οι τανίνες, τα φλαβονοειδή και τα φαινολικά οξέα συμβάλλουν περισσότερο στο αντιοξειδωτικό δυναμικό του χυμού. Αυτές οι ενώσεις εμφανίζουν την αντιοξειδωτική τους δραστηριότητα με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών της μεταλλικής χηλώσης, που επηρεάζει τις οδούς σηματοδότησης των κυττάρων και τη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης. Τα τεκμηριωμένα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των ροδιών δείχνουν ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την επίτευξη των επιθυμητών αποτελεσμάτων σε φλεγμονώδεις διεργασίες που προκαλούνται από διάφορες ασθένειες όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα⁹².

Σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για να προσδιοριστεί η επίδραση του συμπληρώματος ροδιού σε βιοδείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ανθρώπους φάνηκε ότι το συμπλήρωμα ροδιού συσχετίστηκε με μια σημαντική μείωση των επιπέδων hs-CRP, TNF-α, IL-6, E-σελεκτίνης και VCAM. Τα θετικά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων του πολυφαινόλων στο ρόδι. Ωστόσο το συμπλήρωμα ροδιού δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων MDA, CRP ή ICAM⁹³.

Σημαντικά δεδομένα καταδεικνύουν την *in vitro* και *in vivo* αποτελεσματικότητα του ροδιού έναντι της ανάπτυξης και της εξέλιξης του καρκίνου. Ωστόσο περισσότερες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους είναι απαραίτητες για την επικύρωση της χρησιμότητας του ροδιού και άλλων φυσικών προϊόντων είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με την τρέχουσα θεραπεία για την πρόληψη και θεραπεία καρκίνου του δέρματος, του μαστού, του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου⁹³. Το εκχύλισμα της φλούδας ροδιού βρέθηκε να έχει αντιμικροβιακή δράση έναντι του

Staphylococcus aureus και άλλων gram-αρνητικών βακτηρίων όπως *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* και *Yersinia enterocolitica*. Η αντιμικροβιακή δραστηριότητα οφείλεται κυρίως στην υψηλή περιεκτικότητα σε φαινόλες, ενώ έχει φανεί να προστατεύει και από ιογενείς λοιμώξεις⁹¹.

Πίνακας 11. Αποτελέσματα για δράσεις *Punica granatum*

Μελέτη	Πληθυσμός	Αποτελέσματα
Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. Current Pharmaceutical Design, Vučić, V. et al,2019	Review	Αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης δράση
The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review Peng Wang et al,2020	Μετά-ανάλυση	Μείωση επιπέδων ορισμένων προφλεγμονοδών κυτταροκινών
The Promising Pharmacological Effects and Therapeutic/Medicinal applications of <i>Punica Granatum</i> L. (Pomegranate) as a Functional Food in Humans and Animals. Recent Patents on Inflammation & Allergy Saeed M. et al,2018	Review	Αντιμικροβιακή δράση έναντι ορισμένων gram αρνητικών βακτηρίων

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν έχουν βρεθεί ανεπιθύμητες ενέργειες μέχρι τώρα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες

Τρεις καλά οργανωμένες μελέτες σε ανθρώπους αξιολόγησαν τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με την πρόσληψη χυμού ροδιού. Στη μια μελέτη διαπιστώθηκε πως η φλουκοναζόλη αλλά όχι ο χυμός ροδιού ή το εκχύλισμά του ανέστειλε το CYP2C9 και αύξησε την έκθεση στη φλουρμπιπροφένη. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης είναι αμελητέος εάν καταναλώνεται χυμός ροδιού από ασθενείς που λαμβάνουν υποστρώματα του ισοενζύμου CYP2C9. Στη δεύτερη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η άπαξ ημερησίως λήψη χυμού ροδιού δεν επηρέασε τη βιοδιαθεσιμότητα και τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης που ελήφθη per os, ενός υποστρώματος του ισοενζύμου CYP3A4. Αντίθετα ο χυμός γκρέιπφρουτ ανέστειλε το CYP3A4. Τέλος σε μια μελέτη δυο εβδομάδων σχετικά με την πρόσληψη χυμού ροδιού δύο φορές την ημέρα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο χυμός ροδιού δεν είχε καμία επίδραση στη μέγιστη συγκέντρωση ή στο μεταβολισμό της μιδαζολάμης που ελήφθη per os⁹⁴. Από την άλλη πλευρά μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση χυμού ροδιού θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα της νατεγλινίδης στο αίμα λόγω αναστολής ισοενζύμων CYP2C και CYP3A, κάτι που θα μπορούσε να προκαλέσει υπογλυκαιμία. Ωστόσο χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να αποδειχτούν ή να διαψευστούν τα παραπάνω⁹⁵.

