

# Interakcije lijekova i voćnih sokova

---

Jambrošić, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:795017>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Borna Jambrošić**

# **Interakcije lijekova i voćnih sokova**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Samostalnom kolegiju Toksikologija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Izrađen je pod stručnim vodstvom, mentorstvom prof. dr. sc. Irene Žuntar, spec. toksikolog i izv. prof. dr. sc. Danijele Bursać Kovačević (Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu) te u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ) „Tehnologija preprekama i 3D printanje za okolišno prihvatljivu proizvodnju funkcionalnih voćnih sokova“ (3D-SustJuice) (IP-2019-04-2105, voditeljica: izv. prof. dr. sc. D. Bursać Kovačević).

*Zahvaljujem se mentoricama, prof. dr. sc. Ireni Žuntar, spec. toksikolog i izv. prof. dr. sc. Danijeli Bursać Kovačević na stručnom i strpljivom vodstvu kroz izradu i pisanje rada te prenesenom znanju.*

*Hvala roditeljima i sestri na beskrajnoj strpljivosti i podršci.*

*Hvala prijateljima na svakoj usputnoj pomoći.*

## Sadržaj:

1. UVOD.....	1
1.1. Interakcije.....	1
1.1.1. Interakcije lijek-lijek.....	1
1.1.2. Farmakodinamske interakcije.....	2
1.1.3. Farmakokinetske interakcije.....	3
1.2. Citokrom P450 (CYP).....	4
1.3. Voćni sokovi.....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	9
3. MATERIJALI I METODE.....	10
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	11
4.1. Proizvodnja i značaj voćnih sokova.....	11
4.1.1. Proizvodnja bistrog soka.....	12
4.1.2. Proizvodnja mutnog soka.....	14
4.1.3. Proizvodnja kašastog soka.....	15
4.2. Nutritivni sastav voća i voćnih sokova.....	15
4.2.1. Makronutrijenti.....	15
4.2.2. Mikronutrijenti.....	17
4.2.3. Biološki aktivni spojevi (BAS).....	19
4.2.3.1. Pozitivan učinak polifenola na zdravlje.....	23
4.2.4. Usporedba nutritivnog i biološkog sastava voća i voćnog soka.....	24
4.3. Autentičnost voćnih sokova.....	25
4.4. Fiziološki aspekti značajni pri uzimanju lijekova.....	26
4.4.1. Transporteri.....	28
4.4.2. Proteini krvne plazme.....	30
4.5. Interakcije lijek-hrana.....	30
4.6. Interakcije lijekova i voćnih sokova.....	34
4.6.1. Sok od brusnice.....	36
4.6.2. Sok od naranče.....	36
4.6.3. Sok od seviljske naranče.....	37
4.6.4. Sok od pomela.....	38
4.6.5. Sok od mandarine.....	39

4.6.6. Sok od šipka.....	39
4.6.7. Sok od grožđa.....	40
4.6.8. Sok od manga.....	40
4.6.9. Sok od jabuke.....	41
4.6.10. Sok od guave.....	42
4.6.11. Sok od klementine.....	42
4.6.12. Sok od limuna.....	42
4.6.13. Sok od limete.....	43
4.6.14. Sok od borovnice.....	43
4.6.15. Ostali voćni sokovi i pića.....	43
5. ZAKLJUČAK.....	47
6. LITERATURA.....	49
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	92
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....	94

# 1. UVOD

## 1.1. Interakcije

Interakcija je međudjelovanje koje nastaje kada se sfere aktivnosti nekih supstancija preklapaju, na način da će djelovanje jedne supstancije utjecati na ponašanje druge. Interakcije se generalno svrstavaju u tri široke skupine prema mehanizmu djelovanja: farmakodinamske, farmakokinetске i farmaceutske nekompatibilnosti. Farmakodinamika opisuje odnos između koncentracije supstancije i odgovora organizma na supstanciju, a farmakodinamske interakcije se događaju prilikom istovremene primjene dviju ili više supstancija sličnog ili suprotnog djelovanja. Farmakokinetika opisuje promjene koncentracije supstancije u različitim dijelovima tijela, a farmakokinetске interakcije nastaju kada jedna supstancija mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam i/ili ekskreciju druge. Farmaceutске nekompatibilnosti odnose se na kemijske ili fizikalne interakcije između pripravaka nekih lijekova, npr. pripravaka sode bikarbone i kalcij karbonata (Corrie i Hardman, 2017).

