



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αλληλεπιδράσεις θρεπτικών συστατικών και συμπληρωμάτων
διατροφής με φάρμακα σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις**

Μπέλτσιου Ελισάβετ

Φαρμακοποιός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής καθηγητής παθολογίας και
αυτοάνοσων νοσημάτων Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επιβλέπων Καθηγητής

Δαρδιώτης Ευθύμιος Αναπληρωτής Καθηγητής νευρολογίας Ιατρικής σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Κατσιάρη Χριστίνα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια παθολογίας-ρευματολογίας
Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



**Interactions of nutrients-diet supplements with drugs in patients
with rheumatic diseases**

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ:

RA: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

OA: Οστεοαρθρίτιδα

CYP: Ένζυμα του κυτοχρώματος

RNA: Ribonucleic acid- Ριβονουκλεϊκό οξύ

DNA: Deoxyribonucleic acid- Δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ

SJW: Saint John's wort- βαλσαμόχορτο- υπερίκο

DMARDs: Νοσοτροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα

NSAIDs: ΜΣΑΦ- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

PBMCs: Peripheral blood mononuclear cells- Μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος

PAF: Platelet activating factor- Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

IL: ιντερλευκίνη

THF: Τετραϋδροφουράνιο

IP: Ενδοπεριτοναϊκά

TNF: Tumor necrosis factor- Παράγοντας νέκρωσης των όγκων

P-gp: P- γλυκοπρωτεΐνη

STAT-1a: Signal transducer and activator of transcription-1

PGE2: Προσταγλανδίνη E2

COX: Κυκλοξυγενάση

iNOS: Επαγόμενη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου

5-LO: 5-λιποξυγενάση

DTH: Delayed type hypersensitivity- Υπερευαισθησία επιβραδυνόμενου τύπου

IFN-γ: Ιντερφερόνη-γ

PXR: Pregnane xenobiotic receptor

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

CK: Compound K- Συστατικό K

MTX: Μεθοτρεξάτη

C_{max}: Μέγιστη συγκέντρωση

AUC: Area under the curve- Περιοχή κάτω από την καμπύλη

TGF-β: Transforming growth factor (Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β)

PPD: Πρωτοπαναξαδιόλη

PPT: Πρωτοπαναξατριόλη

FDA: Οργανισμός φαρμάκων και τροφίμων

TXA: Θρομβοξάνιο

PGI: Προστακυκλίνη

SCW: Streptococcal cell wall

NF-κB: Πυρηνικός παράγοντας κάππα-βήτα

MCV: Μέσος όγκος ερυθρού αιμοσφαιρίου

MCH: Μέση αιμοσφαιρίνη ερυθρού αιμοσφαιρίου

RBC: Ερυθρά αιμοσφαίρια

WBC: Λευκά αιμοσφαίρια

LPS: Λιποπολυσακχαρίτες

HPA: Άξονας υπόφυσης-επινεφριδίων

ADP: Διφωσφορική αδενοσίνη

GLEs: Εκχυλίσματα των φύλλων του φυτού Ginkgo

CAR: Constitutive androstane receptor

LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

PGH₂: Προσταγλανδίνη H₂

mPGES-1: Microsomal prostaglandin E synthase-1- Συνθετάση-1 της προσταγλανδίνης E των μικροσωμάτων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	7
Περίληψη.....	9
Abstract.....	10
Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 1	
1.1 Ρευματικές παθήσεις-Φάρμακα	
Γενικά.....	12
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	13
Νοσοτροποποιητικά φάρμακα.....	13
1.2 Συμπληρώματα διατροφής	
Γενικά.....	14
1.3 Κυτόχρωμα P450.....	16
Γενικά για τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης φαρμάκων-φυτικών συμπληρωμάτων.....	16
1.4 Σκοπός της μελέτης.....	17
1.5 Μεθοδολογία έρευνας.....	18
Κεφάλαιο 2-Φυτικά συμπληρώματα διατροφής	
2.1 Hypericum perforatum (St John's wort)	
Γενικά.....	19
Μηχανισμός δράσης.....	20
Φαρμακοκινητική- Αλληλεπιδράσεις.....	28
2.2 Panax Ginseng	
Γενικά.....	35
Χημική δομή- Μηχανισμός δράσης των σαπωνινών του Ginseng.....	36
Φαρμακοκινητική- Αλληλεπιδράσεις.....	38
2.3 Turmeric	
Γενικά.....	42
Φαρμακοκινητική-Μηχανισμός δράσης.....	43

Αλληλεπιδράσεις.....	47
2.4 Ginkgo biloba	
Γενικά.....	51
Μηχανισμός δράσης των κυριότερων συστατικών του εκχυλίσματος του Ginkgo biloba (EGb)-	
Φαρμακοκινητική.....	52
Αλληλεπιδράσεις.....	58
2.5 Echinacea	
Γενικά.....	61
Μηχανισμός δράσης- Ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες	62
Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.....	63
Αλληλεπιδράσεις- Φαρμακοκινητική.....	64
Κεφάλαιο 3	
3.1 Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	67
3.2 Περιορισμοί μελέτης-Μελλοντική έρευνα.....	70
Βιβλιογραφία.....	71

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Μπόγδανο Δημήτριο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, την συμπαράστασή του και την συνεχή του υποστήριξη από την αρχή μέχρι το τέλος της παρούσας εργασίας.

Επίσης ευχαριστώ τον επίκουρο καθηγητή κύριο Δαρδιάτη Ευθύμιο και την επίκουρο καθηγήτρια κυρία Κατσιάρη Χριστίνα για την αποδοχή τους ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και στο σύζυγό μου για την στήριξη, την συμπαράσταση και την κατανόησή τους καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας μου, καθώς αυτή αποτέλεσε ένα χρονοβόρο έργο ανάμεσα στις επαγγελματικές και οικογενειακές υποχρεώσεις μου.

Στο σύζυγό μου, Κωνσταντίνο
και στις κόρες μου, Στεφανία & Ηλιάνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι τα συμπληρώματα διατροφής χρησιμοποιούνται ευρέως κυρίως τα τελευταία χρόνια. Πολλοί ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συνταγογραφούμενα φάρμακα για ασθένειες όπως οι ρευματικές παθήσεις καταναλώνουν ταυτόχρονα συμπληρώματα διατροφής τα οποία είναι υπεύθυνα, κυρίως τα φυτικά, για την πρόκληση αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις μπορεί να αποβούν επικίνδυνες για τον ασθενή ιδιαίτερα όταν περιλαμβάνουν φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος όπως τα νοσοτροποποιητικά φάρμακα μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη και λεφλουνομίδη. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και συμπληρωμάτων μπορούν να μεταβάλλουν τις φαρμακοκινητικές ή/και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των χορηγούμενων φαρμάκων. Οι πιο συχνές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αφορούν συνήθως ή την επαγωγή είτε την αναστολή του μεταβολισμού φαρμάκων που καταλύεται από τα πολύ σημαντικά ένζυμα της ομάδας του κυτοχρώματος P450 (CYP). Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρέχει μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ή/και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία κατά των ρευματικών παθήσεων και φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής με εκχυλίσματα φυτών ή φυτά όπως το St John's wort, το Panax Ginseng, το Turmeric (κουρκουμάς), το Ginkgo Biloba και η Echinacea. Παρ'όλο που η σημασία αρκετών αλληλεπιδράσεων είναι αμφισβητούμενη, αυτές που προέρχονται από την συγχορήγηση με το St John's wort μπορεί να έχουν κρίσιμες συνέπειες όσον αφορά το κλινικό αποτέλεσμα. Η υπερφορίνη, το κυριότερο ενεργό συστατικό που περιέχεται στο St John's wort έχει ισχυρή συγγένεια με τον υποδοχέα PXR (pregnane xenobiotic receptor) και κατά τη σύνδεση με αυτόν ενισχύεται η έκφραση των ενζύμων του CYP3A4 στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή του CYP3A4 και συνεπώς μείωση της βιοδιαθεσιμότητας φαρμάκων όπως η κυκλοσπορίνη. Από την άλλη οι πολυφαινόλες του SJW αυξάνουν τη συγκεντρωση της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα λόγω μείωσης της απέκκρισής της από τους νεφρούς με αποτέλεσμα να προκαλούνται τοξικές επιδράσεις της στον οργανισμό. Άλλα φυτικά συμπληρώματα όπως το Ginkgo biloba, το Panax ginseng και η Echinacea έχουν μέτρια ή καθόλου επίδραση στα ένζυμα του CYP και οι αλληλεπιδράσεις τους με φάρμακα όπως τα ΜΣΑΦ είναι κυρίως φαρμακοδυναμικές, ενώ ο κουρκουμάς παρουσίασε συνεργιστική δράση στη συγχορήγηση του με μεθοτρεξάτη. Η καλή κατανόηση των μηχανισμών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φυτικών συμπληρωμάτων και φαρμάκων είναι απαραίτητη έτσι ώστε να εκτιμηθούν και να ελαχιστοποιηθούν πιθανοί κλινικοί κίνδυνοι. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να βρίσκονται σε διαρκή επαγρύπνηση για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων- συμπληρωμάτων

διατροφής ιδιαίτερα όταν πρόκειται για φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους όπως τα νοσοτροποποιητικά φάρμακα που χορηγούνται κατά των ρευματικών παθήσεων.

Λέξεις κλειδιά: συμπληρώματα διατροφής, κυτόχρωμα P450, St John's wort, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη

ABSTRACT

It is well known that dietary supplements are commonly used during the past years. Many patients taking prescription medications for rheumatic diseases are concomitantly using dietary supplements, especially herbal, which are responsible for the cause of interactions with the administered drugs. Such interactions can be dangerous for an individual patient especially when drugs with narrow therapeutic index such as disease modifying drugs methotrexate, cyclosporine and leflunomide are involved. Supplement-drug interactions can alter pharmacokinetic or/and pharmacodynamic properties of administered drugs. The most common pharmacokinetic interactions usually involve either the induction or the inhibition of the metabolism of drugs catalysed by the important enzymes of cytochrome P450 (CYP). The aim of the present essay is to provide an updated review of pharmacokinetic or/and pharmacodynamics interactions between drugs in patients with rheumatic diseases and herbal supplements or herbs such as St John's wort, Panax Ginseng, Turmeric, Ginkgo Biloba and Echinacea. Although the significance of many interactions is uncertain, but several interactions, especially those with St John's wort may have critical clinical consequences. Hyperforin, the main active ingredient in SJW has a strong affinity with the PXR receptor (pregnane xenobiotic receptor) and as a PXR ligand it promotes expression of CYP3A4 enzymes in the small intestine and liver. This in turn causes induction of CYP3A4 and can reduce the bioavailability of drugs such as cyclosporine. On the other hand, polyphenols of SJW increase plasma concentration of methotrexate because of the reduction in excretion rate of kidneys and as a result the appearance of toxic effects. Other herbal supplements such as Ginkgo Biloba, Panax Ginseng and Echinacea have moderate or no effect on CYP enzymes as inhibitors or inducers, and their interactions with drugs such as NSAIDs are mainly pharmacodynamic, while turmeric developed synergistic effect with methotrexate coadministration. Good knowledge of the mechanisms of herbal drug interactions is necessary for assessing and minimizing possible clinical risks. Healthcare professionals should remain vigilant for potential interactions between drugs and dietary/herbal supplements especially for drugs with narrow therapeutic index such as disease modifying agents administered for rheumatic diseases.

Key words: dietary supplements, cytochrome P450, St John's wort, methotrexate, cyclosporine

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής έχει διαδοθεί αρκετά τόσο στον υγιή πληθυσμό όσο και σ' αυτούς που πάσχουν από διάφορες ασθένειες χρόνιες ή μη. Πολλοί ασθενείς καταφεύγουν τις περισσότερες φορές χωρίς τη συμβουλή κάποιου επαγγελματία υγείας στη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής τα οποία είναι αρκετά διαδεδομένα ως μέρος της εναλλακτικής ή και συμπληρωματικής θεραπευτικής. Πιο συγκεκριμένα στις Η.Π.Α. πάνω από το 40% του πληθυσμού χρησιμοποιούσε συμπληρώματα διατροφής την περίοδο 1988-1994 και την περίοδο 2003-2006 το ποσοστό αυτό ξεπέρασε το 50%. [3]. Σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται ότι πάνω από 4 δισεκ. άνθρωποι σήμερα επιλέγουν τα φυτικά συμπληρώματα διατροφής ως μία βασική πηγή πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Επίσης σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, και τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, την Νότια Αμερική, την Αυστραλία η χρήση τους έχει γίνει αρκετά διαδεδομένη ως τάση που χαρακτηρίζεται με τον όρο 'εναλλακτική ιατρική'. [6,7].

Η μεγάλη ποικιλία των συστατικών που περιέχονται σε ένα συμπλήρωμα διατροφής, πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση μέσω κοινών μεταβολικών οδών, με δραστικές φαρμακευτικές ουσίες καθώς σε αρκετές περιπτώσεις δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών. Αυτό μπορεί να έχει σαν συνέπεια την μεταβολή του θεραπευτικού αποτελέσματος ακόμη και την τοξική επίδραση του φαρμάκου στον οργανισμό είτε λόγω αυξημένης συγκέντρωσης αυτού ή λόγω μειωμένης απέκκρισής του. [5,8].

Από την άλλη μεριά έχει παρατηρηθεί πως ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού παγκοσμίως ταλαιπωρείται από ρευματικά νοσήματα με πιο κοινά μεταξύ των άλλων την ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) με ποσοστό 0,8% [2] και την οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), ο επιπολασμός των οποίων αυξάνεται συνεχώς λόγω της ολοένα αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού. [1]. Η αντιμετώπιση των παραπάνω ασθενειών οι οποίες στην πλειοψηφία τους έχουν αυτοάνοση προέλευση απαιτεί συνήθως συνδυασμό φαρμάκων για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου που συνεπάγεται των ασθενειών αυτών [4] αλλά και για την τροποποίηση της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος που ευθύνεται για την πυροδότηση των περισσότερων ρευματικών παθήσεων.

Συγκεκριμένα υπάρχουν φάρμακα τα οποία χορηγούνται σε ασθενείς με ρευματικές νόσους και έχουν πιο στενό θεραπευτικό εύρος από κάποια άλλα όπως είναι η μεθοτρεξάτη η οποία είναι νοσοτροποποιητικό φάρμακο (DMARD) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ρευματικών παθήσεων

και για ψωρίαση [9, 10]. Τα συστατικά που περιέχονται στο St john's wort όπως υπερφορίνη, υπερικίνη, ρουτίνη, κερκετίνη κ.λ.π. το οποίο λαμβάνεται για συννοσηρότητες όπως η κατάθλιψη [11] αποτελούν επίσης υπόστρωμα για τα CYP3A4 και P-γλυκοπρωτεΐνη συνεπώς λαμβάνοντας υπόψιν το στενό θεραπευτικό εύρος της μεθοτρεξάτης να έχουμε εμφάνιση τοξικότητας στον οργανισμό λόγω μειωμένης ικανότητας απέκκρισης της. Ανάλογες αλληλεπιδράσεις μέσω κοινών συστημάτων μεταβολισμού και μεταφοράς μπορεί να υπάρχουν και με άλλα φάρμακα όπως για παράδειγμα τα Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) τα οποία χορηγούνται πολλές φορές ως φάρμακα πρώτης εκλογής στη ΡΑ και την ΟΑ σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής τα οποία ή μπορεί να είναι φυτικά είτε πολυβιταμινούχα.

Προκύπτουν λοιπόν τα εξής ερωτήματα: Είναι τελικά η χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής, ακόμα και όταν αυτά είναι καθαρά φυτικής προέλευσης, τόσο αθώα όσον αφορά τη χορήγησή τους μεμονωμένα ή παράλληλα με φάρμακα σε διάφορες αντιρρευματικές θεραπείες; Ποιες είναι αυτές οι πιθανές αλληλεπιδράσεις και ποια συμπληρώματα διατροφής καλό είναι να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής σε έναν ασθενή που πάσχει από ρευματικές νόσους;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ-ΦΑΡΜΑΚΑ

Γενικά

Οι ρευματικές παθήσεις είναι μια κατηγορία ασθενειών που οφείλεται σε διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, το οποίο επιτίθεται σε διάφορους υγιείς ιστούς ή όργανα αυτού. Οι κυριότερες ρευματικές παθήσεις είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οποία είναι και η πιο συχνά εμφανιζόμενη παγκοσμίως [2], ο λύκος, το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjogren's, η αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, η ουρική αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, και η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα. (JIA).

Όσον αφορά τη ρευματοειδή αρθρίτιδα η καταστροφική διαδικασία προκαλείται εξαιτίας της υπερπαραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών κυρίως μέσω των CD4 T λεμφοκυττάρων. Κατά την ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών πυροδοτείται μία πολύπλοκη φλεγμονώδης απόκριση η οδηγεί στην συγκεκριμένη περίπτωση σε σημαντική καταστροφή των αρθρώσεων. [12].

Η φαρμακολογική αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων γενικότερα αλλά και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας επικεντρώνεται σε 2 βασικά σημεία: α) στην καταπολέμηση των συμπτωμάτων του πόνου και της φλεγμονής μέσω των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και β) στην τροποποίηση και μετρίαση της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω των

νοσοτροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs) και ίσως σε κάποιες περιπτώσεις μέσω των κορτικοστεροειδών. [13], [14].

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία όσον αφορά την φλεγμονή, τον πόνο και την λειτουργία των ιστών οι οποίοι προσβάλλονται σε κάθε ρευματική πάθηση. Οι αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες των ΜΣΑΦ λόγω του μηχανισμού δράσης τους τα καθιστά αποτελεσματικά στη διαχείριση του χρόνιου πόνου και της φλεγμονής συμπτώματα πολλών ρευματικών παθήσεων και κυρίως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Τα ΜΣΑΦ παρεμποδίζουν τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη διαδικασία της φλεγμονής στον οργανισμό. [15]. Μελέτες έχουν δείξει την καλύτερη αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ έναντι της ακεταμινοφαίνης. [16].

Τα ΜΣΑΦ διακρίνονται σε δυο βασικές κατηγορίες: στους μη εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοξυγενάσης (COX), τα οποία αναστέλλουν την COX-1 και την COX-2 και ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από το γαστρεντερικό. Τέτοια φάρμακα είναι για παράδειγμα η ιβουπροφαίνη, η δικλοφαινάκη, η ινδομεθακίνη, η ναπροξένη και η μελοξικάμη. [17], [18]. Η άλλη κατηγορία των ΜΣΑΦ είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 όπως η παρεκοξίμη και η σελεκοξίμη οι οποίες ενέχουν μικρότερο κίνδυνο για παρενέργειες από το γαστρεντερικό αλλά άυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από το καρδιαγγειακό. [19].

Ωστόσο τα ΜΣΑΦ δεν έχουν νοσοτροποποιητικές ιδιότητες και επομένως για καλύτερη αντιμετώπιση των ρευματικών παθήσεων όπως η ΡΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με νοσοτροποποιητικούς παράγοντες όπως τα DMARDs.

Νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs)

Τα νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πρώτης γραμμής στις ρευματικές παθήσεις. Συγκεκριμένα μειώνουν τον πόνο και την φλεγμονή και όσον αφορά την ΡΑ μειώνουν και εμποδίζουν την περαιτέρω καταστροφή των αρθρώσεων καθώς επίσης διατηρούν την δομή και τη λειτουργικότητά τους. [20], [21]. Τα DMARDs διακρίνονται σε δυο βασικές κατηγορίες: στα μη-βιολογικά (συμβατικά-συνθετικά) και στους βιολογικούς παράγοντες οι οποίοι παρασκευάζονται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Εδώ θα ασχοληθούμε με τις αλληλεπιδράσεις της πρώτης κατηγορίας στην οποία ανήκουν φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδη καθώς επίσης και η κυκλοσπορίνη.

1.2 Συμπληρώματα διατροφής

Γενικά

Τα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν βιολογικώς ενεργά φυτοχημικά συστατικά ονομάζονται φυτικά συμπληρώματα διατροφής και συνήθως προέρχονται από τα εκχυλίσματα διαφόρων φυτών. Επίσης ως συμπλήρωμα διατροφής ορίζεται από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων κάθε προϊόν που προορίζεται για κατανάλωση και περιέχει βιταμίνες, μέταλλα, ορυκτά, ιχνοστοιχεία ή άλλα θρεπτικά συστατικά όπως αμινοξέα ή και συνδυασμό όλων των παραπάνω, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της υγείας και της διατροφικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών γενικότερα αλλά και για τη χρήση τους για ενίσχυση της φυσικής κατάστασης και της απόδοσης. Τα φυτικά συμπληρώματα διατροφής χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σωματικών αλλά και ψυχικών ασθενειών και χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως τόσο στις Ανατολικές όσο και στις Δυτικές χώρες. Τα φυτικά συμπληρώματα αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της παραδοσιακής ιατρικής με μακρά ιστορία χρήσης σε χώρες όπως η Κίνα και η Ινδία η οποία συνεχίζεται ακόμη και σήμερα [22]. Η χρήση των φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής στις Η.Π.Α. έχει παρουσιάσει ραγδαία αύξηση κατά 380% μεταξύ των ετών 1990 και 1997 [23], [24]. Τα φυτικά συμπληρώματα διατροφής κυκλοφορούν στο εμπόριο σε διάφορες μορφές με συχνότερη αυτή των εκχυλισμάτων τους εντός καψουλών και δισκίων, αλλά απαντώνται επίσης και με τη μορφή βαμμάτων και ροφημάτων.[25].

Τα φυτικά συμπληρώματα επειδή συνήθως είναι ακατέργαστα προϊόντα περιέχουν πολλά φυτοχημικά δραστικά συστατικά γεγονός που αυξάνει της πιθανότητες αλληλεπιδράσεων συγκριτικά με αυτές μεταξύ φαρμάκων. Μια πολύ συχνή παρανόηση είναι πως τα συμπληρώματα διατροφής επειδή συνήθως είναι φυτικής προελεύσεως είναι ασφαλή έτσι ώστε να καταναλωθούν ταυτόχρονα με συμβατικά φάρμακα. (Πίνακας 1). Ωστόσο το γεγονός αυτό δεν εγγυάται την ασφάλεια αυτών των προϊόντων όσον αφορά τις παρενέργειές τους, την τοξικότητά τους καθώς και την εν δυνάμει ικανότητά τους να αλληλεπιδράσουν με φάρμακα. [26]. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που χρησιμοποιούν φυτικά συμπληρώματα τα λαμβάνουν ως αυτοθεραπεία ταυτόχρονα με τη φαρμακοθεραπεία τους χωρίς να γνωρίζουν για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Πολλοί ασθενείς νιώθουν άβολα να παραδεχτούν πως καταφεύγουν με δική τους πρωτοβουλία σε φυτικά συμπληρώματα και εναλλακτικές θεραπείες γενικότερα ταυτόχρονα με τα συμβατικά φάρμακα. Μια μελέτη στις Η.Π.Α. αποκάλυψε ότι μόνο το ένα τρίτο των ασθενών ενημέρωσε τον θεράποντα ιατρό τους σχετικά με την παράλληλη λήψη συμπληρωμάτων [27]. Γεγονός αποτελούν οι συνεχώς αυξανόμενες αναφορές περιπτώσεων αλληλεπιδράσεων μεταξύ φυτικών συμπληρωμάτων και φαρμάκων που λαμβάνουν ασθενείς με ρευματικές παθήσεις. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η λήψη

εκχυλίσματος υπερικού (St John's wort) το οποίο λαμβάνεται από ασθενείς που πάσχουν από ρευματικές παθήσεις για να αντιμετωπίσουν συννοσηρότητες όπως η κατάθλιψη. Κατόπιν μελετών έχει φανεί ότι τα κύρια συστατικά του εκχυλίσματος του υπερικού υπερφορίνη, υπερικίνη, κερκετίνη ρουτίνη και αμεντοφλαβόνη επιδρούν πάνω στο εντερικό CYP3A4 και στην πρωτεΐνη-μεταφορέα φαρμάκων P-grp (P-γλυκοπρωτεΐνη) με συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωση στο πλάσμα φαρμάκων όπως η μεθοτρεξάτη η οποία λαμβάνεται ως θεραπεία για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενισχύοντας έτσι την τοξική της δράση στον οργανισμό [87].

Πίνακας 1. Παραδείγματα φυτών που χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής και ως εναλλακτικές θεραπείες θεωρούμενα 'άνευ παρενεργειών'.

ΟΝΟΜΑΤΑ ΦΥΤΩΝ	ΚΥΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ
St John's wort (Hypericum Perforatum)	Αντικαταθλιπτική , Αντιφλεγμονώδης, Ανοσορρυθμιστική
Panax ginseng	Διεγερτική, Τονωτική, Ανοσορρυθμιστική
Turmeric	Αντιοξειδωτική, Αντιφλεγμονώδης, Αντιαρθριτική
Ginkgo biloba	Σε έκπτωση διανοητικής λειτουργίας, Αγγειακές διαταραχές, Ίλιγγο, Αντιφλεγμονώδης
Echinacea	Αντιπικκή, Αντιφλεγμονώδης, Ανοσορρυθμιστική

Ως ένα επιπλέον παράδειγμα αλληλεπίδρασης μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) αναφέρονται τα λαχανικά τα οποία ανήκουν στην οικογένεια των σταυρανθών τα οποία εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις με φάρμακα τα οποία αποτελούν υποστρώματα για τα ισοένζυμα CYP1A2 [28], [29]. Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους τα φυτικά συμπληρώματα-θρεπτικά συστατικά αλληλεπιδρούν με τα συμβατικά φάρμακα προσφέρει μεγάλο όφελος στην φαρμακολογική αντιμετώπιση νόσων όπως οι ρευματικές παθήσεις καθώς μπορούν να προβλεφθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους με στόχο το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

1.3 Κυτόχρωμα P450 (CYP)

Τα ένζυμα του κυτοχρώματος (CYP) είναι μια μεγάλη ομάδα ενζύμων τα οποία είναι υπεύθυνα για την αποτοξίνωση του οργανισμού από μια μεγάλη ποικιλία ξενοβιοτικών όπως φάρμακα, περιβαλλοντικούς ρύπους και καρκινογόνους παράγοντες. Επίσης εμπλέκονται στην βιοσύνθεση της χοληστερόλης και άλλων σημαντικών λιπιδίων όπως οι προστακυκλίνες και τα θρομβοξάνια A2 τα οποία εμπλέκονται στην πρόκληση πολλών καρδιαγγειακών παθήσεων. [30], [31]. Η υποομάδα των ισοενζύμων CYP1A (CYP1A1 και CYP1A2) παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό ουσιών και φαρμάκων όπως η καφεΐνη, η θεοφυλλίνη, η βεραπαμίλη και η κλοζαπίνη. Τα CYP2D6 είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό πολλών κλινικά σημαντικών φαρμάκων όπως ορισμένοι β-αναστολείς (μετοπρολόλη), αντιαρρυθμικά, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά και οπιοειδή [32].