Κεφάλαιο 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των δημοσιευμένων εντύπων για τα φάρμακα που πήραν έγκριση το δεύτερο εξάμηνο του 2019 από τον ΕΟΦ και για ορισμένες δρόγες, των οποίων τα προϊόντα είχαν υψηλές πωλήσεις το ίδιο έτος ως συμπληρώματα διατροφής. Για τη μελέτη αξιοποιήθηκε η βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό τον εντοπισμό επιστημονικών πηγών και την εξαγωγή συμπερασμάτων βάσει του περιεχομένου τους.

Για αρκετά από τα φάρμακα (κυρίως γενόσημα) που έλαβαν έγκριση το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες πληροφορίες ακόμα και για τις αλληλεπιδράσεις τους με τρόφιμα. Αυτό συμβαίνει, γιατί κυκλοφορούν εδώ και χρόνια στην αγορά από άλλες εταιρείες και ήδη έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες. Για άλλα φάρμακα η βιβλιογραφία δεν είναι ακόμα επαρκής μιας και αρκετές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Σχετικά με τις δρόγες αυτές μπορούν να χαρακτηριστούν ως φυσικά φάρμακα που μπορεί να προέρχονται είτε από φυτικούς είτε από ζωικούς οργανισμούς. Οι δρόγες εκτός από φάρμακα χρησιμοποιούνται και ως συμπληρώματα διατροφής με σκοπό να υποκαταστήσουν τις ελλείψεις του οργανισμού σε βασικά συστατικά και να βελτιωθεί η καθημερινότητα των ατόμων.

Από την παραπάνω ανασκόπηση εξάγεται το συμπέρασμα πως αν και πρόκειται για φυσικά συμπληρώματα η χρήση τους δεν μπορεί να είναι αλόγιστη καθώς πέρα από τα οφέλη για την υγεία μπορεί να έχουν και αρνητικές επιπτώσεις στον οργανισμό. Όπως έγινε αντιληπτό και στις δρόγες η βιβλιογραφία ανανεώνεται διαρκώς με ορισμένες από αυτές να έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες ενώ άλλες σε αρκετά λιγότερες. Συνεπώς κυρίως στη δεύτερη κατηγορία κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών για εύρεση ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη λήψη τους αλλά και αλληλεπιδράσεων τόσο με φάρμακα όσο και με τρόφιμα.

Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί, πως πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά οι συνιστώμενες δοσολογίες λήψης τους από τους χρήστες, προκειμένου να αποφευχθούν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rang, H. P. (2016). Rang et Dale's Pharmacology. Elsevier, Churchill Livingstone. Amadi, C. N., & Mgbahurike, A. A. (2018). Selected food/herb–drug Interactions: Mechanisms and clinical relevance. *American Journal of Therapeutics*, 25(4). <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000705>
2. Νομοθεσία Τροφίμων. (n.d.). <http://www.minagric.gr/index.php/el/for-citizen-2/food-and-sequire/trofima-nomos/6725-nomothesia-trofimon2018>
3. ΟΔΗΓΙΑ 2002/46/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 10ης Ιουνίου 2002 για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών περί των συμπληρωμάτων διατροφής (2002).
4. Samuelsson, G. (2004). Φαρμακευτικά Προϊόντα φυσικής προελεύσεως (2η). Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
5. Σουλελής, Χ. (1990). Φαρμακογνωσία (1η). Πήγασος.
6. Amadi, C. N., & Mgbahurike, A. A. (2018). Selected food/herb–drug Interactions: Mechanisms and clinical relevance. *American Journal of Therapeutics*, 25(4). <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000705>
7. Genser, D. (2008). Food and DRUG Interaction: Consequences for the NUTRITION/HEALTH STATUS. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(1), 29–32. <https://doi.org/10.1159/000115345>
8. Otles, S., & Senturk, A. S. (2014). Food and Drug interactions: A general review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 13(1), 89–102. <https://doi.org/10.17306/j.afs.2014.1.8>
9. Mucksavage, J. J., & Chan, L.-N. (2004). Dietary supplement interactions with medication. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, 217–233. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-781-9_11
10. Van Zyl, M. (2011). The effects of drugs on nutrition. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 24(sup3), 38–41. <https://doi.org/10.1080/16070658.2011.11734380>
11. Σκουρολιάκου, Μ. (2020). Τοξικολογία. Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