Djelovanje nekog lijeka može biti potencirano, antagonizirano ili promijenjeno na drugi način zbog specifičnih interakcija s drugim lijekovima što može uzrokovati neželjene, potencijalno štetne učinke te posljedično i neuspjelu terapiju (Krahenbuhl i sur., 2007). Doprinos i uključivanje kliničkih farmaceuta u kontrolu terapije pacijenata u kritičnom stanju rezultiralo je smanjenjem interakcija i nuspojava od 66 % te povećanjem sigurnosti i efikasnosti terapije (Ismail i sur., 2013).

### 1.1.1. Interakcije lijek - lijek

Lijek - lijek interakcija je međudjelovanje koje nastaje kada su dva ili više lijekova primijenjena istovremeno ili s vremenskim odmakom dok još uvijek postoji određena koncentracija nekog lijeka u tijelu, a karakteriziran je utjecajem jednog lijeka na djelovanje drugog lijeka (Stockley, 2002). Velik broj istovremeno primjenjivanih lijekova, produljeno trajanje terapije, određene bolesti (ciroza jetre, otkazivanje bubrega i sl.) i starija dob pacijenta glavni su faktori rizika pojave klinički značajnih interakcija (Zwart i sur., 2009). Postoje razni faktori na koje treba obratiti pažnju prilikom procjene potencijalno važnih kliničkih posljedica interakcija. Uski terapijski indeks, široki spektar farmakološkog djelovanja, indukcija ili inhibicija metaboličkih enzima samo su neki od faktora povezanih s lijekom koji povećavaju rizik od interakcija, dok su prehrambene navike, genetika, dob, spol, komorbiditeti te način trošenja lijekova faktori rizika orijentirani na pacijenta (Gallelli i sur., 2005). Odabir

alternativnih lijekova prilikom značajnih interakcija te pojačani nadzor pacijenata s umjerenim interakcijama neki su od načina smanjenja rizika od pojave nuspojava. Odgovornost je zdravstvenog djelatnika da procijeni optimalni omjer između rizika i dobitka prilikom propisivanja i izdavanja lijekova. Prema jednom kohortnom istraživanju, 13,3 % medikacijskih pogrešaka nastaje zbog propisivanja i izdavanja lijekova s vrlo poznatim profilom interakcija koje se vrlo lako mogu spriječiti (Salwe i sur., 2016). Vrlo je bitno održavati pacijentovu terapiju jednostavnom kako bi se smanjio rizik od interakcija i kako bi periodično zdravstveni djelatnik mogao vršiti reevaluaciju iste. Razvoj informacijskih sustava te računalno potpomognuto praćenje interakcija od velike su važnosti kad je u pitanju prevencija i rješavanje komplikacija interakcija u klinički osjetljivih pacijenata. Barkodiranje i elektroničko propisivanje lijekova prepoznati su kao vrlo značajna sredstva u smanjivanju rizika pojave interakcija i imaju nebrojene prednosti (Bates i sur., 1998).

### 1.1.2. Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije se mogu klasificirati u tri glavne skupine: interakcije koje se događaju na pojedinačnom receptoru, interakcije koje se događaju na više receptora te interakcije posredovane nespecifičnim mjestima reakcije. Spektar stvarnih i potencijalnih farmakodinamskih reakcija je neograničen. Mnogi lijekovi djeluju na specifične receptore smještene u staničnoj membrani, citoplazmi ili jezgri. Lijekovi s visokim afinitetom za određeni receptor, bili agonisti ili antagonisti, neminovno će međusobno stupati u interakcije kod istovremene primjene (Corrie i Hardman, 2017).

U tablici 1. prikazani su primjeri farmakodinamskih interakcija lijekova.

**Tablica 1.** Primjeri farmakodinamskih interakcija

Interakcija	Vrsta	Posljedica	Referenca
Nalokson + opiodi	Kompetitivni antagonizam	Sprječavanje simptoma ustezanja	Corrie i Hardman, 2017
Flumazenil + benzodiazepini	Kompetitivni antagonizam	Sprječavanje simptoma ustezanja	
Tiopenton + midazolam	Sinergizam	Anestezija	
Dušikov oksid + hlapljivi anestetici	Adicija	Anestezija	

SSRI* + triptani	Adicija	Serotoninski sindrom	Hasnain i sur., 2017
------------------	---------	----------------------	----------------------

\* SSRI – engl. Selective serotonin reuptake inhibitor, hrv. selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