Πάνω από το 50% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP3A4 [30], [31]. Η δραστηριότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως φάρμακα, γενετική σύνθεση, και έκθεση σε διαιτητικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. [33]. Έχει αποδειχθεί πως τα λαχανικά και συγκεκριμένα αυτά τα οποία ανήκουν στην οικογένεια των σταυρανθών (π.χ. λάχανο, λαχανάκια βρυξελλών, και κουνουπίδι) προκαλούν επαγωγή των CYP ενζύμων και συγκεκριμένα των CYP1A1 και CYP1A2. [34].

Τα CYP3A4 είναι από τα σημαντικότερα ένζυμα του κυτοχρώματος στον ανθρώπινο οργανισμό καθώς εμπλέκονται στον μεταβολισμό των περισσότερων κλινικά σημαντικών φαρμάκων. [30, 31, 35]. Το CYP3A4 στον άνθρωπο εκφράζεται στον προστάτη, στο μαστό, στο στομάχι, στο λεπτό έντερο, στο κόλον, αλλά υπερσιχθεί κατά πολύ η έκφρασή του στο ήπαρ που αντιστοιχεί στο 30% του συνολικού πρωτεϊνικού περιεχομένου του CYP. [30],[36], [37], [38].

Γενικά για τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης φαρμάκων-φυτικών συμπληρωμάτων

Όπως οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, έτσι και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και φυτικών συμπληρωμάτων διέπονται από τις ίδιες βασικές αρχές. Οι αρχές αυτές βασίζονται εξίσου τόσο σε φαρμακοκινητικές (π.χ. αλλαγές στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα) όσο και σε φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (π.χ. αλληλεπίδραση φαρμάκων με υποδοχείς). Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ κλινικών φαρμάκων και βοτάνων ή φυτικών συμπληρωμάτων μας δείχνουν πως κάποια φυτά και κυρίως το St John's wort έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την συγκέντρωση κάποιων φαρμάκων στο πλάσμα τα οποία μεταβολίζονται μέσω του

CYP και/ή μεταφέρονται μέσω της P- γλυκοπρωτεΐνης [39]. Η P-γλυκοπρωτεΐνη απαντάται στο λεπτό έντερο, το ήπαρ και τους νεφρούς και παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση, κατανομή, και απέκκριση των φαρμάκων. Φαίνεται πως περιορίζει την κυτταρική μεταφορά από τον εντερικό αυλό στα επιθηλιακά κύτταρα και επίσης προωθεί την απέκκριση των φαρμάκων μέσω των ηπατοκυττάρων και των νεφρικών σωληναρίων στους γειτονικούς χώρους.

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τα ένζυμα του CYP καθώς και για την P-gp πιθανόν να επηρεάζουν τις αλληλεπιδράσεις που έχουν σχέση με τις συγκεκριμένες οδούς [40]. Όσον αφορά τις φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να είναι ή συνεργιστικές (τα φυτικά συμπληρώματα να ενισχύουν τη φαρμακολογική/τοξικολογική δράση των συμβατικών φαρμάκων) είτε ανταγωνιστικές (τα φυτικά συμπληρώματα να ελαττώνουν την δράση των φαρμάκων).

Παρακάτω εξετάζονται μερικές από τις σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συχνότερα χρησιμοποιούμενων φυτικών συμπληρωμάτων, με φάρμακα που χορηγούνται κατά των ρευματικών παθήσεων, και οφείλονται στους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν.

1.4 Σκοπός της μελέτης

Γενικός σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναλύοντας τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα τα φυτικά συμπληρώματα διατροφής με δύο βασικές κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά των ρευματικών παθήσεων. Οι κατηγορίες αυτές είναι : α) Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και β) τα νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs). Ο εντοπισμός αυτών των αλληλεπιδράσεων θα αποτελέσει οδηγό όσον αφορά την συγχορήγηση φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής και αντιρρευματικών φαρμάκων με στόχο την αποφυγή παρενεργειών και την επίτευξη του καλύτερου δυνατού θεραπευτικού αποτελέσματος.

Ειδικός σκοπός

Πιο συγκεκριμένα θα πραγματοποιηθεί αναζήτηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ St John's wort και μεθοτρεξάτης - κυκλοσπορίνης από τις οποίες στην πρώτη έχουμε άυξηση ενώ στην δεύτερη μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Στη συνέχεια θα εξεταστεί το Panax ginseng και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του με έναν χαρακτηριστικό εκπρόσωπο των ΜΣΑΦ την ασπιρίνη. Ο κourκουμάς εξαιτίας του φαρμακολογικού του ενδιαφέροντος σε ρευματικές παθήσεις θα εξεταστεί σε σχέση με

την μεθοτρεξάτη και τη δικλοφαινάκη. Το Ginkgo biloba επίσης θα εξεταστεί σε σχέση με την ασπιρίνη, τη δικλοφαινάκη, την ιβουπροφαίνη και τη ροφεκοζίμη και τέλος η Echinacea εξαιτίας της ανοσορρυθμιστικής της δράσης, με την κυκλοσπορίνη και γενικά με νοσοτροποποιητικά φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους.

1.5 Μεθοδολογία έρευνας

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε αναζήτηση σε βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων βιοιατρικών εργασιών όπως το Pubmed, το Google scholar καθώς και ιστοσελίδες στο διαδίκτυο με τα src (φύλλο οδηγιών χρήστη) φαρμάκων τα οποία αφορούσαν την συγκεκριμένη εργασία. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως: αλληλεπιδράσεις, φυτικά συμπληρώματα διατροφής, St John's wort, methotrexate, cyclosporine, leflunomide, panax ginseng, NSAIDs, turmeric, ginkgo biloba, Echinacea κ.λ.π. Επιλέχθηκε συγκεκριμένη βιβλιογραφία που αφορούσε τις αλληλεπιδράσεις ορισμένων αντιρρευματικών φαρμάκων με φυτικά συμπληρώματα διατροφής κατόπιν διαδραστικής επικοινωνίας με τον επιβλέποντα καθηγητή και με κριτήρια, όσον αφορά τα φυτικά συμπληρώματα, την συχνή κατανάλωσή τους από μεγάλο ποσοστό ασθενών, των θεραπευτικών ιδιοτήτων τους που πιθανόν να παρουσιάζουν και αφορούν τους ασθενείς που πάσχουν από ρευματικές παθήσεις, το είδος των αλληλεπιδράσεων τους με τα φάρμακα, και την ευκολία πρόσβασης την οποία μπορεί να έχει κάποιος σε αυτά. Παρακάτω αναλύονται τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ανασκόπησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΦΥΤΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

2.1 Hypericum perforatum ή Saint John's wort

Γενικά

Το υπερικό ή βαλσαμόχορτο (Saint John's wort, SJW) είναι ένα πολυετές ποώδες φυτό που ανήκει στην οικογένεια Hypericaceae, συναντάται σε περιοχές της Ευρώπης, Δυτικής Ασίας και βόρειας Αφρικής και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κυρίως της μέτριας έως ήπιας κατάθλιψης.[41]. Σε χώρες όπως η Γερμανία είναι ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά με τη μορφή συμπληρώματος. Το 1984 το St. John's wort συγκαταλέχθηκε από την Γερμανική Επιτροπή ως εγκεκριμένο φυτικό συμπλήρωμα διατροφής με προϋπόθεση την αξιολόγησή της ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς του ανά τακτά χρονικά διαστήματα. [42]. Επίσης έχει αναφερθεί πως βοηθάει στη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του προεμμηνορροϊακού συνδρόμου και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. [43], [44].

Πολλοί ασθενείς λοιπόν που πάσχουν από ρευματικές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα λαμβάνουν το υπερικό για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης που παρουσιάζεται ως μια συχνή συννοσηρότητα. Τα κυριότερα δραστικά συστατικά του SJW τα οποία είναι οι πολυφαινόλες υπερφορίνη, υπερικίνη, ψευδοϋπερικίνη, κερκετίνη, ρουτίνη, αμεντοφλαβόνη κ.λ.π. (Εικ.1) [11]. Μελέτες έχουν δείξει πως το SJW δρα μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης παράλληλα με την ενεργοποίηση των υποδοχέων του γάμμα-αμινοβουτυρικού και του γλουταμινικού οξέος. [45].

Πέραν της πιο γνωστής αντικαταθλιπτικής του δράσης το SJW παρουσιάζει επίσης αντιμικροβιακές[46] και αντικές ιδιότητες ιδίως όταν ενεργοποιείται από το φως.[47]. Συγκεκριμένα η υπερικίνη αναστέλλει την ικανότητα των ιών να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη. [48,49]. Επίσης αναφέρονται στη βιβλιογραφία αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές

και νευροπροστατευτικές ιδιότητες [50, 51]. Εδώ θα αναλυθούν κυρίως οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες που παρουσιάζει το εκχύλισμα του *Hypericum perforatum*.

Μηχανισμός δράσης

Το SJW έχει βρεθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες εξαιτίας της αναστολής της έκφρασης των προφλεγμονωδών παραγόντων όπως η κυκλοξυγενάση -2 (COX-2), η συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (inducible nitric oxide synthase-iNOS) και η ιντερλευκίνη-6. Δεδομένου ότι η iNOS διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στις χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες έχουν γίνει μελέτες πάνω στη ρύθμιση της έκφρασης του iNOS από το SJW σε δύο διαφορετικές σειρές ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων, στα κυψελιδικά κύτταρα A549/8 και στα DLD1 του κόλον. Το εκχύλισμα του υπερικού, ανεξαρτήτως συγκέντρωσης, βρέθηκε ότι αναστέλλει την έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου iNOS γεγονός το οποίο αξιολογήθηκε μετρώντας τις παραγόμενες ποσότητες του iNOS mRNA, της αντίστοιχης πρωτεΐνης του και της παραγωγής οξειδίου του αζώτου και στις δυο κυτταρικές σειρές. Αυτή η ανασταλτική δράση είναι αποτέλεσμα της αναστολής της μεταγραφής των αντίστοιχων γονιδίων όπως έδειξαν πειράματα σε γονίδια αναφοράς. Πειράματα μετατόπισης της ηλεκτροφορητικής κινητικότητας έδειξαν ότι το SJW ήταν μεσολαβητής μείωσης της ικανότητας σύνδεσης του DNA με τους παράγοντες μεταγραφής αυτού, όπως ο ενεργοποιητής μεταγραφής -1a (STAT-1a), αλλά όχι του πυρηνικού παράγοντα -κB.

Αυτή η αναστολή της δέσμευσης του παράγοντα STAT-1a με το DNA προέρχεται ως αποτέλεσμα της μειωμένης φωσφορυλίωσης της τυροσίνης της πρωτεΐνης STAT-1a εξαιτίας της μεσολάβησης του SJW στη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου κινάση Janus 2. [52]

Το κύριο δραστικό συστατικό του φυτού SJW είναι η υπερφορίνη.[53]. Ο βασικός μηχανισμός στον οποίον οφείλονται οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της υπερφορίνης είναι η αναστολή του ενζύμου 5-λιποξυγενάσης η οποία μεσολαβεί για το σχηματισμό των λευκοτριενίων (LT) ξεκινώντας από το αραχιδονικό οξύ. Τα προστανοειδή από την άλλη, στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι προσταγλανδίνες (PGs), οι προστακυκλίνη και τα θρομβοξάνια προέρχονται από την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος μέσω της κυκλοξυγενάσης COX. [54,55]. Προστανοειδή και λευκοτριένια παίζουν καθοριστικό ρόλο σε αλλεργικές

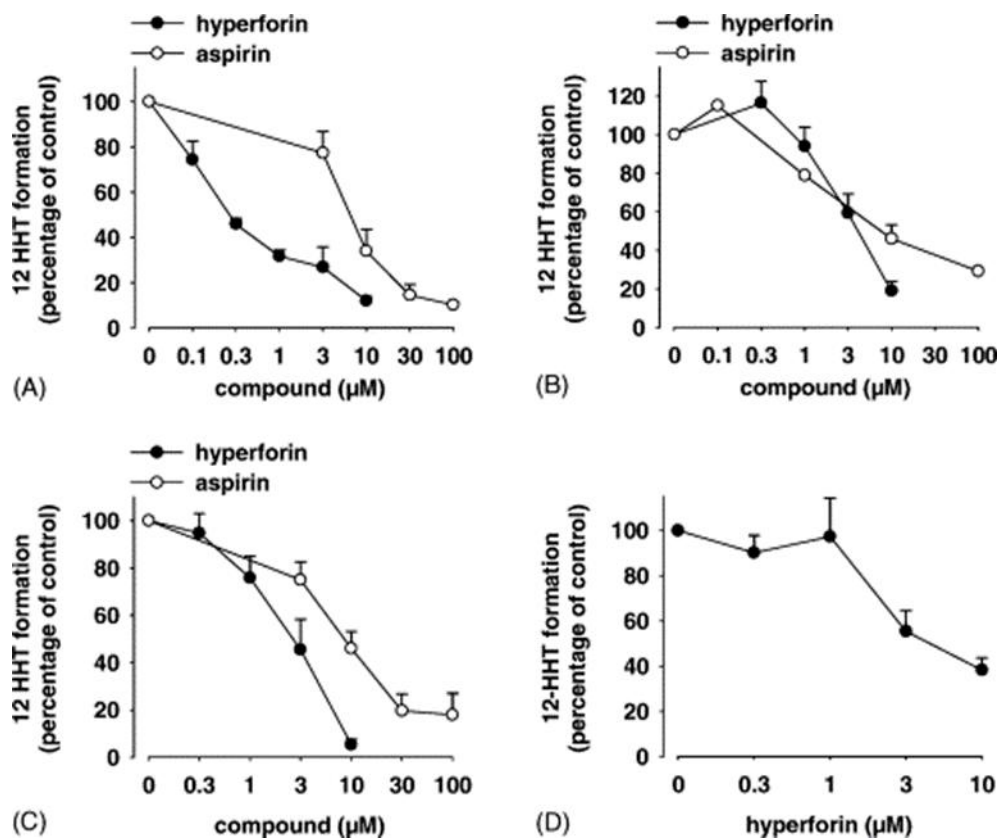
καταστάσεις και φλεγμονώδεις διαδικασίες του οργανισμού.[56]. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν *in vitro* και *in vivo* πάνω στο σχηματισμό προσταγλανδινών PGE 2, του ενζύμου κυκλοξυγενάση COX 1 και 2 και της συνθετάσης των προσταγλανδινών που βρίσκεται στα μικροσώματα, προσπάθησαν να διευκρινίσουν το ρόλο της υπερφορίνης στη διαδικασία της φλεγμονής στον οργανισμό. [57].

Η προσταγλανδίνη PGE2 είναι βασικός παράγοντας στη φλεγμονή, στον πόνο, στον πυρετό και στον καρκίνο αλλά είναι επίσης γνωστό ότι ρυθμίζει φυσιολογικές λειτουργίες στα διάφορα συστήματα του οργανισμού όπως στο γαστρεντερικό, στους νεφρούς στο ανοσοποιητικό και στο νευρικό σύστημα. [58]. Παρ'όλα αυτά η γενική αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επιφέρει κάποιες αρνητικές επιδράσεις στον οργανισμό. Ο σχηματισμός της PGE2 ξεκινάει από το αραχιδονικό οξύ (AA) και με τη βοήθεια του ενζύμου κυκλοξυγενάση COX πραγματοποιείται η σύνθεση PGH₂ και ο περαιτέρω σχηματισμός σε PGE 2 από διάφορες συνθετάσες. [59]. Εδώ θα πρέπει να δοθεί σημασία στη διαφορά μεταξύ των βασικών ενζύμων όσον αφορά τη σύνθεση των προσταγλανδινών COX-1 και COX-2 τα οποία παρουσιάζουν διαφορετική κατανομή στους ιστούς και διαφορετική εκλεκτικότητα μεταξύ των αναστολέων τους. Συγκεκριμένα η COX-1 θεωρείται υπεύθυνη για το σχηματισμό των προστανοειδών κυρίως κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ενώ η COX-2 φαίνεται να είναι η επικρατούσα ισομορφή σε φλεγμαίνοντες ιστούς οδηγώντας στη σύνθεση προφλεγμονωδών προστανοειδών. Η συνθετάση PGE 2 των μικροσωμάτων (m-PGES)-1 παράγεται από προφλεγμονώδη ερεθίσματα και είναι υπεύθυνη για την υπερβολική παραγωγή PGE2 που συνδέονται με παθολογικές καταστάσεις. [60]. Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες συν-έκφρασης ότι υπάρχει μια προτιμώμενη λειτουργική σύζευξη μεταξύ των mPGES-1 και COX-2 καθώς επίσης και δεδομένα από πειραματόζωα με επιλεκτικούς επαγωγείς m-PGES-1 μέσω των οποίων φαίνονται πιθανοί ρόλοι κλειδιά των m-PGES-1 στη διαδικασία της φλεγμονής και του πόνου. [59, 61, 62].

Εξαιτίας του γεγονότος πως η φαρμακολογική παρέμβαση στη λειτουργία των κυκλοξυγενασών έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα ωφέλιμη σε ασθένειες που προκαλούν οξύ πόνο αλλά και χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα [63] έχουν γίνει τεράστιες προσπάθειες στην ανεύρεση ουσιών που παρεμβαίνουν στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών και των λευκοτριενίων. Από τη μια έχουν βρεθεί συστατικά τα οποία παρουσιάζουν ικανοποιητική εκλεκτικότητα και αναστολή της 5-λιποξυγενάσης αλλά έχουνε σοβαρές παρενέργειες ή ανεπαρκή κλινικά δεδομένα. [56]. Από

την άλλη τα ΜΣΑΦ τα οποία είναι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης είναι τα βασικά φάρμακα εκλογής για την καταπολέμηση του πόνου, του πυρετού και της φλεγμονής.[64]. Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι το ενδιαφέρον για την εύρεση φαρμάκων και συστατικών τα οποία θα αναστέλλουν εξίσου αποτελεσματικά την κυκλοξυγενάση και στις δυο μορφές της καθώς και την 5-λιποξυγενάση εκδηλώνοντας έτσι αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα ευρέως φάσματος απαλλαγμένη από τις παρενέργειες της γαστρικής τοξικότητας και της νεφρικής βλάβης. [65].

Οι μελέτες που αναφέρονται παρακάτω [66] επιβεβαίωσαν το γεγονός πως η υπερφορίνη που βρίσκεται στο εκχύλισμα του SJW δρα ως διπλός αναστολέας της COX-1 και της 5-LO με αποτέλεσμα την πιθανή μείωση του σχηματισμού λευκοτριενίων και προστανοειδών και εκδήλωση έτσι των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του. Συγκεκριμένα απομονώθηκαν ανθρώπινα αιμοπετάλια με στόχο να προσδιοριστεί η επίδραση της υπερφορίνης του εκχυλίσματος του SJW πάνω στη δραστηριότητα της COX-1. Χρησιμοποιήθηκε η ασπιρίνη ως θετικό δείγμα ελέγχου η οποία είναι ένας κοινός αναστολέας της COX-1 με αποτέλεσμα να βρεθεί η υπερφορίνη 18 φορές ικανότερη ως αναστολέας της COX-1 από την ασπιρίνη. Σχ.1. Η ποσότητα της υπερφορίνης η οποία βρέθηκε ικανή να προκαλέσει αυτή την διπλή αναστολή ήταν από 0,09-3μM η οποία αντιστοιχεί περίπου σε μια σταθερή δόση του εκχυλίσματος του SJW 3x300mg [67]. Αξίζει να αναφερθεί πως οι δραστηριότητες των ενζύμων 12 και 15-LO καθώς επίσης και της COX-2 δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από την υπερφορίνη γεγονός που υποδεικνύει εκλεκτικότητα για την 5-LO και την COX-1. Συγκρινόμενη με την ασπιρίνη η οποία είναι ένα καλά τεκμηριωμένο ΜΣΑΦ, η υπερφορίνη βρέθηκε από 3 έως 18 φορές πιο ικανή όσον αφορά την αναστολή της COX-1 και είναι σχεδόν ισοδύναμη με τον αναστολέα της 5-LO Zileuton. [68].



Σχήμα 1. Οι επιδράσεις της υπερφορίνης στα προϊόντα σχηματισμού της COX-1 στα ανθρώπινα αιμοπετάλια μέσω των παραγώγων του αραχιδονικού οξέος 12-HHT. [(66) Dana Albert, Ilse Zündorf, Theo Dingermann, Walter E. Müller, Dieter Steinhilber, Oliver Werz Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase 2002, Pages 1767-1775].

Επιπλέον, *in vivo* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε υπεζοκωτική φλεγμονή μέσω καρραγενάνης καθώς και οίδημα πέλματος ποντικού, στο οποίο τα επίπεδα της PGE2 ήταν ιδιαίτερα ανεβασμένα, αποδείχθηκε πως οι αναστολείς της COX κατέστειλαν την φλεγμονώδη απόκριση. Συγκεκριμένα η υπερφορίνη ελάττωσε το οίδημα του πέλματος και βρέθηκε πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την ινδομεθακίνη. Στο μοντέλο της πλευρίτιδας, οι PGE2 που προκλήθηκαν από την διέγερση με καρραγενάνη αύξησαν την φλεγμονώδη απόκριση βρέθηκε πως η υπερφορίνη μείωσε τα επίπεδα της PGE2 στα εκκρίματα των αρουραίων εξασθενώντας σημαντικά τον σχηματισμό εξιδρώματος και τη διείσδυση των φλεγμονωδών κυττάρων. [69]. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με τα δεδομένα πως η αναστολή της 5-LO που προκλήθηκε σε μελέτες σε

κύτταρα [70] και έδειξαν πως η καταστολή σχηματισμού των PGE2 λόγω μείωσης της χημειοτακτικότητας των λευκοκυττάρων ενισχύουν την θεραπευτική ικανότητα της υπερφορίνης σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. (Πίνακας 2).

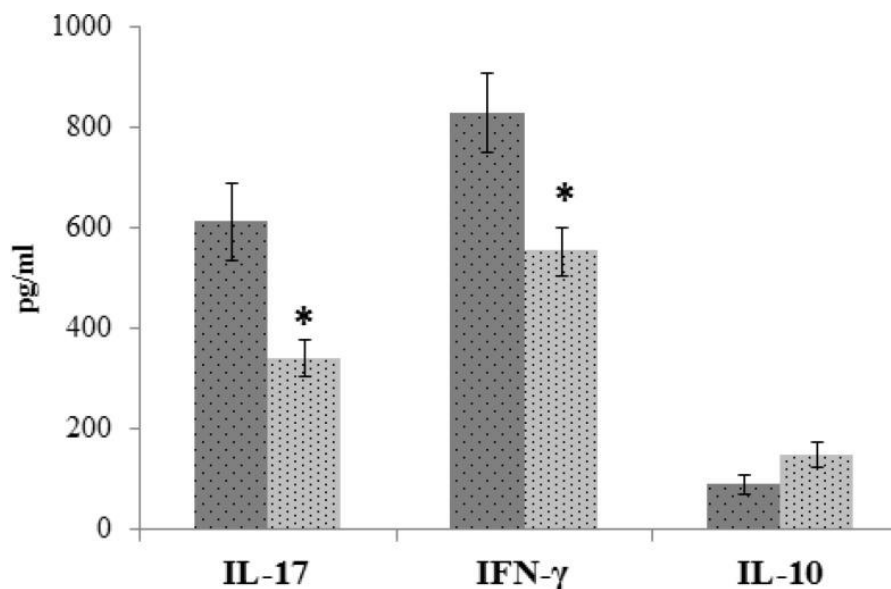
Πίνακας 2. Επιδράσεις υδροαλκοολικού εκχυλίσματος του *Hypericum Perforatum* σε χυμική και κυτταρική (ποσοστό πάχους πέλματος) ανοσία.

Ομάδα	Τίτλος αντισώματος	Ποσοστό πάχους πέλματος
Θεραπευτική αγωγή	209 ± 12,44	19,06 ± 2,32
Ελεγχος	53,19 ± 5,11	46,2 ± 3,02
P-value	<0,001	<0,01

Αναμφισβήτητα η φλεγμονώδης απόκριση και η ανοσολογική λειτουργία είναι πλήρως συνυφασμένες. Η DTH (delayed type hypersensitivity) είναι μια τυπική ανοσιακή απόκριση του οργανισμού σε ένα περιβαλλοντικό ή μικροβιακό αντιγόνο, και συγκεκριμένα των T-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα να προκαλείται κυτταρική φλεγμονή. [71]. Η αρχική προϋπόθεση για την έναρξη αυτής της ανοσολογικής αντίδρασης DTH είναι η ενεργοποίηση μιας ειδικής κατηγορίας κυττάρων, των αντιγονοειδικών T λεμφοκυττάρων. [72]. Για αρκετό καιρό αποδιδόταν στα Th1 κύτταρα η ανοσιακή απόκριση DTH [73]. Πειράματα σε ποντίκια που είχαν ανεπάρκεια στα συστατικά του άξονα IL-12/Th1 καθώς επίσης και της IL-12a, IFN-γ ή του υποδοχέως IFN-γ έδειξαν ότι ήταν πιο επιρρεπή στην αυτοανοσία. Με την ανακάλυψη της IL-17 η οποία παράγει τα CD4 T λεμφοκύτταρα (Th17) λύθηκε αυτό το κενό στην ανοσοπαθολογία.[74,75,76]. Η IL-17 έχει πιθανές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [77] καθώς επίσης είναι και βασικός παράγοντας για την πρόκληση της DTH. [72]. Φαίνεται επίσης πως τα Th 17 κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης, ενώ τα Th1 καθορίζουν την βλάβη στους ιστούς [73]. Μετα την ανοσοποίηση με complete Freund's adjuvant (CFA) τα νεκρά μυκοβακτήρια παράγουν το κατάλληλο περιβάλλον για την πόλωση των Th17 και Th1 των T λεμφοκυττάρων τα οποία είναι ειδικά για το

συγκεκριμένο αντιγόνο που υπάρχει μέσα στο CFA. Επίσης φαίνεται πως η IL-6 συμμετέχει στη διαδικασία της πόλωσης των Th-17.[78].

Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν πως κατά τη θεραπεία με υδροαλκοολικό εκχύλισμα SJW στα ποντίκια μετά από την ανοσοποίησή τους με ερυθροκύτταρα προβάτου (SRBC) υπήρξε ικανή μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-17, IFN- γ και IL-6 και κατά συνέπεια μείωση της DTH απόκρισης. Τα επίπεδα της IL-10, μιας κυτοκίνης με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες δεν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων. (Σχ.2) Ωστόσο οι αναλογίες INF- γ προς IL-10 και IL-17 προς IL-10 μειώθηκαν σημαντικά. (Πίνακας 3).



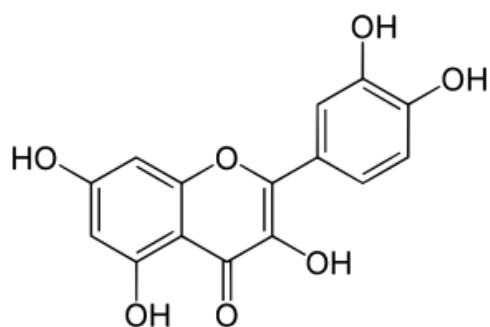
Σχ.2. Παραγωγή κυτοκινών μετά από θεραπεία με υδροαλκοολικό εκχύλισμα SJW. Κύτταρα σπληνός απομονώθηκαν από ποντίκια ανοσοποιημένα με SRBC τα οποία καλλιεργήθηκαν με 50 μ l PHA (1mg/ml) για 72 ώρες. Τα επίπεδα των IFN- γ , IL-17 και IL-10 στις καλλιέργειες προσδιορίστηκαν μετά από 72 ώρες με τη μέθοδο ELISA. [(79) Seyyed Meysam Abtahi Froushani et al. Immunomodulatory effects of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* Avicenna J Phytomed. 2015 Jan-Feb; 5(1): 62–68].

Πίνακας 3. Αναλογία κυτοκινών μεταξύ IFN-γ:IL-10 και/ή IL-17:IL-10M

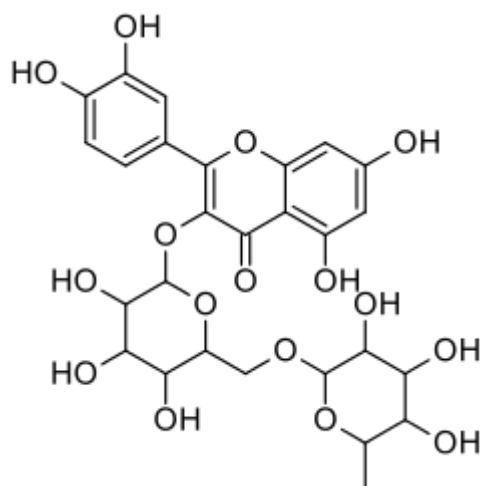
Ομάδα κυτοκινών	αναλογίας	IFN-γ: IL-10	IL-17: IL-10
Θεραπευτική αγωγή		6.16 ± 0.8	4.716 ± 0.94
Έλεγχος		21 ± 3.22	14,34 ± 1,8
P-value		<0,001	<0,001

Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα ανοίγονται νέες προοπτικές για τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους το SJW παρουσιάζει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Η αξιοσημείωτη μείωση των IL-17 και IFN-γ θα μπορούσε να εξηγήσει την μείωση της απότομης έκρηξης στα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα του αναπνευστικού σε ποντίκια που τους χορηγήθηκε SJW εφόσον τα μονοκύτταρα/μακροφάγα παίζουν κι αυτά ρόλο στην DTH.[71].

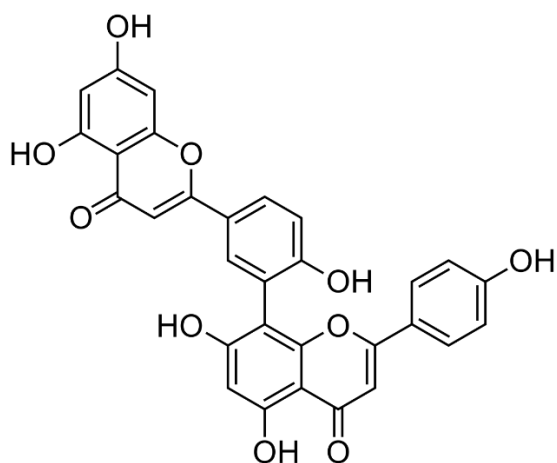
Επιπλέον, η αύξηση της ανοσολογικής απόκρισης στα εξωκυττάρια υγρά του σώματος (χυμική ανοσία) η οποία θα επιφέρει μείωση της DTH κατά την θεραπεία με SJW δεν είναι πολύ μακριά. Αναφέρθηκε πρόσφατα σε μία μελέτη πως υδροαλκοολικό εκχύλισμα SJW που χορηγήθηκε ως συμπλήρωμα διατροφής, αύξησε τη χυμική ανοσία ορνίθων έναντι του εμβολίου του ιού της γρίπης [80]. Το γεγονός αυτό ενισχύθηκε με την σημαντική μείωση στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Η αυτοανοσία σχετιζόμενη με τα T-λεμφοκύτταρα παίζει καθοριστικό ρόλο στις αυτοάνοσες ασθένειες που έχουν συγκεκριμένα όργανα-στόχους [72,81]. Κατά συνέπεια τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν πως τα φυτικά εκχυλίσματα του SJW μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενα όσον αφορά τη θεραπεία οργανοειδικών αυτοάνοσων ασθενειών. Ωστόσο υπάρχουν κι άλλοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί όσον αφορά τις ανοσορυθμιστικές ιδιότητες του SJW οι οποίοι χρήζουν διερεύνησης. [79]



Κερκετίνη



Ρουτίνη



Αμεντοφλαβόνη

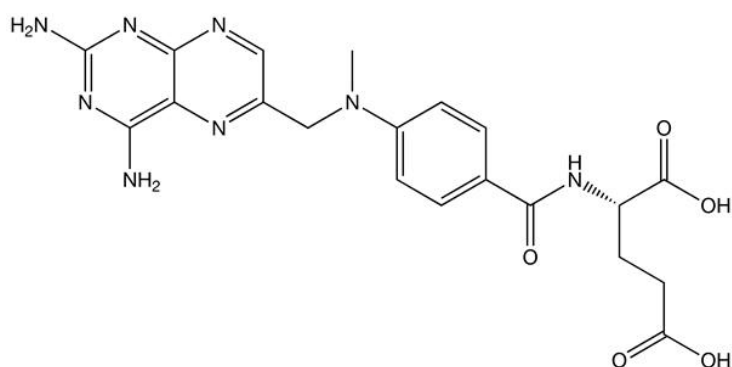
Εικ.1. Χημικοί τύποι των κυριότερων δραστικών συστατικών του St. John's wort

Φαρμακοκινητική-Αλληλεπιδράσεις

Μετά από μελέτες σε υγιείς εθελοντές σχετικά με την απορρόφηση και απομάκρυνση του εκχυλίσματος της υπερικίνης, έχουν βρεθεί μετρήσιμα επίπεδα στο πλάσμα 2 έως 3 ώρες μετά την χορήγησή του από το στόμα. Τις πρώτες τρεις μέρες παρατηρήθηκε μια απότομη αύξηση της συγκεντρώσεως στο πλάσμα η οποία αύξηση συνεχίστηκε με μικρότερο ρυθμό για μερικές εβδομάδες μετά την αρχική χορήγησή του εκχυλίσματος. Ο χρόνος ημιζωής κυμάνθηκε μεταξύ 24 με 48 ώρες. [82].

Ένας μεγάλος αριθμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ του SJW και πολλών φαρμάκων έχει αναφερθεί κυρίως μέσω επαγωγής των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. [83,84,85,86,87]. Οι πολυφαινόλες που περιέχονται στα φυτικά εκχυλίσματά του (Εικ.1) μεταβολίζονται κυρίως με αντιδράσεις σύζευξης στο έντερο ή/και στο ήπαρ [88] με αποτέλεσμα να εμφανίζονται στην κυκλοφορία με τη μορφή γλυκουρονιδίων και θεικών αλάτων. [89]. Οι ενώσεις αυτές βρίσκονται με τη μορφή των ανιόντων σε pH<7,4 και επομένως να αποτελούν πιθανά υποστρώματα των πρωτεϊνών μεταφορέων MRPs και OATs (μεταφορέων οργανικών ανιόντων). [90,91,92].

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας αντιμεταβολίτης με μικρό θεραπευτικό εύρος και χρησιμοποιείται ως αντινεοπλασματικός παράγοντας σε οξείες λευχαιμίες [93], οστεοσάρκωμα [94] , ως νοσοτροποποιητικό φάρμακο σε ρευματικές παθήσεις [95] και ψωρίαση [96] λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της. (Εικ.2). Η μεθοτρεξάτη παρεμβαίνει στην παραγωγή των προφλεγμονωδών παραγόντων όπως οι προσταγλανδίνες, [97], [98], εκδηλώνοντας τη θεραπευτική της δράση σε παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα επηρεάζει τη δραστηριότητα του ενζύμου 5,10, μεθυλο-THF ρεδοκτάσης με οδηγώντας σε αναστολή της σύνθεσης του μεταβολισμού των πουρινών και πυριμιδινών με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης του RNA και DNA. [99]. Η τοξικότητά της έγκειται στο γεγονός ότι δρα στην S- φάση του κυτταρικού κύκλου επηρεάζοντας κυρίως τους ιστούς με μεγάλη αναπλαστική ικανότητα όπως ο μυελός των οστών.[100].



Εικ.2 Χημικός τύπος μεθοτρεξάτης

Μετά τη χορήγησή της από το στόμα, η μεθοτρεξάτη απορροφάται από το γαστρεντερικό και μεταβολίζεται σε πολύ μικρό βαθμό στην 7-υδροξυμεθοτρεξάτη ενώ το μεγαλύτερο μέρος αυτής αποβάλλεται αναλλοίωτο από τα νεφρά μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργού μεταφοράς. [101],[102] Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα έχουμε ταχεία συσσώρευση του φαρμάκου λόγω μειωμένης αποβολής του.

Κλινικά έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μεθοτρεξάτης και των ΜΣΑΦ οι οποίες καταλήγουν σε καταστολή του μυελού των οστών και οξεία νεφρική ανεπάρκεια [103,104] εξαιτίας του γεγονότος ότι η μεθοτρεξάτη αποτελεί υπόστρωμα των πρωτεϊνών μεταφοράς MRP 1,2,3,4 [105,106,107] και των μεταφορέων οργανικών ανιόντων OAT 1,2,3,4 [108,109,110,111].

Βασιζόμενοι στο γεγονός το οποίο τα γλυκουρονίδια και τα θειικά άλατα, που είναι προϊόντα μεταβολισμού των πολυφαινόλων του Saint John's wort, είναι πιθανά υποστρώματα των MRPs και των OATs υποθέτουμε πως οι μεταβολίτες αυτοί ανταγωνίζονται τη μεθοτρεξάτη για την νεφρική απέκκρισή της καταλήγοντας έτσι σε σημαντικές τοξικές αλληλεπιδράσεις στον οργανισμό. Για το λόγο αυτό έγινε πειραματική μελέτη σε αρουραίους η οποία ερευνά την αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση SJW και μεθοτρεξάτης στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν πως η συγχορήγηση 300mg/kg SJW προκάλεσε σημαντική αύξηση της C_{max} και της AUC_{0-t} της μεθοτρεξάτης γεγονός το οποίο συνηγορεί στην αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά της λόγω της μειωμένης απομάκρυνσής της από την ταυτόχρονη χορήγηση του SJW. Πίνακας 5.

Παρατηρήθηκε ότι οι πολυφαινόλες του SJW βρέθηκαν ως προϊόντα μεταβολισμού στους αρουραίους με τη μορφή των γλυκουρονιδίων και των θεικών αλάτων [84] τα οποία σε φυσιολογικό pH βρίσκονται με τη μορφή ανιόντων και είναι πιθανά υποστρώματα των MRPs και OATs. Λόγω της βασικής οδού αποβολής της μεθοτρεξάτης μέσω των ούρων οι συζευγμένοι μεταβολίτες των πολυφαινόλων του SJW πιθανόν να ανταγωνίζονται τη μεθοτρεξάτη για τη νεφρική απέκκριση μέσω των ούρων. Ο ανταγωνισμός αυτός γίνεται για τις θέσεις των πρωτεϊνικών φορέων MRPs και OATs και εξηγεί την ελαττωμένη απέκκριση του φαρμάκου όπως φαίνεται και από τα προφίλ των ορών των αρουραίων.

Κατ'επέκταση η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση μεταξύ μεθοτρεξάτης και SJW η οποία έχει ως μεσολαβητή την πρωτεΐνη MRP 2 μπορεί να επεκταθεί και στον άνθρωπο λόγω του γεγονότος πως η κατανομή και λειτουργία των MRPs είναι ανάλογες με αυτές των αρουραίων. [112].

Όπως φάνηκε από την παραπάνω μελέτη η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης με SJW οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσής της στον οργανισμό λόγω μειωμένης αποβολής του φαρμάκου με αποτέλεσμα την εκδήλωση των τοξικών επιδράσεων της. Προτείνονται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του SJW με φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους όπως η μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 5. Επίδραση του SJW στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της μεθοτρεξάτης.

Μέγεθος	Επίδραση
AUC	Σημαντική αύξηση
C _{max}	Σημαντική αύξηση

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο με στενό θεραπευτικό εύρος και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μεταμοσχεύσεως οργάνων (καρδιάς, νεφρών, ήπατος κ.λ.π.) για την πρόληψη απόρριψης του μοσχεύματος. Επίσης έχει ένδειξη για περιπτώσεις σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη καθώς και για θεραπεία της ψωρίασης όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση ή δεν είναι ανεκτή η συστηματική της θεραπεία (PUVA, ρετινοειδή και μεθοτρεξάτη). [113]. (Εικ.3)

Πίνακας 6. Επίδραση του SJW στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της κυκλοσπορίνης

Μέγεθος	Επίδραση
AUC	Μείωση 40-60%
C _{min}	Μείωση 40-60%
C _{max}	Μείωση 40-60%

Το SJW αποτελεί υπόστρωμα για τον υποδοχέα PXR ο οποίος είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα διαφόρων κυττάρων όπως των ηπατικών και των κυττάρων του γαστρεντερικού συστήματος. Ο PXR είναι ένας από τους παράγοντες μεταγραφής που καθορίζουν την έκφραση των γονιδίων του ενζύμου CYP3A4 και της P-gp μέσα στον πυρήνα των ηπατικών και εντερικών κυττάρων. [121], [122]. Επομένως κάθε υπόστρωμα το οποίο ενεργοποιεί τον PXR θα έχει σαν συνέπεια την αυξημένη έκφραση του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την έκφραση του CYP3A4 με αποτέλεσμα να έχουμε μεγαλύτερες ποσότητες του ισοενζύμου το οποίο με τη σειρά του θα μεταβολίζει μεγαλύτερες ποσότητες κυκλοσπορίνης καθώς και αύξηση της P-gp η οποία είναι υπεύθυνη για την διαμεμβρανική εκκροή της από τα κύτταρα.

Τα δραστικά συστατικά τα οποία περιέχονται στο SJW (Εικ.1) και κυρίως η υπερφορίνη αποτελούν υπόστρωμα για τον υποδοχέα PXR ο οποίος βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. [123]. Ο υποδοχέας PXR αποτελείται από 3 περιοχές οι οποίες επηρεάζουν τη λειτουργία και το επίπεδο δραστηριότητας στην έκφραση των γονιδίων. Συγκεκριμένα η τρίτη περιοχή του υποδοχέα (δεσμευτική περιοχή συνδέτη) είναι εκεί όπου πραγματοποιείται η σύνδεση με υποστρώματα όπως τα φάρμακα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μεταγραφής περισσότερων γονιδίων.

Συνεπώς καθώς τα συστατικά του SJW διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη είτε με διάχυση είτε με ενεργητική μεταφορά θα συνδεθούν με τη συγκεκριμένη περιοχή του υποδοχέα PXR που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Προκαλείται έτσι μια μετατροπή του συμπλόκου αποακετυλάσης της ιστόνης έτσι ώστε το PXR να εισέλθει στον πυρήνα του κυττάρου. Από κει και πέρα το σύμπλοκο υποδοχέα-συνδέτη είτε προσλαμβάνει συν-ενεργοποιητές για να σχηματίσει ομοδιμερές ή ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR) όπου τώρα μπορεί να προσδέεται στις περιοχές ενίσχυσης του γονιδίου στόχου. Όταν αυτό συμβεί τότε η μεταγραφή του γονιδίου για το CYP3A4 ενεργοποιείται καθώς

επίσης πραγματοποιείται και η ενεργοποίηση του γονιδίου ABCB1 το οποίο είναι απαραίτητο για την δημιουργία της P-gr. Όσο μεγαλύτερες ποσότητες CYP3A4 και P-gr παράγονται τόσο αυξάνεται και η ικανότητα μεταβολισμού των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα για το CYP3A4, όπως η κυκλοσπορίνη, και να εξαλειφθούν τα υποστρώματα της P-gr από το εσωτερικό του κυττάρου επιταχύνοντας έτσι την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό. [121], [122].

Εκτός από την ισχυρή επαγωγή του ενζύμου CYP3A4 που προκαλείται από τα συστατικά του SJW, αναφέρεται σε κάποιες μελέτες πιθανή επαγωγή του ισοενζύμου CYP1A2 του κυτοχρώματος P450. Συγκεκριμένα σε κάποιες σειρές ηπατικών κυττάρων παρατηρήθηκε επαγωγή του CYP1A2 από την υπερικίνη, ενώ σε κάποιες άλλες σειρές ηπατοκυττάρων παρατηρήθηκε επαγωγή της έκφρασης του CYP1A2 από την υπερφορίνη.[124]. Από την άλλη, *in vivo* μελέτες που χρησιμοποίησαν καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων για τον προσδιορισμό της επίδρασης της υπερικίνης και της υπερφορίνης στη δραστικότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και στην έκφραση του mRNA δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη δραστικότητα του CYP1A2.[125]. *In vitro* μελέτες έδειξαν πως η υπερικίνη ίσως επάγει τη δραστικότητα του CYP1A2 γεγονός που επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των πειραμάτων πάνω στις σειρές των ηπατοκυττάρων HepG2.[126]. Αντιθέτως σύμφωνα με τον Ernst (1999) το εκχύλισμα του SJW αποτέλεσε ισχυρό επαγωγέα του CYP1A2 σε κύτταρα WRL-68 και επιπλέον βρέθηκε από τους Karyekar et al. 2002 ότι η έκφραση του CYP1A2 στα κύτταρα του εντέρου LS180 αυξήθηκε κατά πολύ από το SJW ανεξαρτήτου συγκέντρωσης. Όλα τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν πως το CYP1A2 είναι ένας πιθανό ένζυμο- στόχος του P450 [127] και κατά συνέπεια χρειάζονται περισσότερες μελέτες κυρίως για την *in vivo* δραστικότητα του SJW. Θα πρέπει λοιπόν να δοθεί προσοχή όσον αφορά τη συγχρόνηση SJW με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται μέσω του CYP1A2 ή και να αποφευχθεί η χορήγησή του μέχρι να επιβεβαιωθεί κατά πόσο είναι ασφαλής. Ένα παράδειγμα φαρμάκου το οποίο ένα μέρος του μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2, σύμφωνα με μελέτες *in vitro*, είναι η λεφλουνομίδη που χρησιμοποιείται ως ανοσοτροποποιητικό φάρμακο σε ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. [128].

Πίνακας 7. Επίδραση του SJW στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και P-gp.

Ένζυμο-πρωτεΐνη	Είδος επίδρασης
CYP3A4	Ισχυρή επαγωγή
CYP1A2	Πιθανή επαγωγή
CYP2E1	Σημαντική επαγωγή
CYP2C19	Σημαντική επαγωγή
CYP2C9	Πιθανή επαγωγή
CYP2D6	Δεν παρατηρήθηκε επίδραση
P-gp	Ισχυρή επαγωγή

2.2 Panax Ginseng

Γενικά

Το Ginseng είναι μία ομάδα φυτών που περιλαμβάνει παραπάνω από δώδεκα είδη που ανήκουν στο γένος Panax της οικογένειας Araliaceae. Ετυμολογικά, η λέξη Panax προέρχεται από την ελληνική λέξη πανάκεια, που σημαίνει «θεραπεία των πάντων» και «μακροζωία». Για χιλιάδες χρόνια το ginseng χρησιμοποιούταν για την αποκατάσταση της σωματικής ευεξίας και ως προσαρμογόνο ανακουφίζοντας από το σωματικό και ψυχικό στρες και την κούραση. [129]. Από τα αρχαία χρόνια μέχρι και σήμερα θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα φάρμακα της παραδοσιακής κινεζικής ιατρικής και ιδιαίτερα τώρα τελευταία έχει κερδίσει την προσοχή παγκοσμίως ως φάρμακο της εναλλακτικής ιατρικής και ως συμπλήρωμα διατροφής. [130]. Ειδικότερα στην ανατολική Ασία το ginseng θεωρείται ένα από τα πιο πολύτιμα φυτά της βοτανοθεραπευτικής. Υπάρχουν 17 διαφορετικά είδη του γένους Panax, με το P.ginseng, το P.notoginseng, και το P.quinquefolius να είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στη θεραπευτική λόγω της περιεκτικότητάς τους σε σαπωνίνες οι οποίες έχουν πολλαπλές φαρμακολογικές ιδιότητες. [131].

Τα τελευταία χρόνια είναι έχει γίνει από τα πιο συχνά καταναλισκόμενα φυτικά συμπληρώματα διατροφής παγκοσμίως φτάνοντας το συνολικό ποσό των 2,1 εκατ.δολαρίων σε πωλήσεις το 2013. Η παγκόσμιες απαιτήσεις για προϊόντα που περιέχουν ginseng στο

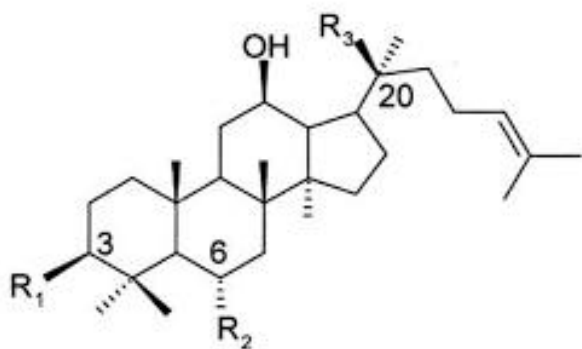
τέλος του 2016 υπολογίστηκε περίπου στα 5,2 εκατ. Κιλά με μια πρόγνωση πως μέχρι το 2025 η παγκόσμια αγορά διακίνησής του να φτάσει το ποσό των 7,51 δις δολαρίων. [132]

Τα δύο πιο κοινά χρησιμοποιούμενα είδη είναι το *Panax ginseng* (γνωστό ως κορεάτικο ginseng) το οποίο φύεται σε Κίνα και Κορέα και το *Panax quinquefolius* το οποίο (γνωστό ως αμερικάνικο ginseng) το οποίο αναπτύσσεται στις Η.Π.Α. και στον Καναδά. [132]. Το ginseng περιέχει διάφορα δραστικά συστατικά όπως οι σαπωνίνες, τα λιπαρά οξέα, οι πολυσακχαρίτες και μεταλλικά άλατα. Μεταξύ των άλλων, οι πιο σημαντικές φαρμακολογικές του ιδιότητες αποδίδονται κυρίως στις τριτερπενικές σαπωνίνες του γνωστές ως τζινσενοσίδες. [133].

Πρόσφατα έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον σχετικά με τα φαρμακολογικά οφέλη του ginseng όσον αφορά τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Τα οφέλη αυτά αφορούν κυρίως επιδράσεις στο ΚΝΣ μέσω της βελτίωσης της αιματικής ροής των αγγείων του εγκεφάλου, αντικαρκινικές ιδιότητες, ευεργετικές ιδιότητες στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και στην θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη και των επιπλοκών του. Εδώ θα επικεντρωθούμε περισσότερο στις ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες του φυτού καθώς και στις πιθανές αλληλεπιδράσεις του με φάρμακα κατά των ρευματικών παθήσεων.

Χημική δομή-μηχανισμός δράσης των σαπωνινών του ginseng

Η βασική χημική δομή των σαπωνινών του ginseng είναι μία υδρόφοβη στεροειδής δομή που αποτελείται από 4 δακτυλίους με trans διάταξη και διαφορετικά μόρια υδατανθράκων σε κάθε θέση.(π.χ. γλυκόζη, ραμνόζη, ξυλόζη και αραβινόζη που συνδέονται στις θέσεις C3, C6 και C20. [134]. Οι κύριες κατηγορίες σαπωνινών που περιέχονται σ'αυτό είναι οι παναξαδιόλες (PPD) που περιέχουν ένα άτομο υδρογόνου συνδεδεμένο με τον C6 και οι παναξατριόλες (PPT) οι οποίες έχουν μια πλευρική αλυσίδα σακχάρου που συνδέεται με τον C6. Εικ.4



Εικόνα 4. Βασική χημική δομή των σαπωνινών του ginseng. Όπου $R_1=OH$, $R_2=H$, $R_3=OH$ είναι η δομή των σαπωνινών της ομάδας της πρωτοπαναξαδιόλης PPD. Όπου $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=OH$ είναι οι σαπωνίνες της ομάδας της πρωτοπαναξατριόλης. PPT.

Οι ανοσορρυθμιστικές και αντικαρκινικές δράσεις των σαπωνινών του ginseng είναι σε πολλές περιπτώσεις αλληλένδετες. Για παράδειγμα μία παναξατριόλη η Rg1 έχει αναφερθεί πως αυξάνει την ανοσιολογική απόκριση του οργανισμού τόσο σε κυτταρικό επίπεδο, όσο και μέσω του πλάσματος.[135]. Επιπλέον οι παναξατριόλες φαίνεται να ενισχύουν την διαφοροποίηση των μονοκυττάρων στα δενδριτικά κύτταρα, υποδεικνύοντας μια πιθανή χρησιμότητα στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου.[136]. Μια *in vivo* μελέτη έδειξε ότι με τη χορήγηση Rg1 σε ποντίκια τρεις μέρες πριν την ανοσοποίηση, αυξήθηκε ο αριθμός των κυττάρων σπληνός καθώς και των αντιγονοδραστικών T-λεμφοκυττάρων. Επίσης βελτιώθηκε η αναλογία των Th κυττάρων και ο ρυθμός απόπτωσης των κυττάρων του σπληνός.[135].