12. Schaffner, F. (1985). Drug-induced hepatic injury: A comprehensive survey of the literature on adverse drug reactions up to January 1985. *Drug-induced Disorders, Volume 1. Gastroenterology*, 89(4), 924.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90599-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90599-2)
13. Buyukkoc, A. (2019). Role of the pharmacist in managing antidepressant drug interactions in the solid organ transplant population. *Archives of Pharmacy & Pharmacology Research*, 1(4).
<https://doi.org/10.33552/appr.2019.01.000517>
14. Boullata, J. I., & Armenti, V. T. (2010). *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press.
15. Ζαμπέλας, Α. (2011). Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή (1η). Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
16. Bailey, D. G., Dresser, G., & Arnold, J. M. (2012). Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or AVOIDABLE CONSEQUENCES? *Canadian Medical Association Journal*, 185(4), 309–316.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.120951>
17. Uesawa, Y., Takeuchi, T., & Mohri, K. (2012). Integrated analysis on THE PHYSICOCHEMICAL properties of dihydropyridine calcium channel blockers in grapefruit Juice interactions. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(9), 1705–1717. <https://doi.org/10.2174/138920112800958878>
18. Carrillo, J. A., & Benitez, J. (2000). Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clinical Pharmacokinetics*, 39(2), 127–153. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039020-00004>
19. Belayneh, A., & Molla, F. (2020). The effect of coffee On pharmacokinetic properties of drugs : A review. *BioMed Research International*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/7909703>
20. Almeida, M. F. L., Santos, C. F. D., Pedrosa, T. D., Lima, C. S., Daumas, C. B., & Silva, J. R. D. S. (2020). Use of Glim as a nutritional assessment tool and the caloric ADEQUATION of critical patients IN enteral nutritional therapy in a public Hospital OF MACAÉ, Rio De Janeiro, Brazil. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 602. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.587>

21. Koller, W. C., & Melamed, E. (2007). Parkinson's disease and related disorders part ii. Elsevier.
22. Κοντογιάννη, Μ. (2020). Κλινική Διατροφή II. Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
23. Patel, P., Pandya, J., & Goldberg, M. (2017). NOACs vs. warfarin for stroke prevention in NONVALVULAR atrial fibrillation. Cureus.
<https://doi.org/10.7759/cureus.1395>
24. Holbrook, A. M. (2005). Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of Internal Medicine, 165(10), 1095.
<https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>
25. Nutescu, E. A., Shapiro, N. L., Ibrahim, S., & West, P. (2006). Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opinion on Drug Safety, 5(3), 433–451.
<https://doi.org/10.1517/14740338.5.3.433>
26. Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D., Amato, M., Kitzmiller, J. P., Pepi, M., Tremoli, E., & Baldassarre, D. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews, 31(4), 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>
27. Renneboog, R. (2019). Principles of pharmacology. Salem Press, a division of EBSCO Information Services, Inc.
28. Flockhart, D. A. (2012). Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(suppl 1), 17–24. <https://doi.org/10.4088/jcp.11096su1c.03>
29. Little, J. W., Miller, C. S., & Rhodus, N. L. (2018). *Little and Falace's dental management of the Medically Compromised Patient*. Elsevier.
30. Amadi, C. N., & Mgbahurike, A. A. (2018). Selected food/herb–drug Interactions: Mechanisms and clinical relevance. *American Journal of Therapeutics*, 25(4). <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000705>
31. SPC - ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ. (n.d.).
<https://erx.gr/p/z/?type=spc&bcode=2801971806022>.
32. Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. (2017). Clinical use OF *Hypericum perforatum* (St John's WORT) in Depression: A meta-analysis.