### 1.1.3. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije mogu nastati prilikom primjene, apsorpcije, distribucije (raspodjele), metabolizma i ekskrecije (izlučivanje) lijekova. Za sigurnu i djelotvornu individualiziranu terapiju nužno je primjenjivati principe kliničke farmakokinetike (Mantia i Provenzano, 2008). Apsorpcija je prijelaz tvari unesene u tijelo u krvotok. Postoji nekoliko faktora koji potiču nastajanje interakcija, između ostalog i specifičnost apsorpcije lijeka putem gastrointestinalnog sustava, a koja može dovesti do smanjene ili zanemarive bioraspoloživosti lijeka. Da bi lijek bio djelotvoran, mora ostvariti odgovarajuću distribuciju u ciljne dijelove tijela, a glavni distributeri i transporter u krvi su albumin i  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein. Lijekovi s visokim afinitetom za te proteine vrlo su skloni interakcijama (Ogawa i Echizen, 2011). Metabolizam lijekova odvija se uglavnom putem skupine jetrenih enzima koji mogu biti inducirani ili inhibirani od strane lijekova. Klinički relevantne interakcije se najčešće događaju zbog inhibicije tih enzima. Reapsorpcija, filtracija i sekrecija su glavni putevi eliminacije lijekova iz tijela. Interakcije se najčešće događaju prilikom reapsorpcije i sekrecije (Seedher i Agarwal, 2010).

U tablici 2. prikazani su primjeri farmakokinetičkih interakcija lijekova.

**Tablica 2.** Primjeri farmakokinetičkih interakcija

Interakcija	Vrsta	Posljedica	Referenca
Simvastatin + diazepam	Apsorpcija	Smanjena bioraspoloživost diazepama, izostanak anksiolitičkog djelovanja	Ślupski i sur., 2017
Varfarin + valproat	Distribucija	Valproat istiskuje varfarin s plazmatskog proteina i povećava rizik od krvarenja	Yoon i sur., 2011
Fenilbutazon + fenitoin	Metabolizam	Povećana koncentracija fenitoina zbog inhibicije metabolizma	Corrie i Hardman, 2017
Acetilsalicilat + bikarbonat	Eliminacija	Kod predoziranja aspirinom primjenjuje se bikarbonat postićući alkalnu diurezu	Verbeeck, 1990



## 1.2. Citokrom P450 (CYP)

Prilikom primjene lijeka on se metabolizira nizom reakcija koje povećavaju njegovu hidrofilitnost čime se potpomaže ekskrecija lijeka. Te reakcije biotransformacije dijele se u reakcije faze I i faze II. Reakcije faze I mogu biti oksidacija, redukcija te hidroliza i njihova svrha je učiniti lijek polarnijim. To je preduvjet za reakcije faze II, reakcije konjugacije derivata lijeka iz prve faze s endogenom supstancom (najčešće glukuronidacija i sulfonacija) pri tom tvoreći vrlo polaran metabolit koji se lako izlučuje iz organizma (Shapiro i Shear, 1999). Glavnu skupinu enzima zaslužnih za metabolizam ksenobiotika čine enzimi iz porodice citokrom P450 (CYP), a oni su ujedno uključeni i u većinu klinički značajnih interakcija. Nalaze se u endoplazmatskom retikulu većine stanica, međutim u najvećoj koncentraciji u hepatocitima. U gastrointestinalnom sustavu u najvećoj su koncentraciji prisutni u enterocitima, to jest u njihovim vilima i mogu biti zaslužni za metabolizam prvog prolaska mnogih lijekova i prije njihova dolaska u jetru (Watkins, 1996). Za više od 90 % reakcija oksidacije lijekova zaslužno je 6 glavnih citokroma: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (Guengerich, 2000). Primjenom lijeka njegov metabolizam može djelovati inhibitoryno ili induktivno na aktivnost određenog citokroma i na taj način utjecati na metabolizam drugog lijeka (Rendic i DiCarlo, 1997). Ako dođe do inhibicije citokroma, zbog smanjenog metabolizma će se povećati koncentracija lijeka koji je njegov supstrat. To može uzrokovati pojačani farmakološki učinak, što može i ne mora biti problem (ovisno o terapijskoj širini lijeka), ali može pojačati i neželjeno djelovanje lijeka. Ako se radi o prolijeku, njegov smanjeni metabolizam i smanjeno stvaranje aktivne molekule će smanjiti farmakološko djelovanje. Nadalje, prilikom blokade određenog metaboličkog puta može doći do aktivacije alternativnih puteva što može, ali i ne mora dovesti do stvaranja toksičnih metabolita (Rendic i DiCarlo, 1997). Inhibitorne interakcije mogu biti kompetitivne i nekompetitivne. Primjer kompetitivne interakcije je vezanje ketokonazola ili cimetidina na molekulu hema u citokromu pri čemu ne može doći do biotransformacije supstrata ako nema veći afinitet prema veznom mjestu od inhibitora i dovoljno visoku koncentraciju da istisne molekulu inhibitora s veznog mjesta (Virani i sur., 1997). Nekompetitivne interakcije su rijetke i karakterizirane uništavanjem ili nepovratnom inaktivacijom citokroma, kao što primjerice spironolakton i eritromicin stvaraju suicidalne komplekse s određenim citokromima (Shapiro i Shear, 1999). S druge strane, indukcija enzima najčešće uzrokuje povećani metabolizam lijeka i smanjen farmakološki učinak. Iznimku čine prolijekovi, čijim metabolizmom može doći do pojačanog djelovanja aktivnog lijeka. Primjer je prolijek ciklofosamid, koji, osim metaboliziranja u