Επίσης οι σαπωνίνες του ginseng έχουν βρεθεί πως έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, γεγονός που τις καθιστά χρήσιμες στη θεραπεία διαφόρων αυτοάνοσων ασθενειών. Συγκεκριμένα το συστατικό K (CK) το οποίο είναι ένας βασικός ενεργός μεταβολίτης των σαπωνινών της ομάδας της παναξαδιόλης προκύπτει από την βιομετατροπή τους από τους μικροοργανισμούς του εντέρου μετά από την από του στόματος χορήγησή του ginseng.[137]. Ο μεταβολίτης αυτός έχει την ικανότητα να ρυθμίζει προς τα πάνω την διαφοροποίηση των κυττάρων Treg *in vitro* αυξάνοντας την παραγωγή των ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών TGF- β και IL-35. Επιπλέον έχει αναφερθεί πως η CK μπορεί να καταστείλει την προκαλούμενη αρθρίτιδα σε αρουραίους αυξάνοντας τα κύτταρα Treg και καταστέλλοντας

την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων. [138]. Επιπλέον σε in vitro και in vivo μελέτες έχει βρεθεί ότι και το P.ginseng αλλά και το P.quinquefolius ενεργοποίησαν τον πολλαπλασιασμό των B λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα να αυξηθεί η παραγωγή IL-2,IL-10 και ιντερφερόνης γ σε κύτταρα σπλήνας ποντικών. [127,139,140].

Φαρμακοκινητική-Αλληλεπιδράσεις

Σύμφωνα με μελέτες φαρμακοκινητικής σε ανθρώπους, η απορρόφηση από το αίμα του συστατικού K ξεκινάει 4 ώρες μετά την λήψη του εκχυλίσματος P.ginseng και φτάνει στη μέγιστη τιμή της 9-14 ώρες μετά τη χορήγησή του [141]. Ενδιαφέροντα είναι τα δεδομένα από την μελέτη του Wang et al. (2011) πάνω στο P.quinquefolius (10gr από του στόματος σε μια κούπα νερό) τα οποία έδειξαν ότι ο τζινσενοσίδης Rb1 έφτασε στη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα (C_{max}) 4 ώρες μετά τη χορήγηση του, ενώ εκείνη τη στιγμή το συστατικό K δεν ανιχνεύτηκε καθόλου. [141]. Ωστόσο το φαρμακολογικό προφίλ του ginseng δεν έχει κατανοηθεί πλήρως εξαιτίας των πολλών και διαφορετικών χημικών δομών των τζινσενοσιδών που περιέχονται σ' αυτό.

Ο ρυθμός απορρόφησης των σαπωνινών του ginseng είναι χαμηλός μετά την από του στόματος χορήγησή του και για να ανιχνευστούν τα συστατικά του στο πλάσμα η λαμβανόμενη δόση θα πρέπει να είναι αρκετά υψηλή. Ο εκτεταμένος μεταβολισμός στη γαστρεντερική οδό, η χαμηλή διαλυτότητα των απογλυκοζυλιωμένων προϊόντων και η χαμηλή διαπερατότητα μέσω των μεμβρανών περιορίζουν την εντερική απορρόφηση των σαπωνινών του ginseng.[142], [143].

Η βιοδιαθεσιμότητα των σαπωνινών της πρωτοπαναξαδιόλης (PPD) και της πρωτοπαναξατριόλης ήταν μικρότερη από 5% με τις PPT να υπερτερούν σε βιοδιαθεσιμότητα έναντι των PPD. [144], [145]. Υψηλές από του στόματος δόσεις πιθανόν να προκαλούν κορεσμό στο μεταβολισμό με αποτέλεσμα αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας. [146].

Η κατανομή στους ιστούς έδειξε πως το ήπαρ και η χολή είναι οι βασικές οδοί απομάκρυνσης των σαπωνινών του ginseng από την κυκλοφορία.[147], [148]. Το ηπατικό κυτόχρωμα P450 καταλύει των μεταβολισμό των τζινσενοσιδών μέσω της διαδικασίας της οξυγόνωσής τους. [149]. Η προσθήκη τμημάτων σακχάρων Ra3,Rb1,Rc και Rd στους τζινσενοσίδες PPD παρεμπόδισε την μεταφορά τους μέσω των χοληφόρων με αποτέλεσμα

επιβράδυνση της απέκκρισης μέσω της χολής. Οι περισσότεροι τζινσενοσίδες και τα απογλυκοζυλιωμένα προϊόντα τους αποβάλλονται από τη χολή μέσω ενεργού μεταφοράς. [150]. Σύμφωνα με τις καμπύλες χρόνου των σαπωνινών του ginseng μετά από του στόματος χορήγησής τους οι οποίες έδειξαν πολλαπλές κορυφές, υπάρχουν ενδείξεις πως υφίστανται επαναρρόφηση μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας.[146]. Ένα πολύ μικρό ποσοστό 0,2%-1,2% περίπου των τζινσενοσιδών αποβάλλεται από των ανθρώπινο οργανισμό μέσω των ούρων.[151].

Λόγω της ποικιλίας των συστατικών του και της ιδιαίτερης φαρμακολογικής του δραστηριότητας το ginseng παρουσιάζει πολύπλοκες φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολλοί πιθανοί κίνδυνοι αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Οι συστάσεις για αποφυγή αλληλεπιδράσεων βασίζονται συχνά σε *in vitro* μελέτες, μελέτες σε πειραματόζωα και μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών. Δεδομένα από κλινικές μελέτες ελέγχου στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι διαθέσιμα.

Οι Yu et al. έκαναν μια σύγκριση του αμερικανικού και του ασιατικού εκχυλίσματος ginseng πάνω στην έκφραση του γονιδίου των ηπατικών ενζύμων P450 σε αρουραίους και σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων αρουραίων, όπου δεν βρέθηκαν στοιχεία επαγωγής του CYP2B1, CYP3A23, και CYP1A2. [152]. Σε μια άλλη μελέτη δεν βρέθηκε επίσης καμία επίδραση του ginseng στις ισομορφές CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 και CYP2D6. Ωστόσο στους ηλικιωμένους, το CYP2D είχε υποστεί μερική αναστολή.[153], [154].

Οι Liu et al. αξιολόγησαν την επίδραση του ginseng στη δράση του ηπατικού συστήματος P450 χρησιμοποιώντας τζινσενοσίδες και τα προϊόντα αποδόμησής τους στον εντερικό αυλό, πάνω σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και cDNA εκφραζόμενο ως CYP3A4. Οι τζινσενοσίδες επέδειξαν ασθενή ή καθόλου αναστολή πάνω στην δραστηριότητα των ισοενζύμων CYP3A4, CYP2D6, CYP2A6, και CYP1A2. Οι εντερικοί μεταβολίτες ανέστειλλαν τον μεταβολισμό μέσω του P450. Το συστατικό K, η πρωτοπαναξαδιόλη και η πρωτοπαναξατριόλη παρουσίασαν μέτρια αναστολή του CYP2C9 αλλά ισχυρή αναστολή της δράσης του CYP3A4. Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν πως μετά από του στόματος χορήγηση, οι τζινσενοσίδες μπορεί να επηρεάσουν την δραστηριότητα του ηπατικού συστήματος P450 *in vivo* μέσω των εντερικών μεταβολιτών του ginseng [155]. (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Επίδραση του Panax Ginseng στη δράση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450

Ένζυμα CYP450	Δράση
CYP3A4	Σημαντική αναστολή μέσω εντερικών μεταβολιτών
CYP2C9	Μέτρια αναστολή
CYP2D6	Ασθενής ή καθόλου αναστολή
CYP2E1	Δεν βρέθηκε επίδραση
CYP1A2	Ασθενής ή καθόλου αναστολή

Ενδιαφέρον υπάρχει όσον αφορά την επίδραση του ginseng στη διαδικασία της πήξης του αίματος. Οι τζινσενοσίδες αναστέλλουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων *in vitro* μέσω αναστολής του σχηματισμού των θρομβοξανίων A₂ TXA₂. [156]. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν παράταση του χρόνου προθρομβίνης και ενεργοποίηση μερικώς του χρόνου θρομβοπλαστίνης. [157]. Μια άλλη μελέτη έδειξε πως η αντιαιμοπεταλιακή ικανότητα της παναξανόλης, ενός από τα συστατικά του ginseng μπορεί να είναι αναστρέψιμη στον ανθρώπινο οργανισμό.[158]. Τελευταία, οι Lee et al. αξιολόγησαν τις τζινσενοσίδες Rg6,F4, Rk3,Rh4,Rs3,Rs4 και Rs5, οι οποίες απομονώθηκαν από επεξεργασμένο ginseng, για την δραστηριότητά τους πάνω στην συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Ο βαθμός αυτής της δραστηριότητας βρέθηκε να ποικίλλει. [159], [160].

Η ασπιρίνη και γενικότερα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται κατά του πόνου και της φλεγμονής σετη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην οστεοαρθρίτιδα. [161]. Ο μηχανισμός με τον οποίον δρουν είναι η ελάττωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών και των θρομβοξανίων μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλοξυγενάση (COX). [162], [163]. Η ανασταλτική δράση της ασπιρίνης πάνω στην COX είναι μη αναστρέψιμη, ενώ των υπολοίπων ΜΣΑΦ είναι αναστρέψιμη με αποτέλεσμα τα αποτελέσματα που προκαλούνται από την ανασταλτική επίδραση της ασπιρίνης στην COX να είναι πιο έντονα σε σχέση με τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ. Ωστόσο και στις δυο κατηγορίες Μ.Σ.Α.Φ. μπορεί να υπάρξουν αλληλεπιδράσεις με φυτικά συμπληρώματα διατροφής τα οποία κατά τον μεταβολισμό τους παρεμβαίνουν στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών και των θρομβοξανίων όπως το ginseng που αναφέρθηκε πιο πάνω.

Επιπλέον η ασπιρίνη αλλά και τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ παρουσιάζουν υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα την αλληλεπίδρασή τους με φυτικά συμπληρώματα διατροφής που μπορεί να έχουν την ίδια ιδιότητα. Παρ'όλα αυτά δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με αυτόν τον μηχανισμό αλληλεπίδρασης. Επίσης η ασπιρίνη λαμβανόμενη σε σχετικά υψηλές δόσεις (π.χ. >3g/day) προκαλεί μείωση της προθρομβίνης, ενός παράγοντα εμπλεκόμενου στη πήξη του αίματος. [164].

Στα αιμοπετάλια βιοσυντίθεται το θρομβοξανίο TXA_2 , μη προσταγλανδινικό παράγωγο, που ασκεί ισχυρή συγκολλητική δράση. Στα αιμοφόρα αγγεία βιοσυντίθεται η προστακυκλίνη PGI_2 που είναι ισχυρός αναστολέας της συγκολλησεως των αιμοπεταλίων. Η ρύθμιση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων in vivo εξαρτάται κυρίως από την ισορροπία των δυο αυτών παραγόντων. Η ανασταλτική δράση της ασπιρίνης και των άλλων ΜΣΑΦ στην COX προφανώς επηρεάζει την βιοσύνθεση των δυο αυτών ενώσεων. Επειδή όμως τα αιμοπετάλια έχουν περιορισμένες δυνατότητες πρωτεϊνοσύνθεσης, δεν μπορούν να παράγουν νέα ποσότητα COX κατά τη διάρκεια της ζωής τους (8-10 μέρες) με αποτέλεσμα η αναστολή βιοσύνθεσης της COX να έχει σαν συνέπεια την αναστολή της βιοσύνθεσης του TXA_2 για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που ισχύει για την PGI_2 . Επομένως το τελικό αποτέλεσμα της δράσης της ασπιρίνης και των άλλων ΜΣΑΦ είναι η αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. [161].

Η διαταραχή αυτή του μηχανισμού πήξεως έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας αιμορραγίας. Υψηλές δόσεις ασπιρίνης επίσης, μειώνουν την παραγωγή προθρομβίνης δημιουργώντας επιπλέον προβλήματα αιμορραγιών.

Επιπλέον η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών που προκαλείται από τη ΜΣΑΦ και ιδιαίτερα από την ασπιρίνη έχει ως συνέπεια την ελατωμένη προστασία του γαστρεντερικού βλεννογόνου από το γαστρικό οξύ με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο γαστρικής αιμορραγίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. [165].

Συνεπώς η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με ginseng το οποίο παρουσιάζει αντιαιμοπεταλιακή δράση αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας στο στομάχι και στο σώμα γενικότερα. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων μεταξύ ginseng και ΜΣΑΦ θα ήταν συνετό να αποφεύγεται η συγχορήγησή τους ή να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

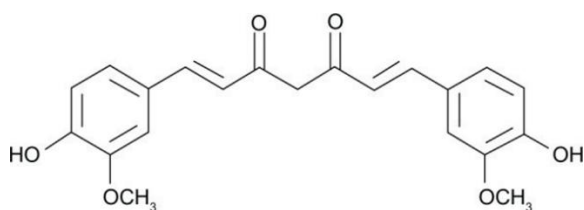
2.3 Turmeric

Γενικά

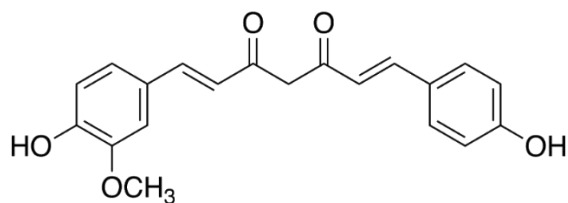
Ο κουρκουμάς (turmeric) είναι ένα ποώδες αειθαλές φυτό (*Curcuma longa*) της οικογένειας Zingiberaceae. [166]. Είναι γνωστό από τη μαγειρική ως μπαχαρικό αλλά επίσης και για τις θεραπευτικές του ιδιότητες γνωστές χιλιάδες χρόνια πριν κυρίως από τη χρήση του στις ασιατικές χώρες ως αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες, αντιμικροβιακό και αντικαρκινικό. [167].

Εκτός από την μαγειρική ο κουρκουμάς χρησιμοποιείται και ως συμπλήρωμα διατροφής με τη μορφή δισκίων, καψουλών, αλοιφών, ενεργειακών ποτών και καλλυντικών. Τα κουρκουμινοειδή (σχ.1) έχουν εγκριθεί από τον FDA των Η.Π.Α. ως ‘γενικά ασφαλή’ (GRAS) [168] καθώς κλινικές δοκιμές έχουν δείξει καλή ανεκτικότητα και προφίλ ασφαλείας ακόμα και σε δοσολογίες μεταξύ 4-8 γρ./ημέρα [169] καθώς και σε δοσολογίες μέχρι και 12 γρ./ημέρα στο 95% της συγκέντρωσης στα τρία βασικότερα κουρκουμινοειδή. [170].

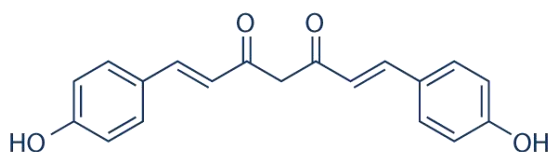
Τα κυριότερα δραστικά συστατικά του τα κουρκουμινοειδή είναι η κουρκουμίνη, η διμεθοξυκουρκουμίνη και η δισδιμεθοξυκουρκουμίνη. (σχ. 1)



(α) κουρκουμίνη



(β) διμεθοξυκουρκουμίνη



(γ) δισδιμεθοξικουρκουμίνη

Σχήμα 1. Οι χημικές δομές των κυριότερων κουρκουμινολών

Η κουρκουμίνη είναι ένα από τα σημαντικότερα δραστικά συστατικά που περιέχονται στον κουρκουμά και ευθύνεται για τις περισσότερες βιολογικές δράσεις του. [171]. Κατόπιν ερευνών πάνω στην κουρκουμίνη έχουν βρεθεί πιθανές αντιφλεγμονώδεις, αντιπερλιπιδαιμικές, αντιοξειδωτικές, αντικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Η κουρκουμίνη ενδέχεται να κατέχει επίσης αντινεοπλασματική, αντιαποπτωτική, αντιαγγειογενετική, ανοσοτροποποιητική, αντιθρομβωτική, αντιδιαβητική και αντιλιθογόνο δράση. [172],[173]. Πειραματικά έχει αναφερθεί πως η κουρκουμίνη παρουσιάζει αντιαρθρική δράση και συγκεκριμένα κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. (ΡΑ). [174].

Φαρμακοκινητική-Μηχανισμός δράσης

Σε μια μελέτη στην οποία χορηγήθηκε σε αρουραίους κουρκουμίνη σε δοσολογία 1g/kg σώματος, βρέθηκε πως το 75% της δόσης αποβλήθηκε αμετάβλητο στα κόπρανα ενώ ελάχιστες ποσότητες εντοπίστηκαν στα ούρα.[175]. Αργότερα προσδιορίστηκε πως μόνο το 60% της χορηγούμενης κουρκουμίνης από το στόμα είναι απορροφάται, ενώ το περισσότερο απ'αυτό μετατρέπεται σε γλυκουρονίδια και θειϊκές ενώσεις τα οποία αποβάλλονται μέσω των ούρων.[176]. Μετά από ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της κουρκουμίνης σε αρουραίους, τα αποτελέσματα έδειξαν την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων αυτής αλλά και των μεταβολιτών της στη χολή, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι πιθανόν να υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό κατά την απορρόφησή της από το έντερο και πιθανή επανακυκλοφορία [177], [178]. Κάποιες άλλες μελέτες έδειξαν πως η συγχορήγηση από το στόμα της κουρκουμίνης με την πιπερίνη, ένα συστατικό το οποίο βρίσκεται στο πιπέρι, είχε

σαν αποτέλεσμα αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης, πιθανόν εξαιτίας της αναστολής της γλυκουρονιδίωσης της κουρκουμίνης από την πιπερίνη. [179]. Κατά συνέπεια η κουρκουμίνη κατά τη χορήγησή της σε αρουραίους παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα μετά την *per os* χορήγησή της και πιθανόν να μεταβολίζεται και στο έντερο.

Όσον αφορά φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους υπάρχει πολύ μικρός αριθμός κλινικών δεδομένων, με τις περισσότερες από αυτές να έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς πάσχοντες από καρκίνο [180]. Συνεπώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν φαρμακοκινητικά δεδομένα και να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της κουρκουμίνης σε διάφορες ασθένειες.

Ίσως από τις πιο σημαντικές δράσεις του κουρκουμά είναι οι αυτές κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μέσω των αντιφλεγμονωδών και ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων του. Πειραματικά χρησιμοποιούμενο ως συμπλήρωμα διατροφής καταγράφηκε η αποτελεσματικότητά του κατόπιν ενδοπεριτοναϊκής και από του στόματος χορήγησης σε μελέτες SCW (streptococcal cell wall) προκαλούμενης αρθρίτιδας. [181]. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η δραστηριότητα των συστατικών του κουρκουμά όσον αφορά την πρόληψη της αρθρίτιδας, συγκρινόμενο με τη θεραπεία της ήδη υπάρχουσας αρθρίτιδας, είναι ανάλογη με αυτή των ειδικών αναστολέων του NF-κB και των αναστολέων του TNF σε μοντέλα πειραματοζώων με ρευματοειδή αρθρίτιδα. [182],[183].

Εφόσον ο κουρκουμάς χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα διατροφής, έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του τόσο ενδοπεριτοναϊκά όσο και μετά από του στόματος χορήγησής του σε μελέτες με SCW (streptococcal cell wall) προκαλούμενη αρθρίτιδα. [181]. Εφόσον η δράση της κουρκουμίνης κατά της απορρόφησής της και του μεταβολισμού της μέσω της γαστρεντερικής οδού είναι ήδη γνωστή, υπολογίστηκε η δόση των κουρκουμινοειδών έτσι ώστε να εξασφαλιστεί μία ομοιόμορφη αποδέσμευση των δραστικών συστατικών του φυτού. Ένα κλάσμα 15μg κουρκουμινοειδών/kg/day για *IP* χορήγηση το οποίο υπολογίστηκε περίπου σε δόση 23mg/kg/day αντιστοιχεί σε μία καθημερινή από του στόματος δοσολογία περίπου 1.5 gm των 3 κυριότερων κουρκουμινοειδών σε ανθρώπους λάμβάνοντας υπόψιν 3 βασικές προϋποθέσεις: α) ότι η βιολογική δράση του εκχυλίσματος οφείλεται κυρίως στην περιεκτικότητά του σε κουρκουμινοειδή, β) ότι τα κουρκουμινοειδή έχουν 10% βιοδιαθεσιμότητα στον ανθρώπινο οργανισμό και γ) ότι πρέπει να γίνουν επιπλέον

διορθώσεις σχετικά με την περιοχή επιφάνειας των τρωκτικών σε σχέση με αυτή των ανθρώπων. [184],[185].

Τα αίτια της θνησιμότητας των 5 από τα 87 πειραματόζωων τα οποία πέθαναν 17 μέρες μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του εκχυλίσματος κουρκουμά δεν μπόρεσαν να διερευνηθούν μετά από την αξιολόγηση των ερυθροκυττάρων, της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας των επιζώντων. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα σε προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε από του στόματος ή IP ένα πιο καθαρό εκχύλισμα κουρκουμίνης περισσότερο από 90% στα 3 κυριότερα κουρκουμινοειδή [154], αφήνοντας ανοιχτή την πιθανότητα πως άλλα συστατικά [186] και/ή IP χορήγηση του εκχυλίσματος κουρκουμά πιθανόν να συνέβαλλαν στο θάνατο των πειραματόζωων.

Στη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται πως ο κουρκουμάς αναστέλλει *in vivo* τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, ο οποίος ενεργοποιείται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στα συνοβιακά κύτταρα των αρθρώσεων με PA [187] καθώς επίσης και γονίδια-κλειδιά στη δημιουργία της φλεγμονής τα οποία ενεργοποιούνται μέσω του παράγοντα NF-κΒ. Το αποτέλεσμα αυτό σε συνδυασμό με προηγούμενες *in vitro* μελέτες που δείχνουν επίσης την ανασταλτική δράση του κουρκουμά στην ενεργοποίηση του NF-κΒ (μέσω απενεργοποίησης του συμπλέγματος της IκΒ κινάσης) [188] συνηγορούν στην αντιφλεγμονώδη-αντιαρθριτική δράση του. Κατά συνέπεια πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία παρασκευάζονται με σκοπό την αντιαρθριτική τους δράση έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης με αυτό των συμπληρωμάτων διατροφής με κουρκουμά την αναστολή του παράγοντα NF-κΒ. [189], [190].

Δεδομένου του σημαντικού ρόλου του παράγοντα NF-κΒ στην αυτοανοσία [191] οι παραπάνω *in vivo* μελέτες αποδεικνύουν τη χρησιμότητα του κουρκουμά σε ασθένειες που πυροδοτούνται από μη σωστή ενεργοποίηση των NF-κΒ συσχετιζόμενων φλεγμονωδών αντιδράσεων οι οποίες οδηγούν σε ασθένειες όπως ασθμα, πολλαπλή σκλήρυνση και φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.[189].

Επιπλέον πολλές μελέτες έχουν δείξει τις ανοσορυθμιστικές ικανότητες της κουρκουμίνης μέσω των T-λεμφοκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων. [192]. Συγκεκριμένα έχει φανεί πως η κουρκουμίνη ενισχύει την κυτταρική απόπτωση των ουδετερόφιλων στον άνθρωπο.[193].

Αρχικά εξετάστηκε η επίδραση της κουρκουμίνης τόσο στη αυθόρμητη απόπτωση των ουδετερόφιλων όσο και στην απόπτωση προκαλούμενη μετά από μετανάστευση διπλής στιβάδας κυττάρων ανθρώπινου πνευμονικού ενδοθηλίου-επιθηλίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η κουρκουμίνη αύξησε την απόπτωση των ουδετεροφίλων καθώς και των κυττάρων που μετακινήθηκαν μεταξύ της διπλής στιβάδας ενδοθηλίου-επιθηλίου του πνεύμονα. Για τον περαιτέρω προσδιορισμό της επίδρασης της κουρκουμίνης στη λειτουργία των ουδετερόφιλων εφαρμόστηκαν χημικές δοκιμές δραστικότητας και μετανάστευσης της μυελοϋπεροξειδάσης. Η θεραπεία με κουρκουμίνη έδειξε μια μειωμένη μετανάστευση των ουδετερόφιλων και απελευθέρωση μυελοϋπεροξειδάσης με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων. Για την περαιτέρω διερεύνηση του πιθανού μηχανισμού δράσης εξετάστηκε η επίδραση της κουρκουμίνης στην δραστικότητα της p38 μιτογενώς ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης και της κασπάσης-3. Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη αύξηση της φωσφορυλίωσης της p38 και της δραστικότητας της κασπάσης-3 παρουσία κουρκουμίνης. Η θεραπεία του ειδικού αναστολέα p38, SB203580, έδειξε μείωση της επαγόμενης από την κουρκουμίνη κυτταρικής απόπτωσης καθώς και της δραστικότητας της κασπάσης -3. Μέσω της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η κυτταρική απόπτωση των ουδετερόφιλων στον άνθρωπο προκαλούμενη από την κουρκουμίνη έχει ως βασικό μηχανισμό την ενεργοποίηση του p38 και της δραστηριότητας του ενζύμου κασπάσης-3.

Όσον αφορά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του φυτού, πιθανόν να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί εκτός από την αναστολή του παράγοντα NF-κB, καθώς επίσης και κάποια άλλα μη-κουρκουμινοειδή υποπροϊόντα του εκχυλίσματός του τα οποία να παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση. [193].

Πολλοί ασθενείς καταφεύγουν συχνά στα συμπληρώματα με κουρκουμά ως εναλλακτική λύση σε αυτή της χρήσης των αναστολέων της κυκλοξυγενάσης (COX). [194]. Συγκεκριμένα, αποτελέσματα *in vivo* μελετών δείχνουν ότι ο κουρκουμάς αναστέλλει την παραγωγή PGE₂ στην περιοχή της φλεγμονής παρεμποδίζοντας την τοπική έκφραση της COX-2.

Εξίσου αξιοσημείωτη είναι η επίδραση του κουρκουμά πάνω στην καταστροφή των αρθρώσεων μέσω των οστεοκλαστών, όπως έχει αποδειχθεί σε μοντέλα SCW-προκαλούμενης αρθρίτιδας. Συγκεκριμένα *in vitro* τα κουρκουμινοειδή παράγωγα παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση μέσω του γονιδίου RANKL οστεοκλαστών με απευθείας

επίδραση σε αυτούς, [195], [196]. Ωστόσο σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν και την *in vivo* δραστικότητα των κουρκουμοειδών. Επιπλέον από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φαίνεται πως αναστέλλεται η παραγωγή φλεγμονωδών ενεργοποιητών των οστεοκλαστών μέσω εξισορρόπησης της αναλογίας RANKL:OPG. Δεδομένου του σημαντικού ρόλου των IL-1 στην φλεγμονή και καταστροφή των οστών στην αρθρίτιδα [197] καθώς και της ιδιότητας επαναρρόφησης του TNF α [198], αξίζει να αναφερθεί ότι ο κουρκουμάς κατέστειλε την έκφραση της IL-1 αλλά όχι του TNF α των αρθρώσεων τόσο κατά την οξεία όσο και κατά την χρόνια φάση της SCW-προκαλούμενης αρθρίτιδας.

Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές έτσι ώστε τα συμπληρώματα που περιέχουν κουρκουμά να μπορούν να συστήνονται για θεραπευτική χρήση καθώς επίσης και να προσδιοριστεί αν η θεραπεία με επαρκείς δόσεις εκχυλισμάτων κουρκουμά μπορεί όντως να χρησιμοποιηθεί ως πρόληψη ή /και θεραπεία των εξάρσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς επίσης και στην πρόληψη/θεραπεία άλλων κοινών μορφών αρθρίτιδας στον γενικό πληθυσμό.

Αλληλεπιδράσεις

Η μεθοτρεξάτη η οποία φαρμακολογικώς ανήκει στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών και ανοσοκαταστολέων θεωρείται ένα νοσοτροποποιητικό αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) [199] το οποίο σε χαμηλές δοσολογίες χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ακόμη όμως και οι χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστροεντερικές, ηπατικές, αιματολογικές και πιο σπάνια αναπνευστικές διαταραχές. [200].

Πιο συγκεκριμένα τα πολυγλουταμίδια της μεθοτρεξάτης επηρεάζουν την 5,10-μεθυλο-THF ρεδοκτάση οδηγώντας έτσι σε αναστολή του μεταβολισμού των πουρινών και των πυριμιδινών με αποτέλεσμα αναστολή της σύνθεσης του DNA και RNA. Η τοξικότητά της οφείλεται στην δραστικότητά της πάνω στην S-φάση του κυτταρικού κύκλου, επηρεάζοντας ιστούς που έχουν μεγάλη ικανότητα ανάπλασης όπως ο μυελός των οστών. [201].

Βασίζομενοι στο γεγονός ότι η κουρκουμίνη εμφανίζει αντι-αρθριτικές ιδιότητες [174] θα εξεταστεί εδώ κατά πόσο ο συνδυασμός κουρκουμίνης και μεθοτρεξάτης θα μπορούσε να

είναι ωφέλιμος ως προς την έκβαση της θεραπείας και την αιματολογική τοξικότητα που προκαλείται κατά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Σύμφωνα με πειράματα που έγιναν σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε τεχνητός αρθρίτιδα μέσω προσθήκης FCA (Freund's complete adjuvant) φάνηκε πώς το οίδημα το οποίο επέμενε από την 9^η μέρα μέχρι το τέλος της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, μειώθηκε σημαντικά με το συνδυασμό μεθοτρεξάτης-κουρκουμίνης καθώς και η αρθρίτιδα ($P < 0,05$) σε σύγκριση με το θετικό δείγμα ελέγχου.

Επίσης παρατηρήθηκε μια σημαντική συνεργιστική αντιαρθριτική δράση κατά το συνδυασμό μεθοτρεξάτης-κουρκουμίνης συγκεκριμένα σε δόσεις των 100mg/kg, με αποτέλεσμα να μειωθεί η δόση της μεθοτρεξάτης κατά του ήμισυ.

Η έκθεση σε φάρμακα κατά της ΡΑ όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η ινδομεθακίνη προκαλεί αλλοιώσεις στο μέγεθος και τον πληθυσμό των κυττάρων του αίματος. Η συγκέντρωση της αιμογλοβίνης, ο αιματοκρίτης και ο RBC είναι σημαντικά μεγέθη με τα οποία αξιολογείται η αιματολογική τοξικότητα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη παρατηρείται σημαντική μείωση των παραπάνω μεγεθών και σ' αυτό το σημείο σύμφωνα με μελέτες φαίνεται πως ο συνδυασμός κουρκουμίνης-μεθοτρεξάτης βελτιώνει τα αποτελέσματα των παραπάνω μετρήσεων. Τα μεγέθη τα οποία έχουν σχέση με τα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι τα MCV, MCH και MCHC και συγκεκριμένα η αύξηση του MCV είναι ένας καλός προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την αιματολογική τοξικότητα. Εφόσον η μεθοτρεξάτη προκαλεί μείωση των αποθεμάτων του φυλλικού οξέος στον οργανισμό προκαλεί εμφανή αύξηση των τιμών MCV, γεγονός αναστρέψιμο μετά την συνδυαστική θεραπεία της με κουρκουμίνη. Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση των τιμών MCH και MCHC κατά την συνδυαστική θεραπεία.

Μικρή προς μέτρια αύξηση επίσης παρατηρήθηκε στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στα πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα γεγονός το οποίο συσχετίζεται με την αύξηση της ιντερλευκίνης - $\text{I}\beta$. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων και κοκκιοκυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί πως τα T-λεμφοκύτταρα παίζουν έναν αρκετά σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΡΑ καθώς ο συνοβιακός ιστός αποτελείται ως επί το πλείστον από αυτά.

Ακόμη και σε χαμηλές δοσολογίες η μεθοτρεξάτη είναι ικανή να προκαλέσει οξειδωτικό στρες στον οργανισμό. [202] Η κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων αποτελείται κυρίως από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι επιρρεπή σε οξειδωτικές βλάβες. Ο μηχανισμός προστασίας της κουρκουμίνης αφορά κυρίως την ικανότητά της να δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα να μειώνεται η καταστροφή των ερυθροκυττάρων που προκαλείται από τη μεθοτρεξάτη. Επιπλέον, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η κουρκουμίνη μειώνει την αιματολογική τοξικότητα της MTX έγκειται στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων συστημάτων μεταφοράς μεταγραφικών παραγόντων και ενζύμων μέσω συγκεκριμένων οδών που δύσκολα προσδιορίζονται. [203]. Παρ'όλα αυτά η προστατευτική δράση της πιθανότατα αποδίδεται στην αύξηση της ικανότητας ερυθροποίησης του οργανισμού. Έχει αναφερθεί ότι τα πρόδρομα ερυθροκύτταρα επηρεάζονται αντιστρόφως ανάλογα από αύξηση των επιπέδων TNF, γεγονός το οποίο συμβαίνει στη PA οδηγώντας σε μείωση της ερυθροποίησης. [204], [205]. Η MTX αναστέλλει τον TNF μόνο *in vitro* με ελάχιστη επίδραση *in vivo*. Η κουρκουμίνη ως πιθανός αναστολέας του παράγοντα NF-kB, ο οποίος ευνοεί τη μεταγραφή του TNF γονιδίου, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ερυθροποίησης. Επίσης σταθεροποιεί την μεμβράνη των λυσοσωμάτων με αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων. Η επαναφορά στον αριθμό των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στα φυσιολογικά επίπεδα δείχνει ότι η κουρκουμίνη μπορεί να καλύπτει τις αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από τη μεθοτρεξάτη κατά τη θεραπεία της PA πιθανώς μέσω αναστολής της απελευθέρωσης ιντερλευκινών και λευκοτριενίων (Πίνακας 9). Κατά συνέπεια η μείωση της δόσης της μεθοτρεξάτης και η συγχορήγηση κουρκουμίνης προστατεύει τον οργανισμό από τον κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας γι'αυτό και συγκριτικά με την μονοθεραπεία με MTX σε FCA-προκαλούμενη αρθρίτιδα προτιμάται ο συνδυασμός της με κουρκουμίνη.

Πίνακας 9. Αιματολογικές διαταραχές μεθοτρεξάτης και μηχανισμοί εξισσορόπησης με τη συγχορήγηση κουρκουμίνης.

Αιματολογικοί δείκτες	Παρενέργειες MTX	Επίδραση κουρκουμίνης
HCT %	Μείωση	Αύξηση
MCV (fl)	Αύξηση	Μείωση
MCH (pg)	Μείωση	Αύξηση
MCHC (g/dl)	Μείωση	Αύξηση
WBC	Μικρή προς μέτρια αύξηση	Επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα
RBC	Μείωση	Αύξηση

Όσον αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ κουρκουμίνης και ΜΣΑΦ, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη 45 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε για 8 εβδομάδες είτε 50mg δικλοφαινάκης ή 500mg κουρκουμίνης με τη μορφή του συμπληρώματος BCM-95TM ή και των δύο. Το BCM-95-TM περιέχει εκτός από κουρκουμίνη, επίσης και έλαια κουρκουμά έτσι ώστε να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητά του. Στην αρχή και στο τέλος της μελέτης αξιολογήθηκε η κατάσταση της ασθένειας σύμφωνα με το DAS (Disease Activity Score), την ευαισθησία στον πόνο και το οίδημα των αρθρώσεων, και με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Τα σκορ κατά DAS και ACR ήταν βελτιωμένα και στις τρεις ομάδες μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε συνεργιστική δράση μεταξύ κουρκουμίνης-δικλοφαινάκης, αλλά ούτε και παρατηρήθηκε μείωση της δραστηριότητας της δικλοφαινάκης από την κουρκουμίνη. [206]

Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα έλαβαν την καλύτερη δυνατή θεραπεία διάρκειας 8 μηνών με ΜΣΑΦ με ή χωρίς την παράλληλη λήψη σκευάσματος κουρκουμίνης (200mg/ημέρα). Βρέθηκε ότι η παράλληλη λήψη κουρκουμίνης βελτίωσε παραμέτρους όπως ο πόνος το μούδιασμα και γενικότερα την ποιότητα ζωής του ασθενούς μειώνοντας τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής ιντερλευκινών 1 και 6. Στην ομάδα που έλαβε την κουρκουμίνη, παρατηρήθηκαν μειώσεις στην πρόσληψη των ΜΣΑΦ (63%) και άλλων παυσίπονων (43%) με συμπέρασμα την πιθανή συνέργεια μεταξύ κουρκουμίνης και ΜΣΑΦ στο συγκεκριμένο πληθυσμό. [207].

Τέλος όσον αφορά τον άνθρωπο, λίγες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης κουρκουμίνης και φαρμάκων έχουν διεξαχθεί και με μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Από τις υπάρχουσες μελέτες σε καμία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από συγχορήγηση κουρκουμίνης και φαρμάκων. Χρειάζονται πολύ περισσότερες κλινικές μελέτες πάνω στον άνθρωπο έτσι ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω οι πιθανές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κουρκουμίνης-ΜΣΑΦ καθώς και των σκευασμάτων κουρκουμίνης με αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα.

2.4 Ginkgo biloba

Γενικά

Το *Ginkgo biloba* είναι το μοναδικό φυτικό είδος της οικογένειας Ginkgoaceae, αυτοφυές στην Κίνα και τελευταία καλλιεργούμενο παγκοσμίως για καλλωπιστικούς αλλά και ιατρικούς κυρίως σκοπούς. [208]. Το εκχύλισμα των φύλλων του φυτού *G. biloba* (EGb) του οποίου τα κυριότερα συστατικά έχουν ταυτοποιηθεί ως γλυκοσίδες φλαβονολών και τερπενοειδή, αποτελεί ένα από τα κορυφαία σε πωλήσεις συμπληρώματα διατροφής καθώς και ως φυτικής προελεύσεως φάρμακο στην εναλλακτική ιατρική [209] λόγω των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων του [210], την θεραπευτική του ικανότητα σε περιφερικές αγγειακές διαταραχές, σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας, σε εμβοές, εκφύλιση ωχράς κηλίδας, ανεπαρκούς αιμάτωσης γενικότερα, κατάθλιψης και ιλίγγου [211]. Επίσης παρουσιάζει δραστικότητα κατά της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων [209] ιδιότητα που οφείλεται στην περιεκτικότητα του φυτού σε γκινγκολίδες.

Όσον αφορά τις θεραπευτικές ιδιότητες του εκχυλίσματος του φυτού (EGb) λόγω της μεγάλης ποικιλίας των δραστικών συστατικών που περιέχει θα αναλυθούν κυρίως οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές καθώς και οι επιδράσεις του στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

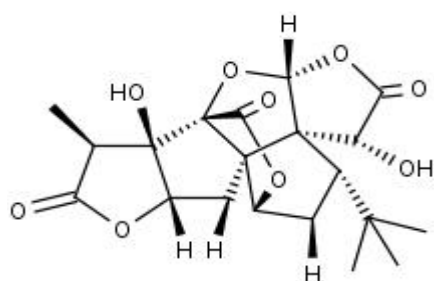
Μηχανισμός δράσης των κυριότερων συστατικών του εκχυλίσματος του Ginkgo biloba (EGb)- Φαρμακοκινητική

Υπάρχουν διάφορα εκχυλίσματα του φυτού *Ginkgo biloba* ανάλογα με την αναλογία τους σε δραστικά συστατικά. Η ποιότητα των εκχυλισμάτων των φύλλων του φυτού αρχικά καθορίστηκε το 1994 από την μονογραφία της 5^{ης} γερμανικής επιτροπής αναφερόμενη στις παρακάτω αναλογίες: 22-27% γλυκοσίδες φλαβονολών, 5-7% λακτόνες τερπενίων και όχι περισσότερα των 5ppm γκινγκολικά οξέα. [212]. Το EGb 761 είναι ένα πολύ γνωστό ξηρό εκχύλισμα από τα φύλλα του φυτού *Ginkgo biloba* το οποίο είναι τυποποιημένο ως προς τις εξής αναλογίες: 22-27% γλυκοσίδες φλαβονολών, 5-7% λακτόνες τερπενίων (2,8-3,4% γκινγκολίδες A, B, C και 2,6-3,2% μπιλομπαλίδη). Η περιεκτικότητα σε γκινγκολικά οξέα στο EGb 761 περιορίστηκε στα 5ppm. Η σημασία του εκχυλίσματος EGb 761 είναι μεγάλη καθώς αυτό χρησιμοποιείται στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών οι οποίες ερευνούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των σκευασμάτων του και το οποίο θεωρείται 'πρότυπο' μεταξύ των άλλων εκχυλισμάτων των φύλλων του *Ginkgo biloba*.

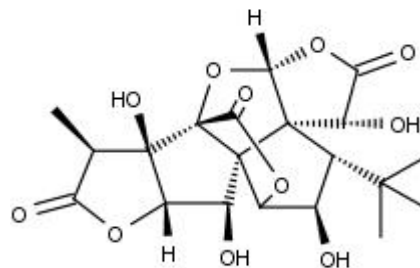
Όσον αφορά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του φυτού μελέτες έχουν δείξει πως το EGb 761 έχει την ικανότητα να παρέμβει μέσω τροποποίησης την μεσολαβητών της φλεγμονής και κυτοκινών έτσι ώστε να καταστείλει την φλεγμονή τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* καθώς επίσης και τα κυριότερα συστατικά του οι γλυκοσίδες φλαβονοειδών του *ginkgo*, μπορούν να αναστείλουν το μονοξείδιο του αζώτου (NO) επαγόμενο μέσω των λιποπολυσακχαριτών (LPS) που απελευθερώνεται σε μακροφάγα κύτταρα της σειράς RAW264.7 [213]. Μεταξύ των ενεργών συστατικών ο γκινγκολίδης A έχει επίσης ανφερθεί πως καταστέλλει την φλεγμονώδη αντίδραση *in vitro* και *in vivo*. [214]. (Εικ.1). Το ίδιο ισχύει και για τον γκινγκολίδη B [215]. (Εικ. 1). Μόνο δύο άρθρα έχουν αναφέρει πως το διφλαβονοειδές μπιλομπετίνη (Εικ. 2) έχει την ικανότητα αναστολής του NO, του TNF-α, της επαγόμενης συνθετάσης του NO (iNOS), και της παραγωγής της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) [216, 217]. Μία μόνο μελέτη σε αρχικό στάδιο έδειξε πως ορισμένα διφλαβονοειδή μπορούν να καταστείλουν την παραγωγή NO σε περιεκτικότητες 100μM [217]. Παρ'όλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί και η αντιφλεγμονώδης δράση την διφλαβονοειδών δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Τα μακροφάγα κύτταρα RAW264.7 διεγείρομενα μέσω LPS έχουν την ικανότητα παραγωγής διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής όπως NO, iNOS, PGE2 και COX-2, καθώς και φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α και οι IL-6. Η αύξηση των επιπέδων όλων

των παραπάνω παραγόντων στον οργανισμό είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανάπτυξη φλεγμονωδών ασθενειών. [214].

Κατά τη διαδικασία της φλεγμονής, το NO το οποίο σχηματίζεται μέσω του iNOS στα μακροφάγα καθορίζει πολλές παθοφυσιολογικές αντιδράσεις του οργανισμού [218]. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί πάνω σε ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σηπτικό σοκ και η απόρριψη μεταμοσχευθέντων οργάνων, υψηλά επίπεδα NO έχουν δείξει προφλεγμονώδη και τοξική δράση [219]. Συνεπώς γίνονται έρευνες για την ανεύρεση αντιφλεγμονωδών παραγόντων σχετιζόμενων με την ανασταλτική επίδραση πάνω στην παραγωγή του NO σε LPS επαγόμενα κύτταρα της σειράς RAW264.7 [220], με το εκχύλισμα Ginkgo και τα συστατικά του να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή της φλεγμονής. [213, 214, 215]. Στην συγκεκριμένη μελέτη των Li et al. 2018, έχει φανεί πως το ολικό εκχύλισμα των ανθών του Ginkgo έχει κατασταλτική δράση έναντι της παραγωγής NO.

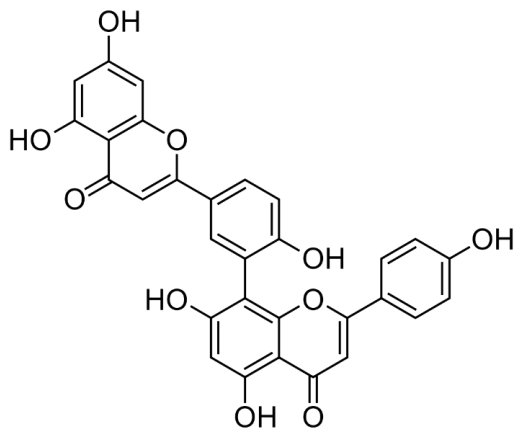


Γκιγκολίδης Α

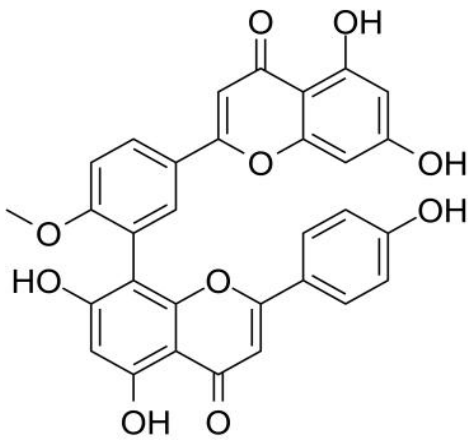


Γκιγκολίδης Β

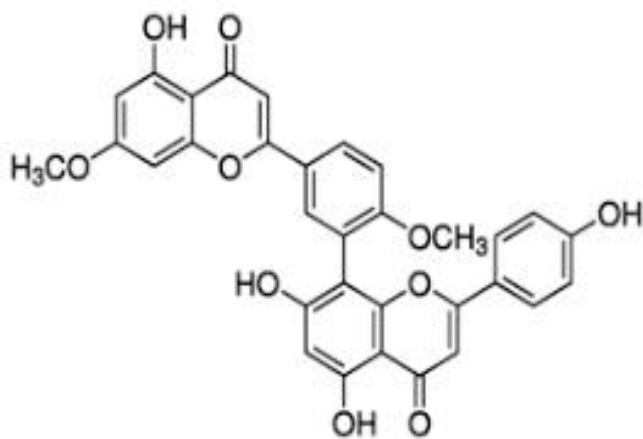
Εικόνα 1. Χημικές δομές των κυριότερων γκιγκολιδών του φυτού Ginkgo biloba



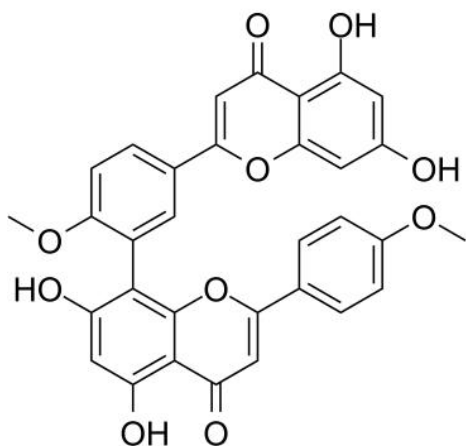
α) Αμεντοφλαβόνη



β) Μπιλομπετίνη



γ) Γκινγκετίνη



δ) Ισοκινγκετίνη

Εικόνα 2. Χημικές δομές των κυριότερων φλαβονοειδών του φυτού *Ginkgo biloba*

Μελέτες αναφέρουν επίσης τις πρωταρχικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των συστατικών μπιλομπετίνη και ισοκινγκετίνη (Εικ.2γ, 2δ) στα μακροφάγα της σειράς RAW264.7 [216]. Ωστόσο η ακριβής δράση τους στη διαδικασία της φλεγμονής και ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο δρουν παραμένει άγνωστος. Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αντιφλεγμονώδης δράση της μπιλομπετίνης και ισοκινγκετίνης, καθώς και οι ανασταλτικές τους ιδιότητες πάνω στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και των μεσολαβητών της φλεγμονής όπως TNF-α, IL-6, και PGE₂ σε LPS επαγόμενα RAW264.7 μακροφάγα μελετήθηκαν ξεχωριστά. Όπως φάνηκε από τις συγκεκριμένες μελέτες τα δυο παραπάνω συστατικά μπιλομπετίνη και ισοκινγκετίνη, μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των TNF-α, IL-6 και PGE₂ με μη δοσοεξαρτόμενο τρόπο. Επιπλέον, η μπιλομπετίνη επέδειξε αρκετά ισχυρότερη ανασταλτική δράση στην παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής σε σύγκριση με την ισοκινγκετίνη.

Όσον αφορά τα άλλα συστατικά του εκχυλίσματος του φυτού, τους γκινγκοσίδες την αμεντοφλαβόνη και την σκιαδοπιτυσίνη έδειξαν ανασταλτική δράση στην παραγωγή του NO. Παρ'όλα αυτά δεν παρουσίασαν σημαντική δράση πάνω στην αναστολή της παραγωγής του TNF-α και της IL-6 σε αντίθεση με την μπιλομπετίνη και ισοκινγκετίνη, γεγονός που δηλώνει την ασθενή αντιφλεγμονώδη τους δράση.

Σύμφωνα λοιπόν με την μελέτη των Li et al. 2018 από τα σημαντικότερα δραστικά συστατικά του εκχυλίσματος των ανθών του *Ginkgo biloba* βρέθηκε ο γκινγκοσίδης A καθώς επίσης η μπιλομπετίνη και η ισοκινγκετίνη τα οποία εκδηλώνουν σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση όσον αφορά τη ρύθμιση σε χαμηλότερα επίπεδα των NO, TNF-α, IL-

6, PGE₂, iNOS mRNA, και COX-2 mRNA ανεξαρτήτου δοσολογίας. Συνεπώς τα δυό αυτά συστατικά μπιλομεπτείνη και ισογκινγκετίνη πιθανόν να αποτελέσουν στο μέλλον αντικείμενο μελέτης για νέους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες.

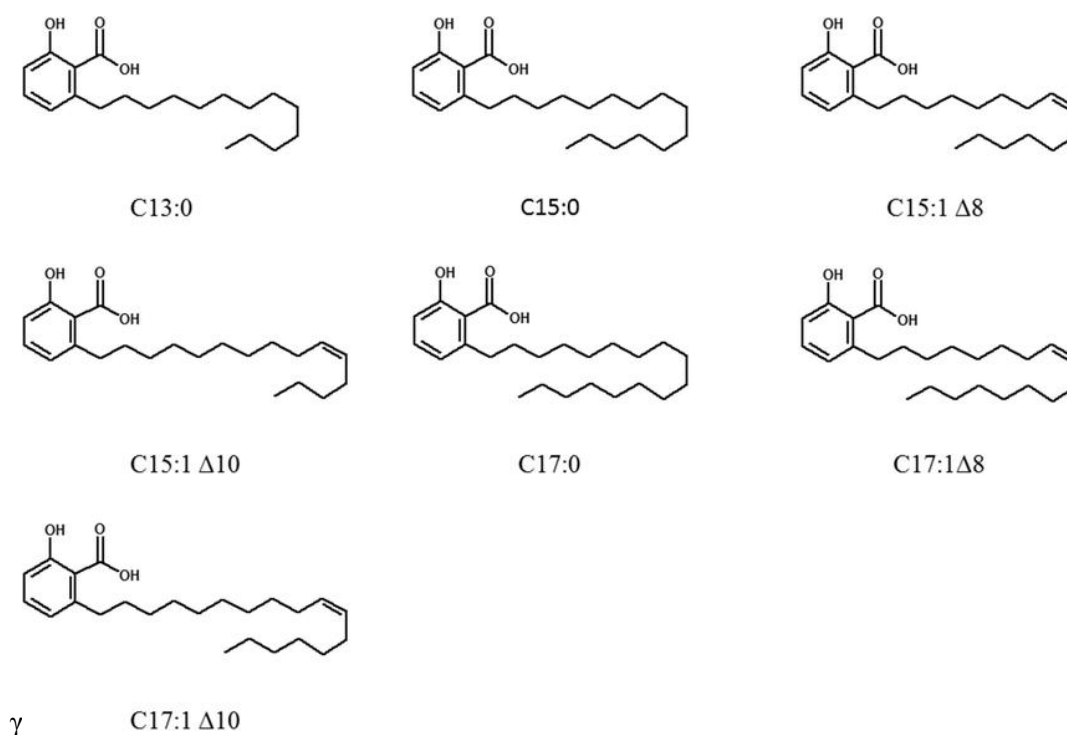
Σχετικά με το εκχύλισμα EGb 761 έχει βρεθεί επίσης ότι αναστέλλει το σχηματισμό των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) [222] και πως έχει ιδιότητες ανταγωνιστή του υποδοχέα του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) [223]. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε από τους Koch et al. ότι το εκχύλισμα του επτανίου των αποξηραμένων φύλλων του φυτού *Ginkgo biloba* περιέχει 24-26% γκινγκολικά οξέα (Εικ. 4) το αλκυλοφαινολικό τμήμα των οποίων εμφανίζει ανοσοτοξική δράση. Από την άλλη, έχει παρουσιάσει βελτιωμένη δράση των φαγοκυττάρων καθώς και επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας (DTH) απόκρισης στο δινιτροφθοροβενζένιο (DNFB) σε υγιείς ποντικούς BALB/c στους οποίους χορηγήθηκαν από το στόμα δόσεις (100mg/kg την ημέρα για 7 μέρες) εκχυλίσματος *Ginkgo biloba*. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό πως το συγκεκριμένο εκχύλισμα εμφανίζει δράση πάνω στο ανοσοποιητικό [224] το οποίο είναι πέραν των μέχρι τώρα γνωστών βιολογικών δράσεων του φυτού.