- Journal of Affective Disorders*, 210, 211–221.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>
33. Zhou, S., Chan, E., Pan, S.-Q., Huang, M., & Lee, E. J. (2004). Pharmacokinetic interactions of drugs with St JOHN'S WORT. *Journal of Psychopharmacology*, 18(2), 262–276. <https://doi.org/10.1177/0269881104042632>
 34. Butterweck, V., & Schmidt, M. (2007). St. John's WORT: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13-14), 356–361. <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0440-8>
 35. Ernst, E. (2010). World health organization monographs on SELECTED medicinal plants. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 5(2), 159–159. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7166.2000.tb02454.x>
 36. de Boer, A., van Hunsel, F., & Bast, A. (2015). Adverse food–drug interactions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73(3), 859–865.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.009>
 37. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_el.pdf
 38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_en.pdf
 39. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trydonis-epar-product-information_en.pdf
 40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_el.pdf
 41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_el.pdf
 42. [https://erx.gr/catalog/skevasma/2803131501037/skevasma=VASITIMB%20TAB%20\(10+10\)MG/TAB%20BTx30](https://erx.gr/catalog/skevasma/2803131501037/skevasma=VASITIMB%20TAB%20(10+10)MG/TAB%20BTx30)
 43. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nyxoid-epar-product-information_en.pdf
 44. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nalbuphine-hydrochloride>
 45. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018024s041bl.pdf

46. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180419140489/anx_140489_el.pdf
47. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duotrav-epar-product-information_en.pdf
48. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duotrav-epar-product-information_en.pdf
49. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevezara-epar-product-information_el.pdf
50. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevezara-epar-product-information_el.pdf
51. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1825/smpc#gref>
52. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amlodipine/valsartan-mylan-epar-product-information_el.pdf
53. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amlodipine/valsartan-mylan-epar-product-information_el.pdf
54. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tazocin-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf
56. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/segluomet-epar-product-information_el.pdf
57. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_el.pdf
58. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglujan-epar-product-information_en.pdf
59. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_el.pdf
60. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_el.pdf
61. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_el.pdf

62. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_el.pdf
63. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/927/smpc#gref>
64. Werba, J. P., Misaka, S., Giroli, M. G., Shimomura, K., Amato, M., Simonelli, N., Vigo, L., & Tremoli, E. (2018). Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2). <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.008>
65. Albassam, A., & Markowitz, J. (2017). An appraisal of drug-drug interactions with green tea (*camellia sinensis*). *Planta Medica*, 83(06), 496–508. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100934>
66. Ogunleye, A. A., Xue, F., & Michels, K. B. (2009). Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 119(2), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0415-0>
67. Chacko, S. M., Thambi, P. T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chinese Medicine*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-13>
68. Feng, W. Y. (2013). Drug interactions with green tea catechins in humans. *Tea in Health and Disease Prevention*, 971–991. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384937-3.00082-3>
69. Korolenko, T. A., Bgatova, N. P., & Vetvicka, V. (2019). Glucan and Mannan—two peas in a pod. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3189. <https://doi.org/10.3390/ijms20133189>
70. Devaraj, R. D., Reddy, C. K., & Xu, B. (2019). Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.203>
71. Au-Yeung, F., Jovanovski, E., Jenkins, A. L., Zurbau, A., Ho, H. V., & Vuksan, V. (2017). The effects of gelled konjac glucomannan fibre on appetite and energy intake in healthy individuals: A randomised cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, 119(1), 109–116. <https://doi.org/10.1017/s0007114517003233>

72. Ho, H. V., Jovanovski, E., Zurbau, A., Blanco Mejia, S., Sievenpiper, J. L., Au-Yeung, F., Jenkins, A. L., Duvnjak, L., Leiter, L., & Vuksan, V. (2017). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on ldl cholesterol and the new lipid targets non-hdl cholesterol and apolipoprotein b. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(5), 1239–1247.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.116.142158>
73. Devaraj, R. D., Reddy, C. K., & Xu, B. (2019). Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: A critical review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 273–281.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.203>
74. Kargutkar, S., & Brijesh, S. (2017). Anti-inflammatory evaluation and characterization of leaf extract Of Ananas comosus. *Inflammopharmacology*, 26(2), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0379-3>
75. Mohd Ali, M., Hashim, N., Abd Aziz, S., & Lasekan, O. (2020). Pineapple (ananas comosus): A comprehensive review of nutritional values, volatile compounds, health benefits, and potential food products. *Food Research International*, 137, 109675. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109675>
76. Wali, N. (2019). Pineapple (ananas comosus). *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, 367–373. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812491-8.00050-3>
77. Amado, F. M., & Silva, E. A. (2021). Healing sulfurous thermal waters in health resort medicine: Therapies, indications, and contraindications. *Minerals Latu Sensus and Human Health*, 607–630. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65706-2_15
78. Johnston, C. S. (2009). Medicinal uses of vinegar. *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population*, 433–443.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374228-5.00022-6>
79. Ling Jie Cheng, Ying Jiang, Xi Vivien Wu, & Wenru Wang. (2019). Author response for "a systematic review And Meta-analysis: Vinegar consumption on glycemic control in adults with type 2 Diabetes Mellitus".
<https://doi.org/10.1111/jan.14255/v3/response1>