aktivni fosforamid, stvara i nusprodukt akrolein koji ima toksično djelovanje na mokraćni mjehur (Park i sur., 1995). Zbog genetskih polimorfizama, dio populacije može imati više ili manje aktivne određene izoforme citokroma. Od manje koncentracije određene izoforme prema većoj pacijenti se dijele u slabe, ekstenzivne i ultra-brze metabolizere. Dok s jedne strane slabi metabolizeri riskiraju toksično djelovanje lijeka koji ovisi o razgradnji u inaktivni oblik, s druge strane ultra-brzi metabolizeri riskiraju suboptimalnu koncentraciju lijeka (Daly, 1995). Predviđanje klinički značajnih interakcija posredovanih citokromima u *in vitro* uvjetima vrlo je nezahvalno i nepouzđano iz više razloga. Kao prvo, nije uvijek moguće odrediti u kojoj će koncentraciji biti prisutni lijek i njegovi metaboliti u specifičnom tkivu (Drug interactions, 1999). Kao drugo, prevelik je broj potencijalnih metaboličkih puteva za ispitivanje u *in vitro* sustavu. Kao treće, samo otkrivanje interakcije ne potvrđuje njenu kliničku značajnost. Kao četvrto, u *in vitro* sustavu je teško simulirati doprinos mnogih potencijalnih komorbiditeta (Ford i Sonnichsen, 1998). Višestruka klinička istraživanja su najpouzdaniji izvor dokaza o klinički značajnoj interakciji između dva lijeka (Shapiro i Shear, 1999).

### **1.3. Voćni sokovi**

Opće je poznato da je prehrana bogata voćem i povrćem povezana sa smanjenim rizikom nastanka bolesti poput dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja dok je s druge strane smanjen unos tih namirnica povezan s lošim zdravljem i visokim rizikom nastanka kroničnih oboljenja (Bursać Kovačević i sur., 2020). Smjernice svjetske zdravstvene organizacije preporučuju dvije ili više porcija voća te tri ili više porcija povrća dnevno (Joint WHO/FAO Expert Consultation, 2003). Unatoč preporukama, danas postoji veliki nesrazmjer između preporučenih dnevnih doza i stvarnog unosa voća i povrća. U 2015. u SAD-u samo je 12,2 % odraslih Amerikanaca zadovoljilo dnevne preporuke za unos voća te 9,3 % za unos povrća (Lee-Kwan i sur., 2015). Dnevni unos voća može se također zadovoljiti i proizvodima od voća i/ili povrća, poput sušenog ili smrznutog voća te voćnim sokovima (U.S. Department of Health, 2015–2020).

Prema Pravilniku (NN 48/13) voćni sok je definiran kao proizvod koji je nefermentiran, ali može fermentirati, a proizvodi se od jestivog dijela voća koje je zdravo, svježe ili konzervirano hlađenjem ili smrzavanjem jedne ili više vrsta pomiješanih zajedno, a ima boju, okus i aromu karakteristične za sok od voća od kojeg potječe. Osim voćnog soka, Pravilnikom (NN 48/13) definirani su još i koncentrirani voćni sok, voćni sok od

koncentriranog voćnog soka, voćni sok ekstrahiran vodom, dehidratirani voćni sok ili voćni sok u prahu te voćni nektar. Koncentrirani voćni sok dobiva se primjenom nekog postupka koncentriranja (ugušćivanja) u određenoj fazi proizvodnje te služe kao poluproizvod ili međuproizvod za daljnju preradu, ili kao gotovi proizvod za neposrednu upotrebu, u pravilu nakon razrjeđivanja do udjela suhe tvari ishodišnog soka (Lozano, 2006). Dehidratirani ili voćni sok u prahu dobiva se dehidratacijom (npr. sušenjem raspršivanjem, u pjenu, liofilizacijom i dr.) pri čemu se uklanja gotovo sva voda. U posljednje vrijeme veliku popularnost među potrošačima uživaju i *smoothie*ji, miješani napitci koji nisu obuhvaćeni niti jednom Legislativom, a sadrže pasirano voće i/ili sokove s ili bez dodatka mliječnih proizvoda (npr. mlijeko, jogurt i dr.) i/ili funkcionalnih sastojaka (npr. chia sjemenke) (AIJN European Fruit Juice Association, 2015). Obzirom na sve veću potražnju za funkcionalnom hranom, voćni sokovi se također mogu obogaćivati različitim funkcionalnim dodacima kao što su probiotici, prebiotici, sinbiotici, antioksidansi, polinezasićene masne kiseline, fitosteroli i drugo (Granato i sur., 2020).