Στη μελέτη αυτή οι αρουραίοι οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χρόνια στρες εμφάνισαν σημαντική μείωση σε δύο παραμέτρους, καθώς επίσης και η κυτταρική ανοσολογική απόκριση των ανοσοκατεσταλμένων ποντικών που έλαβαν το EGb 761 είχε πλησιάσει τις τιμές της ομάδας του δείγματος ελέγχου. Είναι εμφανές πως το εκχύλισμα EGb 761 παρουσίασε ανοσοδιεγερτική δράση στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο.

Οι ανοσοτροποποιητές είναι ουσίες που έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση. Μπορούν να την αυξάνουν ή να τη μειώνουν σε ένα σημαντικό ποσοστό ή ακόμη και να την τροποποιούν ποιοτικά [225]. Οι ανοσοκατασταλτικοί καθώς και οι ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες πιθανόν να δρουν σε διαφορετικά στάδια της ενεργοποίησης των T- λεμφοκυττάρων κατά την έκκριση των κυτοκινών και την έκφραση των υποδοχέων τους καθώς και με τη δημιουργία ενδοκυττάρων σημάτων κατόπιν σύνδεσης των κυτοκινών με τους αντίστοιχους υποδοχείς [226]. Στην μελέτη των Puebla-Pérez et al. 2003 βρέθηκε μία σημαντική αύξηση στα επίπεδα της κορτικοστερόνης του αίματος στην ομάδα των πειραμοτόζων που υπεβλήθησαν σε ηλεκτρική διέγερση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης έγινε καταγραφή του βάρους της σπληνός για να αξιολογηθεί κατά πόσο η επίδραση του στρες επηρεάζει το όργανο αυτό του ανοσοποιητικού και αν το

EGb 761 έχει κάποια θεραπευτική επίδραση πάνω σ' αυτό. Η ενεργοποίηση του άξονα HPA προκάλεσε σημαντική μείωση ($p < 0,05$) στο βάρος της σπληνός των αρουραίων που υπέστησαν στρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και το EGb 761 δεν αποκατέστησε το βάρος της σ' αυτούς τους αρουραίους. Η θεραπεία με EGb 761 προλαμβάνει σε μέτριο βαθμό τη συγκεκριμένη μείωση στους ανοσοκατεσταλμένους αρουραίους αφού η αντίστοιχη απώλεια βάρους ήταν μόνο το 4% του συνολικού βάρους. Το EGb 761 δεν επηρέασε τη βάρους του σώματος των υγιών αρουραίων καθώς επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στο σχετικό βάρος του σπληνός.

Εφόσον το EGb 761 είναι μίγμα διαφορετικών χημικών συστατικών (κυρίως γλυκοσίδες φλαβονοειδών και τερπενοειδών) [227, 228], τα αποτελέσματα της μελέτης των Puebla-Re'ez et al. 2003 δεν μας επιτρέπουν να διακρίνουμε ποια από τα συστατικά του EGb 761 παρουσιάζουν ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες και μηχανισμούς τροποποίησης.



Εικόνα 4. Χημικές δομές των γκινγκολικών οξέων.

Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης –επινεφριδίων (HPA) παίζει τον βασικότερο ρόλο στην απόκριση του οργανισμού στο στρες δρα ως συντονιστής των νευρικών πληροφοριών και φυσιολογικών αποκρίσεων. Η απόκριση στο στρες εξαρτάται από τη φύση, την ένταση και τη διάρκεια του στρεσογόνου ερεθίσματος. Κατά συνέπεια η ανοσοκαταστολή που προκαλείται από συνεχή διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος πιθανόν να περικλείει πολλούς παράγοντες όπως πεπτιδικές ορμόνες, νευροδιαβιβαστές και κυτοκίνες χωρίς να έχει βρεθεί ένας μεμονωμένος παράγοντας. [229].

Αλληλεπιδράσεις

Τα σκευάσματα που περιέχουν *Ginkgo biloba* πιθανόν να παρουσιάζουν αντιαιμοπεταλιακή δράση γεγονός που οφείλεται στην παρουσία των γκινγκολιδών. (Εικ. 1). Συγκεκριμένα το EGb 761 έχει εμφανίσει δράση ανασταλτική ως προς τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων *in vitro*, [230, 231, 232]. Ωστόσο η σημασία τέτοιων μελετών σε σχέση με την κλινική χρήση του εκχυλίσματος είναι υπό αμφισβήτηση εάν ληφθούν υπόψιν η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος λήψης και οι υψηλές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται στις μελέτες *in vitro*. Σε μια πρόσφατη μελέτη του Koch [233] στην οποία βρέθηκε ότι η συγκόλληση των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο μέσω του παράγοντα PAF αναστάλθηκε από τους γκινγκολίδες σε συγκεντρώσεις περίπου 100 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές που μετρήθηκαν στο πλάσμα μετά την κατανάλωση από του στόματος EGb 761. Σύμφωνα με τον Koch, εφόσον ο PAF είναι ασθενής ενεργοποιητής των αιμοπεταλίων γεγονός ελάσσονος σημασίας για την αιμόσταση έχουν υπάρξει σημαντικές αμφιβολίες όσον αφορά την ανταγωνιστική του παράγοντα PAF επίδραση των γκινγκολιδών οι οποίοι θεωρούνται υπεύθυνοι για αιμοποιητικές διαταραχές των ασθενών που λαμβάνουν το EGb 761.

Σε μια διπλή τυφλή μελέτη, 50 υγιείς άρρενες εθελοντές έλαβαν με τυχαία σειρά τις εξής ποσότητες: ασπιρίνης 500mg/day ακολουθούμενες από την ίδια ποσότητα ασπιρίνης συν EGb 761 240 mg/day ή το αντίστροφο. [234]. Ο χρόνος αιμορραγίας, παράμετροι πήξεως του αίματος και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων προσδιορίστηκαν σε σχέση με διάφορους αγωνιστές όπως η ασπιρίνη. Όπως ήταν

αναμενόμενο η ασπιρίνη από μόνη της έδωσε επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης από 4,1 σε 6,2 min. Αυτό όμως δεν οφειλόταν στην προσθήκη του Ginkgo εφόσον η επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης για την ασπιρίνη με το Ginkgo αυξήθηκε από τα 4,2 στα 6,3 min. Παρομοίως η προσθήκη του Ginkgo στην ασπιρίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων προκαλούμενη μέσω κολλαγόνου, ADP, AA, επινεφρίνης και PAF.

Επιπλέον, υπάρχει μία κλινική αναφορά στην οποία επιβεβαιωμένα ο ασθενής λάμβανε παράλληλα με το EGb 761 και ασπιρίνη. Βέβαια πρέπει να ληφθεί υπόψη πως σε τέτοιες περιπτώσεις είναι πιθανόν τα παρασκευάσματα του Ginkgo που χρησιμοποιούνται σ'αυτές τις μελέτες παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στα φυτοχημικά τους προφίλ που απέχουν πολλές φορές μεταξύ τους και από το EGb 761. Αυτό μπορεί να σημαίνει διαφορετικά και σχετικά επίπεδα στους διάφορους γκινγκολίδες, προσθήκη φλαβονοειδών και μη αφαίρεση των γκινγκολικών οξέων. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες μειώνουν το προφίλ ασφαλείας του Ginkgo όσον αφορά τον κίνδυνο αιμορραγίας. [235], [236], [237].

Επίσης βρέθηκαν τρεις περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης του Ginkgo με ΜΣΑΦ όπως η ροφεκοξίμη [238], η ιβουπροφαίνη [239] και η δικλοφαινάκη [240]. Σ'αυτές τις περιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων πιθανόν να υπάρχει μία ανεπιθύμητη ενέργεια μεταξύ του Ginkgo και του φαρμάκου. Σε μια μόνο περίπτωση συγχορήγησης με ΜΣΑΦ μετρήθηκε ο χρόνος προθρομβίνης ο οποίος δεν ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα. Το συγκεκριμένο ΜΣΑΦ ήταν η ροφεκοξίμη η οποία γενικώς δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές μεταβολές του CYP3A4 που οφείλονται στη λήψη των προϊόντων που περιέχουν Ginkgo biloba υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Κάποιες από αυτές αναφέρουν πως τα εκχυλίσματα των φύλλων του φυτού (GLEs) είναι επαγωγείς στα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP ενώ σε άλλες ως αναστολείς τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η επαγωγή του μεταβολισμού των φαρμάκων σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων και στο ήπαρ αρουραίων οφείλεται κυρίως στην αλληλεπίδραση των λακτονών των τερπενίων που περιέχονται στα εκχυλίσματα του Ginkgo με τους παράγοντες μεταγραφής CAR και PXR. Τα αντιφατικά αποτελέσματα που αφορούν τις κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων εξηγούνται λόγω των διαφορών

στη διαδικασία παραλαβής και της ποιότητας των εκχυλισμάτων καθώς επίσης και από τις υπέρ-θεραπευτικές δοσολογίες σε μερικές μελέτες (360mg/day) οι οποίες υπερβαίνουν τη μέγιστη θεραπευτική δόση των 240 mg/day κατά 50%. Συνεπώς στη συνήθη δοσολογία των 120-240 mg/day μία σχετική άυξηση ή μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του P-gr υποστρώματος από υψηλής ποιότητας τυποποιημένα GLEs είναι μάλλον απίθανη. Σύμφωνα με τη μελέτη του Mattias Unger 2013 στην οποία αναλύθηκαν τα αποτελέσματα πολλών κλινικών μελετών αλληλεπιδράσεων δεν βρέθηκε επίδραση των GLEs πάνω στα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, και CYP2D6. Επιπλέον οι περισσότερες κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στον άνθρωπο δεν έδειξαν σημαντικές μεταβολές εξαιτίας των εκχυλισμάτων Ginkgo στην φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων των CYP3A4 [153, 241, 242] εκτός από ασθενή επαγωγή [243, 244] και αναστολή [245] η οποία σημειώθηκε στο CYP3A4. (Πίνακας 10)

Πίνακας 10. Επίδραση του Ginkgo biloba στη δράση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450

Ένζυμα CYP450	Δράση
CYP3A4	Ασθενής επαγωγή ή αναστολή
CYP2D6	Δεν βρέθηκε επίδραση
CYP1A2	Δεν βρέθηκε επίδραση
CYP2B6	Δεν βρέθηκε επίδραση
CYP2C9	Δεν βρέθηκε επίδραση

Σύμφωνα λοιπόν με τα συμπεράσματα των παραπάνω ερευνών φαίνεται πως οι συνήθεις καθημερινές δοσολογίες σύμφωνα με τις οποίες λαμβάνεται το Ginkgo biloba δεν έχουν αξιοσημείωτη επίδραση στην δραστηριότητα των δυο βασικότερων μεταβολικών ενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 το οποίο είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό του 25% περίπου των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. [246]. Επίσης περίπου το 50% των κλινικά χορηγούμενων φαρμάκων στον άνθρωπο μεταβολίζονται από το CYP3A4. Συνεπώς η απουσία αυτού του είδους των αλληλεπιδράσεων, μεταξύ της πλειοψηφίας των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα CYP3A4 και CYP2D6 και του Ginkgo biloba, παρέχει μια σχετική ασφάλεια στους

ασθενείς που καταναλώνουν το συγκεκριμένο φυτικό συμπλήρωμα διατροφής με δύο βασικές προϋποθέσεις: α) την λήψη τυποποιημένων εκχυλισμάτων του φυτού όπως το EGb 761 σε ημερήσια δοσολογία των 120-240mg και β) η θεραπεία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα Ginkgo να μην περιλαμβάνει φάρμακα τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό εύρος. [247].

2.5 Echinacea

Γενικά

Η *Echinacea purpurea* είναι το πιο γνωστό φυτικό είδος από αυτά του γένους *Echinacea*, τα οποία φύονται στα λιβάδια της κεντρικής και ανατολικής Βορείου Αμερικής και ανήκει στην οικογένεια *Asteraceae*. [248, 249, 250, 251]. Η *E.purpurea* καλλιεργείται ευρέως κυρίως στις Η.Π.Α στον Καναδά και στην Ευρώπη και ειδικότερα στην Γερμανία, τόσο για καλλωπιστικούς όσο και για ιατρικούς σκοπούς.

Τα τελευταία χρόνια, εκχυλίσματα αλλά και προϊόντα από ολόκληρα μέρη των φυτών *E.purpurea*, *E. Angustifolia* και *E.pallida* αποτελούν μεγάλα τμήματα στην αγορά των φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής στη Βόρεια Αμερική αλλά και στη Ευρώπη. Οι ετήσιες πωλήσεις των προϊόντων που περιέχουν *Echinacea* υπολογίζονται μόνο στις Η.Π.Α. στα 300 εκ. δολάρια. [252].

Τα παρασκευάσματα της *Echinacea* προέρχονται τόσο από τα υπόγεια όσο και από τα υπέργεια τμήματα του φυτού των τριών ειδών που αναφέρθηκαν πιο πάνω με την πλειοψηφία αυτών (περίπου το 80%) να παράγονται από την *E.purpurea*. Λόγω των ανοσοενισχυτικών ιδιοτήτων της η *Echinacea* χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή/και θεραπεία ιώσεων όπως οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και η γρίπη. Έχει βρεθεί επίσης πως παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες. [253, 254, 255, 256, 257]. Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις των προϊόντων που περιέχουν *Echinacea* ποικίλουν ανάλογα με τη μορφή και την περιεκτικότητα του σκευάσματος. Η συνήθης ημερήσια δόση της *Echinacea* στους ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 900-1000 mg διαιρούμενη σε 3 ή 4 δόσεις.

Μηχανισμός δράσης-Ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες

Οι πιο διαδεδομένες φαρμακολογικές ιδιότητες της *Echinacea* αφορούν την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων του ανοσοποιητικού. [258]. Πειραματικές μελέτες με τη χρήση και των τριών ειδών *Echinacea* παρουσίασαν ιδιότητες όπως ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω μετρήσεων πρόσληψης τμημάτων ζυμομυκήτων, απελευθέρωσης άνθρακα και παραγωγής μακροφάγων (κυτοκινών) [248, 259, 260, 261]. Υπήρξε μία αναφορά σε πειραματική μελέτη σχετικά με 3πλάσια απελευθέρωση άνθρακα σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε εκχύλισμα *E.Purpurea* σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου. [259]. Αιθανολικό εκχύλισμα *E.Purpurea* το οποίο χορηγήθηκε *per os* (5mg/kg) προκάλεσε 40% αύξηση στην απελευθέρωση άνθρακα στο μοντέλο πειραματοζώων με το λιπόφιλο κλάσμα του πιο ενεργό από το πολικό κλάσμα του εκχυλίσματος. [260]. Η έκθεση στο εκχύλισμα της *E. purpurea* οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά επαγωγής των IL-1, IL-6, TNF και IFN *in vivo* και *in vitro* καθώς επίσης και στην παραγωγή αντισωμάτων, σε σχέση με τα εκχυλίσματα *E.angustifolia* και *E. pallida*. Σε άλλες πειραματικές μελέτες με 30% αιθανολικό εκχύλισμα *E. purpurea* παρατηρήθηκε επαγωγή IFN σε κυτταρικές καλλιέργειες πειραματοζώων οι οποίες είχαν επιμολυνθεί με *ιό*. [262]. Επίσης πειράματα έδειξαν αυξημένη δραστηριότητα των μακροφάγων του ήπατος και σπληνός ποντικών στα οποία είχε χορηγηθεί εκχύλισμα *E. Purpurea* [248, 261, 263].

Ο Rininger και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια σειρά πειραμάτων κατά τα οποία έγιναν μετρήσεις των μακροφάγων των ποντικών και των κυτοκινών τους (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 και NO) μετά από χορήγηση διαφόρων παρασκευασμάτων *Echinacea*. [261]. Εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις στην βιωσιμότητα των *ex vivo* ανθρώπινων μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBMCs) και γίναν μετρήσεις πάνω στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες οι οποίες έδειξαν δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των εκχυλισμάτων της *E. Purpurea* και των παραγόντων TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 και NO. Ενώ τα επίπεδα του TNF- α έφτασαν

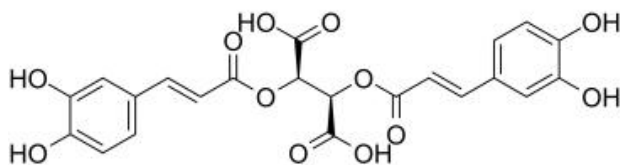
στο μέγιστο μετά από 30 ώρες, τα άλλα παράγωγα των μακροφάγων συνέχισαν να αυξάνονται ακόμη μετά από μερικές μέρες.

Η βελτίωση της βιωσιμότητας και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ανοσοποιητικού και συγκεκριμένα των PBMCs έχει φανεί από τη μελέτη των Rininger et al. (2000) σύμφωνα με την οποία τα παρασκευάσματα της Echinacea ενίσχυαν την βιωσιμότητά τους, αλλά παράλληλα προκαλούσαν και την έκκριση TNF-α από τα μακροφάγα. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η βελτίωση της βιωσιμότητας των PBMC βρέθηκε δόσοεξαρτώμενη με τη μέγιστη διέγερσή τους με χορήγηση Echinacea σε συγκεντρώσεις των 1μg/ml. Άλλες μελέτες σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε εκχύλισμα ρίζας Echinacea έδειξαν αρκετά υψηλότερο αριθμό NK κυττάρων και μονοκυττάρων, αλλά όχι κοκκιοκυττάρων, λεμφοκυττάρων ή των προδρόμων τους. [264].

Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Όσον αφορά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της Echinacea αυτές οφείλονται σε αναστολή των φλεγμονωδών μηχανισμών του οργανισμού. Η αναστολή της υαλουρονιδάσης ήταν από τις πρώτες φαρμακολογικές ιδιότητες που αποδόθηκαν στην Echinacea [260]. Η υαλουρονιδάση είναι το ένζυμο το οποίο υδρολύει το υαλουρονικό οξύ και τη χονδροϊτίνη, επιτρέποντας έτσι τη διείσδυσή τους μέσω υγρών τα οποία περιέχουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Επίσης έχει αναφερθεί σε μελέτες η αναστολή της δραστηριότητας των ινοβλαστών και του σχηματισμού του κολλαγόνου. [260, 265]. Σύμφωνα με τον Bauer, το κιχωρικό οξύ (Εικ.1) είναι μία από τις σημαντικότερες ουσίες που περιέχονται στα παράγωγα της Echinacea και εμπλέκεται στην αναστολή της δράσης της υαλουρονιδάσης [266]. Επίσης έχει βρεθεί σε μελέτες πως τα ισοβουτυλαμίδια που περιέχονται στην Echinacea purpurea όπως το δωδεκατετραενοϊκό οξύ παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση και ανασταλτική δράση έναντι της λιποξυγενάσης. [267]. Η αναστολή της κυκλοξυγενάσης και της 5-λιποξυγενάσης από τα αλκαμίδια τα οποία βρίσκονται σε αφθονία στα εκχυλίσματα της Echinacea ευθύνονται για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του φυτού. [268].

Επιπλέον ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος και της παραγωγής των προσταγλανδινών E₂ ελαττώθηκαν. [261]. Επίσης τα παρασκευάσματα της Echinacea παρουσίασαν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε πειραματικές μελέτες κατά τις οποίες μετρήθηκε το οίδημα στα πέλματα αρουραίων το οποίο προκλήθηκε μετά από χορήγηση φορμαλίνης, υαλουρονιδάσης, σεροτονίνης και θρυψίνης. [269]. Παρόμοια πειράματα με τη χρήση E.angustifolia άδειξαν αντιφλεγμονώδη δράση [270, 271, 272]. Τέλος έχει αναφερθεί πως η Echinacea ενισχύει την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών και πως παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες μέσω καταστολής της οξείδωσης της ανθρώπινης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). [261, 273]. Παρ'όλα τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα μελετών, δεν έχουν βρεθεί στη βιβλιογραφία τυχαίοποιημένες τυφλές κλινικές δοκιμές οι οποίες να επιβεβαιώνουν την χρησιμότητα της Echinacea ως προς τις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές της ιδιότητες.



Εικόνα 1. Χημικός τύπος κιχωρικού οξέος

Αλληλεπιδράσεις-Φαρμακοκινητική

Η Echinacea θεωρείται ένα από τα πιο ασφαλή συμπληρώματα διατροφής με ελάχιστες παρενέργειες και ακόμα πιο λίγες αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα στον άνθρωπο. [39]. Η επίδραση της E.purpurea στη δραστικότητα του CYP στον άνθρωπο αξιολογήθηκε με την χορήγηση φαρμάκων ανίχνευσης τα οποία μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος. Συγκεκριμένα βρέθηκε πως υπάρχει επίδραση στο εντερικό CYP3A4 και ειδικότερα αναστολή του μεταβολισμού των φαρμάκων τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 το οποίο βρίσκεται στον εντερικό αυλό. [274]. Από την άλλη, έχει βρεθεί πως η Echinacea και τα προϊόντα της έχουν την ικανότητα να προκαλούν μέτρια επαγωγή στα ένζυμα του ηπατικού CYP3A4. Ο διαχωρισμός αυτός της δράσης της Echinacea πάνω στη δραστικότητα του εντερικού και ηπατικού CYP3A4 πιθανόν να οφείλεται στους διαφορετικούς μηχανισμούς και στη ποικιλία των συστατικών της. Για παράδειγμα μπορεί κάποια συστατικά της Echinacea να παρουσιάζουν τοπική και όχι συστηματική δράση ή να επιτυγχάνεται ταχεία απορρόφηση των συστατικών που είναι υπεύθυνα για την επαγωγή του CYP3A4 και επομένως ελαττώνουν την επίδρασή τους με τον εντερικό αυλό άρα και την επαγωγή του εντερικού CYP3A4. [274]. Εναλλακτικά μπορεί να οφείλεται στο συστηματικό σχηματισμό ενός μεταβολίτη κάποιου συγκεκριμένου συστατικού της Echinacea ο οποίος έχει την ικανότητα επαγωγής μόνο του ηπατικού CYP3A4 και όχι του εντερικού, θεωρία η οποία είναι προς το παρόν υποθετική και χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Επίσης έχει βρεθεί πως η παρατεταμένη χρήση και οι υψηλές δόσεις E.purpurea μπορεί να αποτελούν έναν μικρό κίνδυνο αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται στα ενζυμικά συστήματα CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 και CYP2C9 στον άνθρωπο. [275]. Πιο συγκεκριμένα, τα αλκαμίδια που περιέχονται στην Echinacea αναστέλλουν τις ισομορφές CYP2E1 και CYP3A4 που βρίσκονται στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ή στα υποστρώματα των ενζύμων. [276]. Παρ'όλα αυτά οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι χωρίς μεγάλη κλινική σημασία εκτός κι αν περιλαμβάνονται φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος.

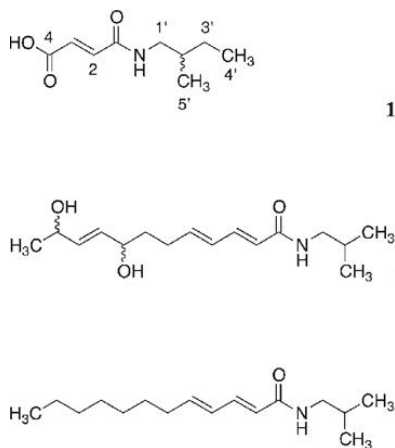
Πίνακας 11. Επίδραση της Echinacea στη δράση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450

Ένζυμα CYP450	Δράση
---------------	-------

CYP3A4	Ασθενής έως μέτρια επαγωγή στο ηπατικό, αναστολή στο εντερικό
CYP1A2	Ασθενής επίδραση
CYP2C9	Ασθενής επίδραση
CYP2D6	Ασθενής επίδραση
CYP2E1	Ασθενής αναστολή

Γενικότερα όσον αφορά την κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων φαρμακοκινητικής μεταξύ συμπληρωμάτων Echinacea και φαρμάκων που μεταβολίζονται στο CYP3A4 είναι δύσκολο να βγουν γενικά συμπεράσματα. Παρ'όλα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν τα συγκεκριμένα φάρμακα έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα per os, όπως είναι για παράδειγμα η κυκλοσπορίνη, εξαιτίας του εντερικού CYP3A4 μεταβολισμού αλλά και όταν επίσης έχουμε συγχορήγηση μεταξύ συμπληρωμάτων που περιέχουν echinacea και φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχετικές με την στην επίδραση των συμπληρωμάτων Echinacea πάνω στο CYP2C19 καθώς και στη φάση II του μεταβολισμού των φαρμάκων (π.χ. γλυκουρονίωση).

Τέλος αξίζει να αναφερθεί πως τα συστατικά της Echinacea και συγκεκριμένα τα αλκαμίδια (Εικ. 2) έχουν την ικανότητα να τροποποιούν τους μηχανισμούς ανοσίας του οργανισμού ακόμα και να προκαλούν καταστολή της ανοσιακής απόκρισης των κυττάρων που σχετίζεται με το στρες [277, 278, 279, 280] γεγονός που περιγράφει τις ιδιότητες του φυτού ως ανοσορρυθμιστικές και όχι μόνο ως ανοσοενισχυτικές. [281]. Αυτό έχει ως συνέπεια να συνίσταται η αποφυγή κατανάλωσης συμπληρωμάτων Echinacea μαζί με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως στην περίπτωση των ρευματικών νόσων και γενικότερα των αυτοάνοσων παθήσεων λόγω της πιθανότητας μειωμένης θεραπευτικής δράσεως του φαρμάκου. [282, 283].