80. Atik, D., Atik, C., & Karatepe, C. (2016). The effect of External Apple vinegar application on Varicosity Symptoms, pain, and SOCIAL Appearance anxiety: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/6473678>
81. Budak, N. H., Aykin, E., Seydim, A. C., Greene, A. K., & Guzel-Seydim, Z. B. (2014). Functional properties of vinegar. *Journal of Food Science*, 79(5). <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12434>
82. Launholt, T. L., Kristiansen, C. B., & Hjorth, P. (2020). Safety and side effects of apple vinegar intake and its effect on metabolic parameters and body weight: A systematic review. *European Journal of Nutrition*, 59(6), 2273–2289. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02214-3>
83. Heck, C. I., & de Mejia, E. G. (2007). Yerba mate Tea (*Ilex Paraguariensis*): A comprehensive review on Chemistry, health implications, and Technological Considerations. *Journal of Food Science*, 72(9). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00535.x>
84. Luís, Â. F., Domingues, F. da, & Amaral, L. M. (2019). The anti-obesity potential of *ILEX paraguariensis*: Results from a meta-analysis. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000217615>
85. Loria, D., Barrios, E., & Zanetti, R. (2009). Cancer and yerba mate consumption: A review of possible associations. *Revista Panamericana De Salud Pública*, 25(6), 530–539. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892009000600010>
86. Hughes, J. R. (1991). Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 611. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810310029006>
87. Młynarczyk, K., Walkowiak-Tomczak, D., & Łysiak, G. P. (2018). Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a FUNCTIONAL ingredient for food and pharmaceutical industry. *Journal of Functional Foods*, 40, 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.025>

88. Mahboubi, M. (2020). *Sambucus nigra* (BLACK elder) as alternative treatment for cold and flu. *Advances in Traditional Medicine*.
<https://doi.org/10.1007/s13596-020-00469-z>
89. Harnett, J., Oakes, K., Carè, J., Leach, M., Brown, D., Cramer, H., Pinder, T.-A., Steel, A., & Anheyer, D. (2020). The effects of *Sambucus Nigra* Berry on acute Respiratory viral Infections: A rapid review of clinical studies. *Advances in Integrative Medicine*, 7(4), 240–246.
<https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.08.001>
90. Sidor, A., & Gramza-Michałowska, A. (2015). Advanced research on the antioxidant and health benefit Of Elderberry (*Sambucus nigra*) in FOOD – a review. *Journal of Functional Foods*, 18, 941–958.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.012>
91. Saeed, M., Naveed, M., BiBi, J., Kamboh, A. A., Arain, M. A., Shah, Q. A., Alagawany, M., El-Hack, M. E., Abdel-Latif, M. A., Yatoo, M. I., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2018). The promising pharmacological effects and therapeutic/medicinal applications of *punica granatum* L. (pomegranate) as a functional food in humans and animals. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 12(1), 24–38.
<https://doi.org/10.2174/1872213x12666180221154713>
92. Vučić, V., Grabež, M., Trchounian, A., & Arsić, A. (2019). Composition and potential health benefits of pomegranate: A review. *Current Pharmaceutical Design*, 25(16), 1817–1827.
<https://doi.org/10.2174/1381612825666190708183941>
93. Wang, P., Zhang, Q., Hou, H., Liu, Z., Wang, L., Rasekhamgham, R., Kord-Varkaneh, H., Santos, H. O., & Yao, G. (2020). The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102358.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102358>
94. Andrade, C. (2014). Potentially significant VERSUS clinically significant Drug Interactions: Pomegranate juice as a case in point. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(04). <https://doi.org/10.4088/jcp.14f09112>

95. Sameer D, S., Patel, A., Muftedar Ahmed, P., & Ali, S. A. (2021).
Pharmacokinetic drug Food interaction study of nateglinide and Pomegranate
fruit juice. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*.
<https://doi.org/10.18502/ijdo.v12i4.5181>