Voćni sokovi su polidisperzni sustavi koji se međusobno razlikuju, između ostalog, prema veličini čestica voćnog tkiva i njihovoj topljivosti u vodi. Prema veličini čestica disperzije se dijele u molekulske (veličine čestica dispergirane faze  $<0,001 \mu\text{m}$ ), koloidne ( $0,001 - 0,1 \mu\text{m}$ ) i krupne ( $>0,1 \mu\text{m}$ ). Čestice voćnog tkiva dijele se u vodotopljive kristaloide (šećeri, organske kiseline, soli, slobodne aminokiseline, neki pigmenti i vitamini i dr.) i netopljive suspenzoide (vlakna poput celuloze, hemiceluloze i protopektina, škrob, neki pigmenti i vitamini, kompleksi proteina i polifenila i dr.) (Mihalev i sur., 2018).

Voćni sokovi se prema fizikalnim svojstvima i tehnološkim procesima dobivanja mogu podijeliti u bistre, mutne i kašaste. Bistri sok se dobiva bistranjem i filtriranjem matičnog soka, mutni sok osim soka sadrži dispergirane koloidne čestice iz stanica voćnog tkiva, a kašasti sok osim soka sadrži netopljive čestice iz stanica voćnog tkiva koje se djelomično mogu taložiti. Svi sokovi imaju sličnu topljivu suhu tvar (oko  $11^\circ \text{Brix}$ ), a razlikuju se prema udjelu netopljive suhe tvari. Prikladnost odabrane vrste voća za proizvodnju određene kategorije soka ovisi o njegovim svojstvima, ponajprije o kemijskom sastavu prisutnih biljnih pigmenata, nativnih nosioca izvorne boje voća (Lozano, 2006).

Voda je najzastupljeniji sastojak voćnog soka, te uz prirodno prisutne voćne šećere (saharoza, glukoza, fruktoza i drugi) u manjim količinama može sadržavati i proteine i minerale. Pomno odabranim voćnim vrstama mogu se proizvesti visokovrijedni voćni sokovi

s naglaskom na visok udio vitamina, minerala te biološki aktivnih spojeva (BAS) koji mogu aktivno doprinjeti unaprjeđenju zdravlja (Bakuradze i sur., 2019; Ho i sur., 2019).

Iako proizvođači voćnih sokova predstavljaju svoje proizvode kao generalno zdrave prehrambene opcije i za odrasle i za djecu, činjenica jest da su sokovi siromašni vlaknima u usporedbi s cjelovitim voćem te da samo jedna čaša voćnog soka sadrži preporučenu dnevnu količinu šećera za odrasle, dok za djecu tu vrijednost i premašuje (Seltzer i Steidle, 2016). Postojala je određena zabrinutost da bi prirodno prisutni šećeri iz voćnog soka mogli imati utjecaj na povećanje tjelesne mase u djece kao i umjetno dodani šećeri, međutim iz nekoliko studija je zaključeno kako to nije bio slučaj (Guasch-Ferre i Hu, 2019; Crowe-White i sur., 2016; Auerbach i sur., 2017). Unatoč nutritivnoj prednosti cjelovitog voća nad voćnim sokom, populacija koja redovito konzumira voćni sok pokazala je veću osvještenost prema uravnoteženoj prehrani te općenito prakticira balansiranu prehranu s povećanim unosom magnezija, željeza, kalija, riboflavina, folata, vitamina C i B6 te cijelog spektra BAS-a, ali i smanjenim unosom dodanih šećera i zasićenih masti (Nicklas i sur., 2015; O'Neil i sur., 2012; Kim i House, 2014). Nadalje, prema nedavnom istraživanju u kojem je sudjelovalo 10112 odraslih ispitanika utvrđeno je da su sudionici, koji su redovito konzumirali voćni sok (grejp, naranča, mandarina, jabuka, brusnica, borovnica itd.), dnevno unosili 154 mg natrija manje od onih onih koji nisu konzumirali (Agarwal i sur., 2019), što je vrlo značajan podatak obzirom da je povećana razina natrija povezana s povišenim krvnim tlakom (U.S. Department of Health, 2015–2020). Vrlo je zanimljiv i podatak iz istog istraživanja da potrošači voćnog soka, iako imaju 8 % veći kalorijski unos, imaju 4 % manji odnos indeksa tjelesne mase i tjelesne mase (engl. Body mass index, BMI; BMI/tjelesna masa) i 22 % manji rizik od nastanka pretilosti od nepotrošača (Agarwal i sur., 2019).