Εικόνα 2. Χημικές δομές αλκαμιδίων του φυτού *E. Purpurea*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αρκετά κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι πολλά συμπληρώματα διατροφής, ιδίως τα φυτικά, αλλά και εκχυλίσματα φυτών μπορούν να παρέμβουν στον μεταβολισμό φαρμάκων μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 καθώς και άλλων μεταβολικών οδών. Αυτό έχει ως συνέπεια την πρόκληση αλληλεπιδράσεων με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η φαρμακοκινητική ορισμένων φαρμάκων. Επομένως όταν κάποια συμπληρώματα διατροφής λαμβάνονται συστηματικά με συνταγογραφούμενα φάρμακα, αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια εξαιτίας των αλληλεπιδράσεων, την εμφάνιση τοξικών παρενεργειών ή ακόμη και την αλλαγή της έκβασης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις αυτές, οι κλινικές συνέπειες που μπορεί να προκληθούν εξ' αιτίας τους εξαρτώνται από ένα πλήθος παραγόντων, όπως, τα χαρακτηριστικά των συγχωρηγούμενων φαρμάκων, την συμμετοχή των ενζύμων του CYP, τα δραστικά συστατικά του φυτού, τη δοσολογία χορήγησης, καθώς και την κατάσταση υγείας των ασθενών.

Οι ρευματικές παθήσεις όπως για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι χρόνιες νόσοι οι οποίες τις περισσότερες φορές συνοδεύονται από συννοσηρότητες τις οποίες οι ασθενείς προσπαθούν να αντιμετωπίσουν πολλές φορές με τη λήψη εναλλακτικών θεραπειών και συμπληρωμάτων διατροφής. Η κατάθλιψη είναι μία συχνή συννοσηρότητα που

παρουσιάζεται σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματικές παθήσεις για την οποία πολλοί από αυτούς λαμβάνουν το υπερικό (Saint John's wort) με τη μορφή συμπληρώματος. Τα κυριότερα δραστικά συστατικά του SJW είναι οι πολυφαινόλες με βασικότερο την υπερφορίνη η οποία παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα PXR και αυτό έχει σαν συνέπεια την ισχυρή επαγωγή του CYP3A4. Ως αποτέλεσμα αυτής της ενζυμικής επαγωγής του CYP3A4 από το SJW είναι η μείωση per os βιοδιαθεσιμότητας πολλών φαρμάκων καθιστώντας τα λιγότερο ή και μη αποτελεσματικά. Μια τέτοια περίπτωση είναι αυτή της κυκλοσπορίνης η οποία είναι ένα φάρμακο με στενό θεραπευτικό εύρος και η συγχορήγησή της με SJW μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανεπιτυχή έκβαση της θεραπείας. Από την άλλη η μεθοτρεξάτη, η οποία είναι επίσης ένα φάρμακο με στενό θεραπευτικό εύρος, κατά τη συγχορήγηση με SJW παρουσιάζει ελαττωμένη νεφρική απέκκριση από τον οργανισμό επειδή υπάρχει ανταγωνισμός για τις θέσεις των υποδοχέων μεταξύ αυτής, των γλυκουρονιδίων και των θεικών αλάτων, προϊόντα μεταβολισμού των πολυφαινολών του SJW. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση των τοξικών παρενεργειών της μεθοτρεξάτης στον οργανισμό. Τέτοιου είδους πληροφορίες είναι αρκετά χρήσιμες διότι μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων- φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής καθώς επίσης να αποφευχθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες έτσι ώστε να γίνει η χρήση των φυτικών συμπληρωμάτων πιο ασφαλής για τους ασθενείς. Οι συγκεκριμένες πληροφορίες περιλαμβάνουν το μηχανισμό δράσεως των δραστικών συστατικών του φυτού, το μηχανισμό της αλληλεπίδρασης, τα είδη των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 που επάγονται ή αναστέλλονται από το SJW κ.λ.π. Το SJW έχει αποτελέσει αντικείμενο αρκετά εκτεταμένων μελετών όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις με φάρμακα σε σύγκριση με άλλα διατροφικά –φυτικά συμπληρώματα. Σε κάποια άλλα φυτικά συμπληρώματα για παράδειγμα χρειάζονται περαιτέρω έρευνες ταυτοποίησης των κυρίων δραστικών συστατικών τους τα οποία ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Επίσης ο χαρακτηρισμός του είδους της αλληλεπίδρασης του δραστικού συστατικού και ο μηχανισμός αυτής χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Οι αλληλεπιδράσεις συμπληρωμάτων όπως το Panax ginseng και του Ginkgo biloba όσον αφορά την συγχορήγησή τους με ΜΣΑΦ τα οποία χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής κάποιων ρευματικών νόσων όπως η ΡΑ παρουσιάζουν μέτρια έως ήπια επίδραση στα ένζυμα του CYP και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους επικεντρώνονται στην αντιαιμοπεταλιακή δράση που παρουσιάζουν και πιθανόν να ενισχύεται με τη συγχορήγηση τους. Ο κουρκουμάς παρουσιάζει μια ιδιαιτερότητα στην αλληλεπίδρασή του με τη μεθοτρεξάτη και συγκεκριμένα συνεργιστική δράση με αποτέλεσμα ελαχιστοποίηση των παρενεργειών του εν λόγω τοξικού φαρμάκου. Τέλος η Echinacea δεν παρουσιάζει

σημαντικό κίνδυνο αλληλεπίδρασης μέσω των ενζύμων του CYP παρόλα αυτά καλό θα ήταν να αποφεύγεται η συγχορήγησή της με φάρμακα στενού θεραπευτικού εύρους όπως η κυκλοσπορίνη, καθώς και εξαιτίας των ανοσοενισχυτικών ιδιοτήτων της γενικότερα σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματικές νόσους κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής τους με νοσοτροποποιητικά φάρμακα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πολυάριθμες *in vitro* μελέτες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-συμπληρωμάτων διατροφής καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα. Αυτού του είδους οι μελέτες είναι χρήσιμες διότι παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς των αλληλεπιδράσεων και αξιολόγηση των διαφόρων συστατικών των συμπληρωμάτων. Παρ'όλο ότι οι μελέτες αυτές είναι εύκολες στη διεξαγωγή τους, υπόκεινται σε ορισμένους περιορισμούς όσον αφορά την επέκταση των αποτελεσμάτων τους σε κλινικό επίπεδο. [26]. Πολλές φορές έχει παρατηρηθεί πως τα αποτελέσματα *in vitro* μελετών δεν συμπίπτουν με τα αντίστοιχα των κλινικών δοκιμών. Οι τελευταίες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση και αξιολόγηση της κλινικής συσχέτισης των αλληλεπιδράσεων οι οποίες βρέθηκαν στις μελέτες *in vitro*. Συνεπώς υπάρχει ανάγκη για διεξαγωγή νέων κλινικών μελετών στο μέλλον οι οποίες θα επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα των ήδη υπάρχουσών *in vitro* μελετών έτσι ώστε να εκτιμηθεί η κλινική σημασία πιθανών αλληλεπιδράσεων όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του Saint John's wort και της λεφλουνομίδης λόγω πιθανής επαγωγής του CYP1A2. Όσον αφορά φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος όπως η κυκλοσπορίνη και η μεθοτρεξάτη, εκεί είναι ακόμα πιο απαραίτητη η διεξαγωγή κλινικών μελετών πάνω στις αλληλεπιδράσεις τους με τα συμπληρώματα και κυρίως με τα φυτικά.

Όσον αφορά την μελέτη των αλληλεπιδράσεων των φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής και φαρμάκων αυτή είναι αρκετά πολύπλοκη εκ φύσεως. Η παραγωγή των φυτικών συμπληρωμάτων και φυτικών προϊόντων γενικότερα δεν υπόκειται στους ίδιους κανονισμούς στους οποίους υπόκεινται τα συνταγογραφούμενα φάρμακα. Επομένως η περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά μπορεί να διαφέρει μεταξύ κατασκευαστών προκαλώντας έτσι μεγάλες αποκλίσεις στην αποτελεσματικότητα αλλά και στην ασφάλεια του προϊόντος. Υπάρχει πιθανότητα τα αναγραφόμενα συστατικά να μην είναι σωστά καθώς επίσης και να διαφέρουν από παρτίδα σε παρτίδα εξαιτίας έλλειψης ελέγχων ποιότητας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία σύγκρισης αποτελεσμάτων προερχόμενων από διαφορετικές μελέτες και αυτό και πολλές φορές τα συμπεράσματα που εξάγονται από ξεχωριστές μελέτες είναι αντιφατικά. Προϊόντα του ίδιου φυτού τα οποία προέρχονται από διαφορετικούς κατασκευαστές-παραγωγούς μπορεί να έχουν διαφορετική χημική σύσταση και επομένως διαφορετικές βιολογικές δράσεις. Προτείνεται η εφαρμογή των ίδιων αυστηρών κανονισμών που

εφαρμόζονται στα συμβατικά φάρμακα όσον αφορά τον έλεγχο ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας να πραγματοποιηθεί και στα συμπληρώματα διατροφής, ιδίως στα φυτικά. Συνεπώς, υπάρχει η αναγκαιότητα καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών όσον αφορά την τιτλοδότηση και ασφάλεια των συμπληρωμάτων αυτών, καθώς επίσης και εφαρμογής συστημάτων παρακολούθησης-καταγραφής των παρενεργειών και των αλληλεπιδράσεων τους με συμβατικά φάρμακα.

Τα τελευταία χρόνια αποτελεί αναμφισβήτητο γεγονός η αύξηση της χρήσης των συμπληρωμάτων διατροφής και κυρίως των φυτικών. Πολλοί ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από χρόνιες νόσους όπως είναι οι ρευματικές παθήσεις καταφεύγουν στην επιλογή της συμπληρωματικής θεραπείας για την αντιμετώπιση συννοσηροτήτων χωρίς την σχετική ενημέρωση κάποιου επαγγελματία υγείας. Υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυτικών συμπληρωμάτων και φαρμάκων που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικότητα ή σε μειωμένη θεραπευτική δράση. Επομένως είναι απαραίτητο οι επαγγελματίες υγείας να είναι καλά ενημερωμένοι πάνω σ' αυτό το αντικείμενο ιδιαίτερα όταν έχουν να αντιμετωπίσουν χρόνιες ασθένειες με τη χορήγηση ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως είναι τα ΜΣΑΦ καθώς και φαρμάκων στενού θεραπευτικού εύρους (π.χ. κυκλοσπορίνη μεθοτρεξάτη). Επιπλέον πρέπει να ελέγχουν κατά πόσο οι ασθενείς τους χρησιμοποιούν συμπληρώματα διατροφής και ποια είναι αυτά. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται έτσι ώστε να δίνουν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες στους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το ποια διατροφικά συμπληρώματα ή φυτά καταναλώνουν με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αλληλεπιδράσεων μεταξύ αυτών και των φαρμάκων που λαμβάνουν. Έτσι θα επιτύχουμε το βέλτιστο φαρμακολογικό αποτέλεσμα με τις όσο δυνατόν λιγότερες παρενέργειες του φαρμάκου καθώς επίσης τη σωστή και ασφαλή χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής με απώτατο σκοπό τη διατήρηση ή/και βελτίωση της υγείας του ασθενούς.

3.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

- Η ανασκόπηση δεν ήταν συστηματική αλλά επιλεκτική.
- Υπήρχε περιορισμός χρόνου για την ολοκλήρωση της διπλωματικής.
- Δεν είχε η συγκεκριμένη εργασία ερευνητικό μέρος π.χ. τη διαξαγωγή πειραματικών μελετών και επεξεργασία των αποτελεσμάτων τους.

-Επιλογή να μείνουν εκτός διπλωματικής εργασίας κάποια μέρη που αφορούσαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών στοιχείων όπως μέταλλα-ιχνοστοιχεία, βιταμίνες λόγω του περιορισμού στην έκταση της βιβλιογραφίας και επειδή προτιμήθηκε να γίνει μια αναλυτικότερη προσέγγιση στα ήδη υπάρχοντα τμήματα αυτής.

-Τα συμπεράσματα που αφορούν τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις που εξετάζονται στην παρούσα εργασία αφορούν κυρίως in vitro μελέτες, case reports και μελέτες σε πειραματόζωα ενώ τα δεδομένα που έχουμε από κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους είναι ελλιπή και γι'αυτό χρειάζονται να πραγματοποιηθούν μελλοντικά περισσότερες κλινικές μελέτες πάνω σε ανθρώπους για διεξοδικότερη ανάλυση των συγκεκριμένων αλληλεπιδράσεων στον ανθρώπινο οργανισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O. Sangha epidemiology of rheumatic diseases.Rheumatol.2000; 39 (suppl. 2):3-12
2. J. Adam Rindfleish M.D, Daniel Muller M.D. Ph.D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis American Family Physician September 15, 2005 Volume 72 No6
3. Gache J ET AL. Europe PMC Dietary supplement use among U.S. adults has increased since NHANES 3
4. Catherine o. Durham et al. Pain management in patients with RA The nurse practitioner Vol 40, No 5
5. Drug Interactions- A Review Shannon F. Mazi et al. Clinical Pediatric emergency medicine pagew 93-101

6. Muckherjee 2002 Bodecker et al 2005 Bandaranayake 2006
7. G. Calapai European Legislation on Herbal Medicines: A Look into the Future *Drug Safety* 31(5):428-31 · February 2008
8. M. Ekor The Growing Use of Herbal Medicines: Issues Relating to Adverse Reactions and Challenges in Monitoring Safety *Pharmacol.* 4(177):177 · January 2014
9. Rafael Segal et al. Methotrexate: Mechanism of action in rheumatoid arthritis *Seminars in Arthritis and Rheumatism* Volume 20, Issue 3, December 1990, Pages 190-200
10. Gerald D. Weinstein, MD et al. Methotrexate Mechanism of Action on DNA Synthesis in Psoriasis *Arch Dermatol.* 1971;104(3):236-243.
11. Chatterjee SS, Noldner M, Koch E, Erdelmeier C. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(suppl 1):7-15
12. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(12):907-916
13. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245-1252
14. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328-346
15. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging.* 2010;27(10):775-789
16. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(5):746-754
17. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3): 728-73
18. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med.* 2011;9(5):423-430
19. American College of Rheumatology. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum.* 2008;59(8): 1058-1073
20. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328-346

21. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):976-986
22. Philp RB. Herbal-drug interactions and adverse effects: an evidence-based quick reference guide. New York: McGraw-Hill; 2004. pp. 1–10
23. Brevoort P. The booming U.S. botanical market: A new overview. *Herbalgram*. 1998;44:33–48
24. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national study. *JAMA*
25. Markovitz JS, von Moltke LL, Donovan JL. Predicting interactions between conventional medications and botanical products on the basis of in vitro investigations. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:747–754
26. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med*. 2012;78:1458–1477
27. Kennedy J, Wang CC, Wu CH. Patient disclosure about herb and supplement use among adults in the US. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008;5:451–456
28. Ioannides C. Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P450. *Xenobiotica*. 1999;29:109–154
29. Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJ. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sci*. 2004;74:935–968
30. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:1–17
31. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360:1155–1162
32. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. *TiPS*. 1992;131:346–352
33. Weisburger JH, Chung FL. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:1145–1154
34. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. *Curr Drug Metab*. 2006;7:67–81, Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJ. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sci*. 2004;74:935–968

35. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6:1–42
36. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest*. 1997;99:2545–2553
37. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270:414–423
38. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, Molowa DT, Guzelian PS. Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest*. 1987;80:1029–1036
39. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21:404–428
40. Ping Zhao Lei Zhang Shiew-Mei Huang Complex Drug Interactions: Significance and Evaluation Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions 2009 pp 667-692
41. Nicoletta Galeotti *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions *J Ethnopharmacol* 2017;200:136-146
42. Blumenthal M. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council, 1998, and Boston: Integrative Medicine Communications, 1998
43. Stevinson C, Ernst E. A pilot study of *Hypericum perforatum* for the treatment of premenstrual syndrome. *BJOG* 2000;107:870-6
44. Taylor LH, Kobak KA. An open-label trial of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:575-8
45. Muller WE. Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 2003;47:101-9
46. S.Weckesser et al. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance *Phytomedicine* Volume 14, Issues 7–8, 6 August 2007, Pages 508-516
47. Carpenter and Kraus 1991; Hudson, Harris, and Towers 1993; Hudson, Graham, and Towers 1994
48. S.Degar et al. 1992; Mode of Action of Hypericin as an Antiretroviral Agent and Other Relevant Findings *Natural Products as Antiviral Agents* pp 91-119

49. J Lenard, A Rabson, and R Vanderoef Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and other enveloped viruses using hypericin and rose bengal: inhibition of fusion and syncytia formation PNAS January 1, 1993 90 (1) 158-162
50. Laura, A. SchmittYi ,LiuPatricia, A. Murphy ,Diane F. Birt Evaluation of the Light-Sensitive Cytotoxicity of Hypericum perforatum Extracts, Fractions, and Pure Compounds J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 8, 2881-2890
51. M C Dinamarca, W Cerpa, J Garrido, J L Hancke & N C Inestrosa Hyperforin prevents β -amyloid neurotoxicity and spatial memory impairments by disaggregation of Alzheimer's amyloid- β -deposits 2006 Molecular Psychiatry volume 11, pages1032–1048
52. Elisa Tedeschi et al. Anti-Inflammatory Actions of St. John's Wort: Inhibition of Human Inducible Nitric-Oxide Synthase Expression by Down-Regulating Signal Transducer and Activator of Transcription-1 α (STAT-1 α) Activation Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics October 2003, 307 (1) 254-261;
53. G. Laakmann , C. Schüle , T. Baghai , M. Kieser St. John's Wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy Pharmacopsychiatry 1998; 31: 54-59
54. B. Samuelsson et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects Science, 237 (1987), pp. 1171-1176
55. J.C. Otto et al. Prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling 1995 Volume 12, Issues 2–3 : 139-156
56. D. Steinhilber 5-Lipoxygenase: a target for antiinflammatory drugs revisited Current Medicinal Chemistry 1999 6:71-85
57. Andreas Koeberle et al. Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E2 Formation in vivo Front Pharmacol. 2011; 2: 7
58. Sugimoto and Narumiya Journal of Biological Chemistry 2007 VOL. 282, NO. 16, pp. 11613–11617
59. Bengt Samuelsson, Ralf Morgenstern ,Per-Johan Jakobsson. Membrane Prostaglandin E Synthase-1: A Novel Therapeutic Target Pharmacological Reviews 2007, 59 (3) 207-224
60. Per-Johan Jakobsson, Staffan Thorén, Ralf Morgenstern, and Bengt Samuelsson. Identification of human prostaglandin E synthase: A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999 Vol. 96, pp. 7220–7225
61. Richard W. Friesen, Joseph A. Mancini. Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 (mPGES-1): A Novel Anti-Inflammatory Therapeutic Target Journal of Medicinal Chemistry 2008 51, 14, 4059-4067

62. Koeberle, A.; Werz, O. Inhibitors of the Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 as Alternative to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) - A Critical Review Current Medicinal Chemistry, Volume 16, Number 32, 2009, pp. 4274-4296(23)
63. Mark Feldman, MD; Alexander T. McMahon, MBA. Do Cyclooxygenase-2 Inhibitors Provide Benefits Similar to Those of Traditional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, with Less Gastrointestinal Toxicity? Annals of internal medicine 2000
64. JR Vane, RM Botting 'Mechanism of action of anti-inflammatory drugs' Scand. J. Rheumatol. Suppl., 102 (1996)
65. A. Bertolini et al. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal Pharmacol. Res., 44 (6) (2001)].
66. Dana Albert, Ilse Zündorf, Theo Dinger mann, Walter E. Müller, Dieter Steinhilber, Oliver Werz Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase 2002, Pages 1767-1775
67. A. Biber et al. 1998 Oral bioavailability of hyperforin from Hypericum extracts in rats and human volunteers
68. G W Carter, P R Young, D H Albert, J Bouska, R Dyer, R L Bell, J B Summers and D W Brooks 5-lipoxygenase inhibitory activity of zileuton. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics March 1991, 256 (3) 929-937;
69. Andreas Koeberle et al. Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E2 Formation in vivo Front Pharmacol. 2011; 2: 7.
70. Christian Feißt, Carlo Pergola, Marija Rakonjac, Antonietta Rossi, Andreas Koeberle, Gabriele Dodt, Marika Hoffmann, Christina Hoernig, Lutz Fischer, Dieter Steinhilber, Lutz Franke, Gisbert Schneider, Olof Rådmark, Lidia Sautebin & Oliver Werz Hyperforin is a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with high efficacy in vivo 2009
66, pages 2759–2771
71. Kazuo Kobayashi Kenji Kaneda Tsuyoshi Kasama Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity 2001; 53:241–245,.
72. Kuerten S, Lehmann PV. The immune pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis: Lessons learned for multiple sclerosis? J Interferon Cytokine Res. 2011;31:907–916
73. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2011;6:487–495
74. Aranami T, Yamamura T. Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (eae/ms) Allergol Int. 2008;57:115–120
75. El-Behi M, Rostami A, Ciric B. Current views on the roles of th1 and th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmune Pharmacol. 2010;5:189–197.

76. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KH. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol.* 2010;162:1–11.
77. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: Effector t cells with inflammatory properties. *Semin Immunol.* 2007;19:362–371.
78. Dong C. Mouse th17 cells: Current understanding of their generation and regulation. *Eur J Immunol.* 2009;39:640–644.
79. Seyyed Meysam Abtahi Froushani et al. Immunomodulatory effects of hydroalcoholic extract of *Hypericum perforatum* Avicenna *J Phytomed.* 2015 Jan-Feb; 5(1): 62–68.
80. Jiang W, Liu Y, Love J, Zheng H, Zheng Y, Xu H, Lu H. Immune regulation of avian influenza vaccine in hens using *Hypericum perforatum* L. methanol extraction. *POJ.* 2012;1:40–45.
81. Aranami T, Yamamura T. Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (eae/ms) *Allergol Int.* 2008;57:115–120.
82. Kerb R, Brockmoller J, Staffeldt B, Ploch M, Roots I. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2087-93
83. Izzo AA. Drug interactions with St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42: 139– 148.
84. Paulke et al St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses *J Pharm Sci* 2008;63:296-302
85. Singh Y. Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs *J Ethnopharmacol* 2005;100:108-113
86. Rommel G, Tirona David G, Bailey. Herbal product–drug interactions mediated by induction *J Clin Pharmacol* 2006;61:677-681
87. R. Venkataramanan, B. Komoroski, S. Strom In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions *Life Sci.*, 78 (2006), pp. 2105-2115
88. MK Piskula Factors affecting flavonoids absorption, *BioFactors* 2000;12:175-180
89. Shih-Ying, Yanga, Shin-Hun, Juang, Shang-Yuan Tsai, Pei-Dawn, LeeChao, Yu-Chi Hou St. John's wort significantly increased the systemic exposure and toxicity of methotrexate in rats *J Toxicol Appl Pharmacol* 2012;263:39-43
90. P. Borst, N. Zelcer, K. Van De Wetering MRP2 and 3 in health and disease *Cancer Lett.*, 234 (2006), pp. 51-61
91. Christopher J. Endres, Peng Hsiao, Francisco S. Chung, Jashvant D. Unadkat The role of transporters in drug interactions *Eur J Pharm Sci* 2006;27:501-517

92. M. Takeda, S. Khamdang, S. Narikawa, H. Kimura, M. Hosoyamada, S.H. Cha, T. Sekine, H. Endou Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302 (2002), p. 666
93. W.E. Evans, W.R. Crom, M. Abromowitch, R. Dodge, A.T. Look, W.P. Bowman, S.L. George, C.H. Pui Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia *N. Engl. J. Med.*, 314 (1986), pp. 471-477
94. I. Aquerreta, A. Aldaz, J. Giraldez, L. Sierrasesumaga Methotrexate pharmacokinetics and survival in osteosarcoma *Pediatr. Blood Cancer*, 42 (2004), pp. 52-58
95. G. Burchini, C. Orsi Rheumatoid arthritis *N. Engl. J. Med.*, 351 (2004), pp. 1360-1361
96. J. Grim, J. Chladek, J. Martinkova Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases *Clin. Pharmacokinet.*, 42 (2003), pp. 139-151
97. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res.* 2002;4:266–73
98. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:729–35
99. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, Van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: An update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27:277–92
100. Ajit KS, Saxena AK, Divya S, Gajendra S. Structural interaction between drug - DNA and protein- A novel approach for Bioinformatics in medicine. *Biomed Res.* 2009;20:28–34
101. P. Seideman, O. Beck, S. Eksborg, M. Wennberg The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 35 (1993), p. 409
102. www.medicines.org.uk/emc/product/6790/smpc
103. J. Kremer, R. Hamilton The effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7.5 mg *J. Rheumatol.*, 22 (1995), pp. 2072-2077
104. T. Tracy, K. Krohn, D. Jones, J. Bradley, S. Hall, D. Brater The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 42 (1992), pp. 121-125
105. Z.S. Chen, K. Lee, S. Walther, R.B. Raftogianis, M. Kuwano, H. Zeng, G.D. Kruh Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABCC4) *Cancer Res.*, 62 (2002), p. 3144
106. K. Ito, C.J. Oleschuk, C. Westlake, M.Z. Vasa, R.G. Deeley, S.P.C. Cole Mutation of Trp1254 in the multispecific organic anion transporter, multidrug resistance protein 2 (MRP2)(ABCC2), alters substrate specificity and results in loss of methotrexate transport activity *J. Biol. Chem.*, 276 (2001), p. 38108

107. H. Zeng, Z.S. Chen, M.G. Belinsky, P.A. Rea, G.D. Kruh Transport of methotrexate (MTX) and folates by multidrug resistance protein (MRP) 3 and MRP1 *Cancer Res.*, 61 (2001), p. 7225
108. Y. Kobayashi, N. Ohshiro, A. Shibusawa, T. Sasaki, S. Tokuyama, T. Sekine, H. Endou, T. Yamamoto Isolation, characterization and differential gene expression of multispecific organic anion transporter 2 in mice *Mol. Pharmacol.*, 62 (2002), p. 7
109. L.H. Lash, D.A. Putt, H. Cai Membrane transport function in primary cultures of human proximal tubular cells *Toxicology*, 228 (2006), pp. 200-218
110. S. Ohtsuki, T. Kikkawa, S. Mori, S. Hori, H. Takanaga, M. Otagiri, T. Terasaki Mouse reduced in osteosclerosis transporter functions as an organic anion transporter 3 and is localized at abluminal membrane of blood–brain barrier *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309 (2004), pp. 1273-1281
111. Y. Uwai, M. Okuda, K. Takami, Y. Hashimoto, K. Inui Functional characterization of the rat multispecific organic anion transporter OAT1 mediating basolateral uptake of anionic drugs in the kidney *FEBS Lett.*, 438 (1998), pp. 321-324
112. G. You (Section A: molecular, structural, and cellular biology of drug transporters) The role of organic ion transporters in drug disposition: an update *Curr. Drug Metab.*, 5 (2004), pp. 55-62
113. reference.medscape.com/drug/neoral-sandimmune-cyclosporine-343196#3
114. Cyclosporine (Gengraf) product package insert. Abbott Laboratories. Abbott Park, Ill. June 2004.
115. Cyclosporine (Neoral) product package insert. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, NJ. August 2005
116. Rao US, Scarborough GA. Direct demonstration of high affinity interactions of immunosuppressant drugs with the drug binding site of the human P-glycoprotein. *Mol Pharmacol* 1994;45:773-6.
117. Anglicheau D, Pallet N, Rabant M et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006;70:1019-25
118. Bauer S, Stormer E, Johnne A et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St. John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:203-11.
119. Mai I, Bauer S, Perloff ES et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:330-40
120. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:29-36