U tablici 3. prikazane su smjernice dnevnog unosa voćnih sokova po preporuci Američke pedijatrijske akademije (Heyman i Abrams, 2017).

**Tablica 3.** Smjernice za dnevni unos voćnog soka prema dobi po preporuci Američke pedijatrijske akademije

<b>Dobna skupina</b>	<b>Preporučeni dnevni unos (mL)</b>	<b>Napomena</b>	<b>Referenca</b>
Dojenčad	0	Prvih 12 mjeseci preporučaju se isključivo dojenje ili formula jer sadrže sve potrebne nutrijente koji nisu prisutni u voćnom soku u zadovoljavajućim količinama, a postoji i rizik od nastanka karijesa.	Heyman i Abrams, 2017
Djeca do 7 godina	120-180	Preporučeno je davati u ograničenim količinama, primjerice u čaši uz obrok. Ne preporuča se davanje soka u prijenosnom obliku jer postoji rizik od prekoračenja dnevnih potreba.	
Adolescenti	Max. 240	Manji je rizik od negativnih posljedica za zdravlje, međutim ipak treba paziti na unos te poticati konzumaciju cjelovitog voća.	

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Ukorijenjena je navika mnogih pacijenata uzimanje terapije lijekova uz pomoć voćnih sokova. Intenzivnim istraživanjem djelovanja voćnih sokova na fiziološke procese prebacuje se fokus na potencijalne vrlo opasne učinke takve navike. Cilj je ovog diplomskog rada povezati najrecentnija istraživanja o međudjelovanju lijekova i voćnih sokova. Iako je sok grejpa najpoznatiji po brojnosti interakcija, fokus ovog rada bio je na sokovima drugog, manje istraživanog voća.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Za pisanje ovog diplomskog rada korištena je znanstvena i stručna literatura na temu raznih vrsta interakcija lijekova s voćnim sokovima. U ovom su radu izdvojeni značajni rezultati istraživanja, rasprave i zaključci temeljem proučene relevantne literature, znanstvenih članaka, priručnika i pravilnika. Pri tome su traženi odgovori na specifična pitanja vezana za temu ovog diplomskog rada.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Proizvodnja i značaj voćnih sokova

Voćni sok je najčešće konzumiran proizvod od voća te u posljednje vrijeme postaje sve češćim odabirom među potrošačima zahvaljujući svojim nutritivnim i biološkim karakteristikama koje mogu zadovoljiti potrebe organizma te pružiti odgovarajuće pozitivne učinke po zdravlje. U zemljama članicama EU, kvaliteta voćnih sokova, sastav, postupci proizvodnje kao i označavanje proizvoda regulirano je Europskom direktivom o voćnom soku (2001/112/EZ) s nekoliko izmjena i dopuna u 2009. (Direktiva 2009/106/EZ) i 2012. (Direktiva 2012/12/EU) (Rajauria i Tiwari, 2018). Kina, Francuska, Njemačka, Velika Britanija i Sjedinjene Američke Države predstavljaju najveće tržište sokova od voća i povrća, pri čemu je Kina je svjetski lider u ovom sektoru. Što se tiče okusa, trenutno sok od naranče čini 29,1 % globalne potražnje, dok je preostali tržišni udio podijeljen između soka od grejpa (2,1 %), soka od ostalih citrusa (4,5 %), soka od jabuke (27,1 %), soka od ananasa (3,6 %), soka od grožđa (8,5 %), soka od rajčice (0,5 %), preostalih sokova od jedne vrste voća ili povrća (15,2 %) i miješanih sokova (9,3 %) (Priyadarshini i Akanksha Priyadarshini, 2018).

Današnji trendovi proizvodnje voćnih sokova usmjereni su ponajviše na razvoj funkcionalnih sokova i pića od tzv. 'supervoća', koje predstavlja odabrane voćne vrste s visokim udjelom biološki aktivnih spojeva (BAS) uz dodatke različitih funkcionalnih dodataka. Ipak, za razliku u tehnologijama proizvodnje voćnih sokova odgovoran je i odabir voćne sirovine, obzirom se ne mogu od svih voćnih vrsta pripremiti sve vrste sokova. Stoga, morfologija ploda bitan je faktor u rukovanju i izboru procesne tehnologije. Posljedično, plodovi voća osjetljivije građe (npr. jagodasto voće) zahtijevaju opreznije rukovanje te adekvatno skladištenje ukoliko se neće u kratkom vremenu nakon berbe preraditi. Nadalje, za voćne vrste tamnog obojenja neophodna je kratkotrajna toplinska obrada pri povišenoj temperaturi (npr. 85 °C) kako bi se inaktivirao enzim antocijanaza, čijom se zaostalom aktivacijom antocijani razgrađuju na aglikonske i šećerne komponente, čime se osim obojenja, gubi i biološka vrijednost proizvoda. Također, može se nakon toplinskog tretmana provesti i dodatna obrada enzimima, što je važno za povećano iskorištenje procesa, te njegovu kasniju stabilnost tijekom skladištenja (Lozano, 2006).

U osnovi, svaka od zasebne kategorije sokova (npr. bistri, mutni, kašasti) proizvodi se zasebnom tehnologijom proizvodnje. Proizvodnja bistrih sokova temelji se na prešanju i procesima koji pomažu uklanjanje netopljivih čestica koje uzrokuju mutnoću, poput pektina,



koji se uklanja postupkom enzimske depektinizacije, čime se smanjuje viskoznost i olakšava daljnje razdvajanje netopljivih čestica (Lozano, 2006). S druge strane, kod proizvodnje mutnih i kašastih sokova cilj je smanjiti taloženje netopljivih čestica te postići stabilizaciju i homogenost. Proizvodnja mutnih sokova temelji se na ekstrakciji, a kašastih sokova na pasiranju, pri čemu se depektinizacija ne provodi.

#### **4.1.1. Proizvodnja bistrog soka**

Nakon prihvata, svo voće, osim crvenog voća osjetljive teksture, se pere i probire nakon čega ide u mlin na mljevenje pri čemu se dobiva pulpa (Lozano, 2006). Nakon mljevenja i neposredno prije prešanja može se provesti obrada pektolitičkim enzimima. Po provedenom prešanju, provodi se bistrenje soka, što uključuje nekoliko postupaka. Najznačajniji postupak je depektinizacija, nakon čega slijede bistrenje u užem smislu, dekantiranje, centrifugiranje te naposljetku filtracija. Dobiveni bistri sok u deareatorskoj stanici prolazi postupak deareacije te se na kraju podvrgava postupku toplinske obrade tj. pasterizaciji. Gotovi proizvod može se puniti u jediničnu ambalažu ili skladištiti u aseptičke tankove do naknadne dorade u sokove, nektare ili pića (Lovrić i Piližota, 1994; Lovrić, 2003). Jedan način dorade je i koncentriranje čime se proizvede koncentrirani sok tj. koncentrat. Danas se najčešće privremeno skladište djelomično ili potpuno izbistreni sokovi te koncentrirani ili polukoncentrirani sokovi umjesto matičnih sokova (sok nakon prešanja) koji su se nekad skladištili kao poluproizvod (Lozano, 2006).

Za tehnologiju prešanja voćnih sokova koristi se sustav filter preše, prisutan u različitim oblicima poput hidraulične pak preše, tračne preše, vijčane preše te preše s postoljem i tkaninom (Lozano, 2003). Hidraulična pak preša ima nekoliko kubičnih metara zatvorenog prostora u koji se pumpa voćna masa pri čemu nema dodira sa zrakom kako bi se reducirala oksidacija. Prostor preše je ispunjen kompleksnim filter sustavima koji se sastoje od žljebastih fleksibilnih šipki ispunjenih tkaninom za prešanje. Prilikom prešanja, sok se odvaja od pulpe kroz sustav tkanina te prolazi duž žljebova šipki do klipa. Ova tehnika ima ograničene kapacitete i puno ručnog rada (Lovrić i Piližota, 1994; Lozano, 2006).

Tračna preša omogućava kontinuirano prešanje gdje se sloj voćne kaše dovodi na traku. Nedostatak ove tehnike ogleda se u smanjenom iskorištenju u odnosu na druge tehnike.

Tipična vijčana preša sastoji se od cilindričnog sita unutar kojeg se nalazi vijak. Između vijka i sita postoji malen prostor, a većina preša ima i podesivi tlak.

Kod preše s postoljem i tkaninom pulpa se postavlja u najlon ili polipropilensku tkaninu, praveći slojeve debljine do 10 cm, koji se postavljaju jedni na druge, međusobno odvojeni postoljima nakon čega slijedi prešanje. Ovakve preše odlikuju se dobrom učinkovitošću i mogućnošću automatizacije, no zahtjevne su u kontekstu upravljanja, čišćenja i servisiranja (Lozano, 2006).

Bistrenje je ključna faza u proizvodnji bistrih sokova te obuhvaća sljedeće procese: depektinizaciju, taloženje ili obrada tzv. sredstvima za bistrenje, dekantiranje, centrifugiranje i filtriranje, pri čemu se posljednja četiri navedena procesa mogu zamijeniti ultrafiltracijom.