121. Urquhart BL, Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implications for interindividual variability in response to drugs. *J Clin Pharmacol* 2007;47:566-78
122. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev* 2004;36:57-104
123. Moore LB, Goodwin B, Jones SA et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7500-2
124. Juho Hokkanen Ari Tolonen Sampo Mattila Miia Turpeinen Metabolism of hyperforin, the active constituent of St. John's wort, in human liver microsomes *Eur J Pharm Sci* 2011;42:273-284
125. B.J. Komoroski, S. Zhang, H. Cai, J.M. Hutzler, R. Frye, T.S. Tracy, S.C. Strom, T. Lehmann, C.Y.W. Ang, Y.Y. Cui, R. Venkataramanan Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures *Drug Metab. Dispos.*, 32 (2004), pp. 512-518
126. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK Kroll DJ. 1999. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 33: 502.
127. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM, et al. 2004. The influence of St John's wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol* 44: 577– 581
128. PRODUCT MONOGRAPH PrARAVA® Leflunomide, Mfr. Std. Film-coated Tablets 10, 20, 100 mg
129. Patel, S.; Rauf, A. Adaptogenic Herb Ginseng (Panax) as Medical Food: Status Quo and Future Prospects. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 85, 120–127
130. Choi, J.G.; Eom, S.M.; Kim, J.; Kim, S.H.; Huh, E.; Kim, H.; Lee, Y.; Lee, H.; Oh, M.S.A. Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-drug Interaction: A focus on Pharmacodynamic Interaction. *J. Altern. Complement. Med.* 2016, 22, 262–279
131. Xiang, Y.Z.; Shang, H.C.; Gao, X.M.; Zhang, B.L. A Comparison of the Ancient Use of Ginseng in Traditional Chinese Medicine with Modern Pharmacological Experiments and Clinical Trials. *Phyther. Res.* 2008, 22, 851–858
132. Baeg, I.H.; So, S.H. The World Ginseng Market and the Ginseng (Korea). *J. Ginseng Res.* 2013;37: 1–7.
133. Shin, B.K.; Kwon, S.W.; Park, J.H. Chemical Diversity of Ginseng Saponins from Panax Ginseng. *J. Ginseng Res.* 2015; 39:287–298
134. Shin, K.C.; Oh, D.K. Classification of Glycosidases that Hydrolyze the Specific Positions and Types of Sugar Moieties in Ginsenosides. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2016;36:1036–1049

135. Kenarova, B.; Neychev, H.; Hadjiivanova, C.; Petkov, V.D. Immunomodulating Activity of Ginsenoside Rg1 from *Panax ginseng*. *Jpn. J. Pharmacol.* 1990; 54, 447–454
136. Takei, M.; Tachikawa, E.; Umeyama, A. Dendritic Cells Promoted by Ginseng Saponins Drive a Potent Th1 Polarization. *Biomark. Insights* 2017, 3, 269–286
137. Chen, X.J.; Zhang, X.J.; Shui, Y.M.; Wan, J.B.; Gao, J.L. Anticancer Activities of Protopanaxadiol- and Protopanaxatriol-type Ginsenosides and their Metabolites. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2016; 2016: 1–19
138. Chen, J.; Wu, H.; Wang, Q.; Chang, Y.; Liu, K.; Song, S.; Yuan, P.; Fu, J.; Sun, W.; Huang, Q.; et al. Ginsenoside Metabolite Compound K Alleviates Adjuvant-induced Arthritis by Suppressing T Cell Activation. *Inflammation* 2014; 37: 1608–1615
139. Zhi Liu; Wei Li; Xiang Li; Ming Zhang; Li Chen; Yi-nan Zheng; Guang-zhi Sun; Chang-chun Ruan Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from *Panax ginseng* on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin *J Ethnopharmacol* 2013;145:233-240
140. Yi Wang Jian-Yang Pan Xin-Yue Xiao Rui-Chao Lin Yi-Yu Cheng Simultaneous determination of ginsenosides in *Panax ginseng* with different growth ages using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry *Phytochemical Analysis* 2006;17:424-430
141. Jayeul Lee; Euiju Lee; Donghyun Kim; Junhee Lee; Junghee Yoo; Byunghee Koh Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration *J. Ethnopharmacol.*, 122 (2009), pp. 143-148
142. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. *Drug Metab. Dispos.* 2003;31(8):1065–1071], [Liu HF, Yang JL, Du FF, Gao XM, Ma XT, Huang YH, Xu F, Niu W, Wang FQ, Mao Y, Sun Y, Lu T, Liu CX, Zhang BL, Li C. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats. *Drug Metab. Dispos.* 2009;37(12):2290–2298
143. Gu Y, Wang GJ, Sun JG, Jia YW, Wang W, Xu MJ, Lv T, Zheng YT, Sai Y. Pharmacokinetic characterization of ginsenoside Rh2, an anticancer nutrient from ginseng, in rats and dogs. *Food Chem. Toxicol.* 2009;47(9):2257–2268
144. Li XY, Wang GJ, Sun HG, Hao HP, Xiong YQ, Yan B, Zheng YT, Sheng LS. Pharmacokinetic and absolute bioavailability study of total panax notoginsenoside, a typical multiple constituent traditional chinese medicine (TCM) in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2007;30(5):847–851
145. Xu QF, Fang XL, Chen DF. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb-1 and Rg (1) from *Panax notoginseng* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2003;84(2–3):187–192
146. Paek IP, Moon Y, Kim J, Ji HY, Kim SA, Sohn DH, Kim JB, Lee HS. Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 2006;27(1):39–45

147. Li L, Sheng YX, Zhang JL, Wang SS, Guo DA. High-performance liquid chromatographic assay for the active saponins from *Panax notoginseng* in rat tissues. *Biomed. Chromatogr.* 2006;20(4):327–335.
148. Lee PS, Song TW, Sung JH, Moon DC, Song S, Chung YB. Pharmacokinetic characteristics and hepatic distribution of IH-901, a novel intestinal metabolite of ginseng saponin, in rats. *Planta Med.* 2006;72(3):204–210
149. Hao H, Lai L, Zheng C, Wang Q, Yu G, Zhou X, Wu L, Gong P, Wang G. Microsomal cytochrome p450-mediated metabolism of protopanaxatriol ginsenosides: metabolite profile, reaction phenotyping, and structure-metabolism relationship. *Drug Metab. Dispos.* 2010;38(10):1731–1739
150. Liu HF, Yang JL, Du FF, Gao XM, Ma XT, Huang YH, Xu F, Niu W, Wang FQ, Mao Y, Sun Y, Lu T, Liu CX, Zhang BL, Li C. Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats. *Drug Metab. Dispos.* 2009;37(12):2290–2298
151. Cui JF, Bjorkhem I, Eneroth P. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of 20(S)-protopanaxadiol and 20(S)-protopanaxatriol for study on human urinary excretion of ginsenosides after ingestion of ginseng preparations. *J. Chromatogr. B.* 1997;689(2):349–355
152. Yu CT, Chen J, Teng XW, Tong V, Chang TKH. Lack of evidence for induction of CYP2B1, CYP3A23, and CYP1A2 gene expression by *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* extracts in adult rats and primary cultures of rat hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.* 2005;33(1):19–22
153. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002;72(3):276–287
154. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui YY, Ang CYW. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly - St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drug Aging.* 2005;22(6):525–539
155. Liu Y, Zhang JW, Li W, Ma H, Sun J, Deng MC, Yang L. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol. Sci.* 2006;91(2):356–364
156. Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in *Panax-Ginseng*. *Planta Med.* 1990;56(2):164–167
157. Park HJ, Lee JH, Song YB, Park KH. Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from *Panax ginseng* on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. *Biol. Pharm. Bull.* 1996;19(11):1434–1439

158. Teng CM, Kuo SC, Ko FN, Lee JC, Lee LG, Chen SC, Huang TF. Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989;990(3):315–320
159. Lee JG, Lee YY, Kim SY, Pyo JS, Yun-Choi HS, Park JH. Platelet antiaggregating activity of ginsenosides isolated from processed ginseng. *Pharmazie.* 2009;64(9):602–604
160. Lee JG, Lee YY, Wu B, Kim SY, Lee YJ, Yun-Choi HS, Park JH. Inhibitory activity of ginsenosides isolated from processed ginseng on platelet aggregation. *Pharmazie.* 2010;65(7):520–522
161. Φαρμακευτική Χημεία Βαβαγιάννη-Καζάνη Αθήνα 1998
162. Uionne RA, Gordo SM. (1994) Nonsteriodal ant-inflammatory drugs for acute pain control. *Dental Clinician of North America*, 38, 645–664
163. Welch SP, Martin BR. (1997) Opioid and nonopioid analgesics. In: Graig CR, Stitzel RE, eds. *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 5th edn. Boston: Little, Brown and Company, pp. 323
164. Brouwers JR, DeSmet PA. (1994) Pharmacokinetic– pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal antinflammatory drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 27, 462–485
165. Skidmore-Rose L. (2001) *Mosby’s handbook of herbs and natural supplements*. St Louis, MO: Mosby Inc
166. Priyadarsini K.I. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules.* 2014;19:20091–20112
167. Lestari M.L., Indrayanto G. Curcumin. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2014;39:113–204
168. Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J.* 2013;15:195–218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8
169. Basnet P., Skalko-Basnet N. Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules.* 2011;16:4567–4598. doi: 10.3390/molecules16064567
170. Lao C.D., Ruffin M.T., Normolle D., Heath D.D., Murray S.I., Bailey J.M., Boggs M.E., Crowell J., Rock C.L., Brenner D.E. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement. Altern. Med.* 2006;6:10. doi: 10.1186/1472-6882-6-10
171. Cikrikci S, Mozioglu E, Yilmaz H. Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa* L. *Rec Nat Prod.* 2008;2:19–24
172. Araujo CA, Leon LL. Biological Activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:723–8
173. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: The Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:1–75

174. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) *J Biol Chem*. 1995;270:24995–5000
175. Wahlstrom B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1978;43(2):86–92
176. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*. 1980;16(3):259–265
177. Ravindranath V, Chandrasekhara N. In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology*. 1981;20(2-3):251–257
178. Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica*. 1978;8(12):761–768
179. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*
180. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(20):6847–6854
181. Funk JL, Oyarzo JN, Frye JB, Chen G, Lantz RC, Jolad SD *J Nat Prod* Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis, *Nat. Prod*. 2006; 69:351-355
182. Palombella VJ, Conner EM, Fuseler JW, Destree A, Davis JM, Laroux FS, et al. Role of the proteasome in SCW-induced polyarthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15671–6
183. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, Gillis S. Influence of a recombinant human soluble TNF receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1993;151: 6602–7
184. Freireich EJ, Gehan EA, Ral DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:219–44.
185. Food and Drug Administration. Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5541fnl.pdf>
186. Jiang H, Timmermann BN, Gang DR. Use of LC-electrospray ionization tandem mass spectrometry to identify diarylheptanoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome. *J Chromatogr A* 2006; 1111:21–31
187. Tsao PW, Suzuki T, Totsuka R, Murata T, Takagi T, Ohmachi Y, et al. The effect of dexamethasone on the expression of activated B in adjuvant arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83:173–8

188. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I κ B kinase activity *J Immunol.* 1999;163:3474-83
189. Verma IM. Nuclear factor (NF) B proteins: therapeutic targets. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii57–61
190. Roshak AK, Callahan JF, Blake SM. Small-molecule inhibitors of NFB for the treatment of inflammatory joint disease. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:316–21.
191. Firestein GS. NFB: Holy Grail for rheumatoid arthritis? [editorial]. *Arthritis Rheum* 2004;50:2381–6
192. Jagetia GC, Aggarwal BB. “Spicing up” of the immune system by curcumin. *Journal of Clinical Immunology.* 2007;27(1):19–35
193. Hu M, Du Q, Vancurova I, et al. Proapoptotic effect of curcumin on human neutrophils: activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Critical Care Medicine.* 2005;33(11):2571–2578
194. Underwood A. Life after Vioxx. *Newsweek* [article online]. January 31, 2005. URL: <http://www.msnbc.msn.com/id/6856959/site/newsweek/>
195. Bharti AC, Takada Y, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-B ligand-induced NF- κ B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis. *J Immunol* 2004;172:5940–7
196. Ozaki K, Kawata Y, Amano S, Hanazawa S. Stimulatory effect of curcumin on osteoclast apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1577–81
197. Van de Loo FA, van den Berg WB. Gene therapy for rheumatoid arthritis: lessons from animal models. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:127–49
198. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ros FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481–8.
199. Kumar A, Marwaha V. New therapies for rheumatoid arthritis. *MJAFI.* 2003;59:90–2
200. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, Donnell JO’, Chapman P. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis-are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother.* 2006;60:678–87
201. Ajit KS, Saxena AK, Divya S, Gajendra S. Structural interaction between drug - DNA and protein- A novel approach for Bioinformatics in medicine. *Biomed Res.* 2009;20:28–34.
202. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res.* 2005;54:273–80
203. Chathoth S, Thayyullathil F, Galadari S. Curcumin cell signaling: A possible target for chemotherapy. *Curr Trends Biotechnol Pharm.* 2008;2:226–38

204. Roodman GD, Bird A, Hatzler D, Montgomery W. Tumor necrosis factor alpha and hematopoietic progenitors: Effect of tumor necrosis factor on the growth of erythroid progenitors CFU-E and BFU-E and the hematopoietic cell lines K562, HL60, and HEL cells. *Exp Hematol.* 1987;15:928–35
205. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roodman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood.* 1989;74:130–8
206. Chandran B, Goel A (2012) A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res* 26: 1719–1725
207. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M et al. (2010) Efficacy and safety of Meriva(R), a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev* 15: 337–344
208. Ma, G. L., Xiong, J., Yang, G. X., Pan, L. L., Hu, C. L., Wang, W., ... Hu, J. F. (2016). Biginkgosides A–I, unexpected minor dimeric flavonol diglycosidic truxinate and truxillate esters from *Ginkgo biloba* leaves and their antineuroinflammatory and neuroprotective activities. *Journal of Natural Products*, 79, 1354–1364.
209. Tian, J. F., Liu, Y., & Chen, K. J. (2017). *Ginkgo biloba* extract in vascular protection: Molecular mechanisms and clinical applications. *Current Vascular Pharmacology*, 15, 532–548
210. Zuo, W., Yan, F., Zhang, B., Li, J. T., & Mei, D. (2017). Advances in the studies of *Ginkgo Biloba* leaves extract on aging-related diseases. *Aging and Disease*, 8, 812–826.
211. MargittaDziwenka; Robert W.Coppock Chapter 49 - *Ginkgo biloba* Nutraceuticals Efficacy, Safety and Toxicity 2016; 681-691
212. Blumenthal M; Sierpina V; Wollschlaeger B, *Ginkgo Biloba* Am Fam Physician. 2003 Sep 1;68(5):923-926.
213. Zhang, L. H., Wu, T. T., Xiao, W., Wang, Z. Z., Ding, G., & Zhao, L. G. (2018). Enrichment and purification of total ginkgo flavonoid O-glycosides from *Ginkgo biloba* extract with macroporous resin and evaluation of anti-inflammation activities in vitro. *Molecules*, 23, 1167.
214. Li, Y., Wu, Y. N., Yao, X. L., Hao, F., Yu, C. L., Bao, Y. L., ... Li, Y. X. (2017). Ginkgolide A ameliorates LPS-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 794. <https://doi.org/10.3390/ijms18040794>
215. Chen, K., Sun, W. J., Jiang, Y., Chen, B. D., Zhao, Y. Y., Sun, J., ... Qi, R. (2017). Ginkgolide B suppresses TLR4-mediated inflammatory response by inhibiting the phosphorylation of JAK2/STAT3 and p38 MAPK in high glucose-treated HUVECs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 9371602.

216. Bake, S. H., Yong, S. S., Kwon, T. K., Kim, J. R., Chang, H. W., Kwak, J. Y., ... Kwun, K. B. (1999). The effects of two new antagonists of secretory PLA2 on TNF, iNOS, and COX-2 expression in activated macrophages. *Shock*, 12, 473–478.
217. Cheon, B. S., Kim, H. K., Son, K. S., Chang, H. W., Kang, S. S., & Kim, H. P. (2000). Effects of prenylated flavonoids and bioflavonoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production from the mouse macrophage cell line RAW264.7. *Planta Medica*, 66, 596–600.
218. Wu, C., Zhao, W., Zhang, X., & Chen, X. (2015). Neocryptotanshinone inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages by suppression of NF- κ B and iNOS signaling pathways. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(4), 323–329.
219. Jung, H. W., Seo, U. K., Kim, J. H., Leem, K. H., & Park, Y. K. (2009). Flower extract of *Panax notoginseng* attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response via blocking of NF- κ B signaling pathway in murine macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 313–319.
220. Thi Ngo, Q. M., Cao, T. Q., Tran, P. L., Kim, J. A., Seo, S. T., Kim, J. C., ... Min, B. S. (2018). Lactones from the pericarps of *Litsea japonica* and their anti-inflammatory activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28, 2109–2115.
221. Chemical constituents from Ginkgo biloba leaves and their cytotoxicity activity Shu et al. 2019
222. Ni Y, Zhao B, Hou J, Xin W. Preventive effect of Ginkgo biloba extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. *Neurosci Lett* 1996;214:115 – 8
223. Smith PF, Maclellan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996;50:131 – 9
224. Villasenor-García MM, Puebla-Pérez AM, Lozoya X. Comparative study of two Ginkgo biloba extracts on the phagocytic activity and DTH response of healthy mice. *Phytother Res* 2002;16:253 – 5
225. Wigzell H. Immunomodulators. Development in biological standardization. Standardization of the immunopharmacology of natural and synthetic immunomodulators, vol. 77. Basel: Karger; 1992. p. 3 – 4
226. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science* 1990;248:1349 – 56
227. DeFeudis FV. Chemical composition of Ginkgo biloba extract (EGb 761). Ginkgo biloba extract (EGb 761). From chemistry to the clinic. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlagsgesellschaft; 1998. p. 7 – 15,
228. Maitra I, Marcocci L, Droy-Lefaix MT, Packer L. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1649 – 55

229. Blalock JE. The syntax of immune – neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994;15:504 – 11
230. Chung, K. F., Dent, G., McCusker, M., Guinot, P., et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987, 1, 248 – 251
231. Guinot, P., Caffrey, E., Lambe, R., Darragh, A., Tanakan inhibits platelet-activating-factor-induced platelet aggregation in healthy male volunteers. *Haemostasis* 1989, 19, 219 – 223
232. Dutta-Roy, A. K., Gordon, M. J., Kelly, C., Hunter, K., et al., Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on human platelet aggregation. *Platelets* 1999, 10, 298 – 305
233. Koch, E., Inhibition of platelet activating factor (PAF)- induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomed.* 2005, 12, 10 – 16
234. Wolf, H. R. D., Does Ginkgo biloba special extract EGb7611 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500mg daily? *Drugs R. D.* 2006, 7, 163 – 172
235. Rosenblatt, M., Mindel, J., Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1108
236. Hauser, D., Gayowski, T., Singh, N., Bleeding complication precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transpl. Int.* 2002, 15, 377 – 379
237. Bebbington, A., Kulkarni, R., Roberts, P., Ginkgo Biloba. Persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J. Arthroplasty* 2005, 20, 125 – 126
238. Hoffman, T., Ginko, Vioxx and excessive bleeding – Possible drug-herb interactions: Case Report. *Hawaii Med. J.* 2001, 60, 290
239. Meisel, C., Johne, A., Roots, I., Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003, 167, 367
240. Jayasekera, N., Moghal, A., Kashif, F., Herbal medicines and postoperative haemorrhage. *Anaesthesia* 2005, 60, 725 – 726
241. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:2006–2009.
242. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, et al. Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:553–560.

243. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:576–581.
244. Robertson SM, Davey RT, Voel J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:591–599.
245. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1290–1298.
246. Jing-feng Yang, Da-yong Zhou, Zhong-yan Liang A new polysaccharide from leaf of Ginkgo biloba L *Fitoter.* 2009;80:43-47
247. Sompon Wanwimolruk, Virapong Prachayasittikul. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1) *EXCLI Journal* 2014;13:347-391-ISSN 1611-2156
248. R. Bauer and S. Foster HPLC Analysis of Echinacea simulata and E. paradoxa Roots *Planta Medica* 1989;55:367-371
249. Flannery MA From Rudbeckia to Echinacea: The emergence of the purple cone flower in modern therapeutics. *Pharmacy in History* 1999;41:52-59
250. Foster S ‘Echinacea: The purple Coneflowers’ 1996 (American Botanical Council: Austin, TX)
251. Hurlbert D Endangered Echinacea: What threat, which species, and where? *UpS* 1999; Newsletter4-6
252. Brevoort P The Booming U.S. Botanical Market: A New Overview. *HerbalGram* 1998; 44:33-46
253. Bone K Echinacea: What makes it work? *Alternative Medicine Review* 1997a; 2:87-89
254. Foster S ‘Echinacea: Nature’s Immune Enhancer’1991 (Healing Arts Press:Rochester, Vermont)
255. Mark JD, Grant KL, Barton LL The use of dietary supplements in pediatrics: A study of Echinacea. *Clinical Pediatrics* 2001; 40: 263–269
256. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, et al. *Phytotherapy: a quick reference to herbal medicine.* Berlin: Springer-Verlag, 2003
257. Ernst E Harmless herbs? A review of the recent literature. *American Journal of Medicine* 1998; 104: 170–178
258. Schellenberg R Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: Prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322: 134–137

259. Bauer R Echinacea: Biological effects and active principles. In 'Phytomedicines of Europe: Chemistry and Biological Activity'. (Eds Lawson LD, Bauer R) 1998 pp 140–157 (American Chemical Society: Washington D.C.)
260. Bauer R (1999a) Chemistry, analysis and immunological investigations of Echinacea phytopharmaceuticals. In 'Immunomodulatory Agents from Plants'. (Ed Wagner H) 1999a pp 41–88 (Birkhauser Verlag: Basel, Boston, Berlin)
261. Rininger JA, Kickner S, Chigurupati P, McLean A, Franck Z Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; 68: 503–510
262. Skwarek T, Tynecka Z, Glowniak K, Lutostanska E Echinacea L. – Inducer of interferons. *Herba Polonica* 1996;42: 110–117
263. Carr RI, Laforce WM, Fry J, Kenney L, Lee TDG Echinacea: Stimulation of mouse spleen cells by commercial products. *FASE Reports* 1998; 12: A1082
264. Sun LZ-Y, Currier NL, Miller SC The American coneflower: A prophylactic role involving nonspecific immunity. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2001; 5: 427–446
265. Tunnerhoff FK, Schwabe HK Untersuchungen am Menschen und am Tier über den Einfluss von Echinaceakonzentraten auf die künstliche Bindegewebsbildung nach Fibrin-Implantationen. 2001 Heft 6: 330–334
266. Bauer R Echinacea-Drogen: Wirkungen und Wirksubstanzen [Echinacea-containing drugs: Effects and active constituents. Translated by Beate V. Foit, Santa Cruz, CA.]. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung* 1996; 90: 111–115
267. Wagner H Search for new plant constituents with potential antiphlogistic and antiallergic activity. *Planta Medica* 1989;55: 235–241
268. Müller-Jakic B, Breu W, Probstle A, Redl K, Greger H, Bauer R In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkaloids from Echinacea and Achillea species. *Planta Medica* 1994; 60: 37–40
269. Voitenko GM, Varchenko VG, Lipkan GM, Olinichenko PI, Myasoyedov DV, Mhitarian LS, Kutniak VP, Obedkova NM, Kukhar IV, Yakovleva NY, Naumova MI Influence of preparations from the roots and flowers of Echinacea purpurea on the course of the inflammatory reaction under experimental conditions. (Ukrainian). *Farm Zh* 1996;2: 115–121
270. Tragni E, Tubaro A, Melis S, Galli CL Evidence from two classic irritation tests for an anti-inflammatory action of a natural extract, Echinacina B. *Food and Chemical Toxicology* 1985;23: 317–319
271. Tubaro A, Tragni E, del Negro P, Galli CL, Della Loggia R Anti-inflammatory activity of a polysaccharide fraction of Echinacea angustifolia. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:567–569

272. Tragni E, Galli CL, Tubaro A, del Negro P, Della Loggia R. Anti-inflammatory activity of *Echinacea angustifolia* fractions separated on the basis of molecular weight. *Pharmaceutical Research Communications* 20 [Suppl V],1988; 87–91. Ref Type: Abstract
273. Hu C, Kitts DD (2000) Studies on the antioxidant activity of *Echinacea* root extract. *J Agric Food Chem* 48: 1472
274. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of *echinacea* (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:89–100.
275. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:428–440
276. Modarai M, Yang M, Suter A, Kortenkamp A, Heinrich MM. Metabolomic profiling of liquid *Echinacea* medicinal products with in vitro inhibitory effects on cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). *Planta Med* 2010; 76: 378–385
277. Woelkart K, Bauer R. The role of alkamides as an active principle of *Echinacea*. *Planta Med* 2007; 73: 615–623
278. Matthias A, Banbury LK, Stevenson LM, Bone KM, Leach DN, Lehmann RP. Alkylamides from *Echinacea* modulate induced immune responses in macrophages. *Immunol Invest* 2007; 36: 117–130
279. Gertsch J. Immunomodulatory lipids in plants: plant fatty acid amides and the human endocannabinoid system. *Planta Med* 2008; 74: 638– 650
280. Woelkart K, Marth E, Suter A, Schoop R, Raggam RB, Koidl C, Kleinhapfl B, Bauer R. Bioavailability and pharmacokinetics of *Echinacea purpurea* preparations and their interaction with the immune system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 401–408
281. Ritchie MR, Gertsch JÜ, Klein PM, Schoop R. Effects of *Echinaforce*® treatment on ex vivo-stimulated blood cells. *Phytomedicine* 2011; 18: 826– 831
282. Huntley AL, Coon JT, Ernst EE. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species: A systematic review. *Drug Saf* 2005; 28: 387–400
283. Miller LG. Herbal medicinals: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200–2211