Depektinizacija je enzimatski postupak razgradnje pektinskih tvari čije trajanje i optimalna temperatura provedbe ovise o vrsti komercijalnog enzimskog preparata. Obično se sok zagrije na 50 °C kratkotrajnom pasterizacijom, bilo u protočnom cijevnom pasterizatoru ili u termobriku, te se ohladi na potrebnu temperaturu za djelovanje enzima (Lozano, 2006). Pektinske tvari su heteropolisaharidi koji uzrokuju mutnoću soka, a nalaze se u središnjoj lameli i primarnoj staničnoj stijenci ploda. Glavni lanac čini D-galakturonska kiselina povezana  $\alpha$ -(1→4)-vezom koja je djelomično esterificirana metilnim alkoholom te mjestimično isprekidana molekulama (1→2)-L-ramnoze. Bočni lanci su oligosaharidi vezani na glavni lanac, a sastavljeni su većinom od neutralnih šećera D-galaktoze i L-arabinoze (Thakur i sur., 2009). Pektolitički enzimi se prema djelovanju dijele na pektinaze (cijepaju glikozidnu vezu) i pektaze (cijepaju estersku vezu). Ovi enzimi dolaze na tržište u smjesama i važno je da se u smjesi nalaze u pravom omjeru te da su aktivni pri pH vrijednosti soka. U tim smjesama se može nalaziti i pektin liaza koja nasumce cijepa pektinsku molekulu. Djelovanjem pektinaze dolazi do cijepanja velikih pektinskih molekula na manje molekule, a uz pektazu molekule pektina postaju negativno nabijene te s želatinom (slabo pozitivno nabijenom proteinskom molekulom) stvaraju kompleks koji se taloži. To smanjuje viskoznost soka što omogućava lakšu filtraciju. Provjera uspješnosti depektinizacije provjerava se alkoholnim testom. U slučaju prisutnog pektina uz dodatak alkohola u sok dolazi do pojave bijelog pahuljastog taloga (Lozano, 2006).

Taloženje ili obrada tzv. sredstvima za bistrenje provodi se dodatkom želatine, tanina, bentonita, kiselisola i polivinilpirolidona, nakon čega slijedi dekantiranje tj. odvajanje taloga od soka, centrifugiranje i filtracija (Lovrić i Piližota, 1994, Lozano, 2006).

#### 4.1.2. Proizvodnja mutnog soka

Mutni sokovi se proizvode procesom sličnom proizvodnji bistrih sokova, no ne uključuju postupke depektinizacije, bistrenja i filtracije. Obzirom na teksturna svojstva, ovi sokovi predstavljaju prijelaznu skupinu sokova između bistrih i kašastih sokova jer sadrže čestice odgovorne za mutnoću, no one se ne talože (Lozano, 2006).

Iako se mogu proizvoditi od kontinentalnog voća, najraširenija je proizvodnja mutnih sokova od citrusnog voća. Mutni sokovi od citrusa prolaze značajno drugačiji proizvodni postupak, a pogotovo se razlikuje početna faza obzirom na specifičnu građu plodova. Postupak izdvajanja soka iz plodova voća naziva se ekstrakcija, nakon čega slijedi procjeđivanje kako bi se uklonile koštice i grube čestice pulpe. Zatim se provodi homogenizacija, deareacija te uklanjanje eteričnih ulja. Sok se potom toplinski obrađuje, no tijekom pasterezacije može doći do degradacijskih promjena kvalitete te sok može promijeniti boju, okus i nutritivnu vrijednost (Kimball, 1999), a može doći i do aktivacije dormantnih askospora plijesni (Evelyn i sur., 2016a). Stoga se sve više primjenjuju netoplinske tehnologije obrade sokova koje, uz zdravstvenu ispravnost, mogu osigurati nutritivnu, biološku i senzoričku kvalitetu (Putnik i sur., 2020; Kostelac i sur., 2020; Bursać Kovačević i sur., 2019).

Neke od tih tehnologija su obrada visokim hidrostatskim tlakom (engl. High-Pressure Processing, HPP), pulsirajućim električnim poljem (engl. Pulsed Electric Field, PEF), ultrazvukom visoke snage (engl. High Power Ultrasound, HPU) i dr. (Putnik i sur., 2019; Gabrić i sur., 2017).

Postoji više uređaja ekstraktora i svaki ima svoj princip ekstrakcije, a najčešće se primjenjuju Brown i Fruit Machine Corporation (FMC) ekstraktori (Kimball, 1999). Brown ekstraktor radi na principu raspolavljanja plodova te ekstrakciji soka iz svake polovice ploda posebno. Više od 75% svjetskih prerađivača citrusa koristi koristi FMC tehnologiju, koja je kompleksnija u usporedbi s Brown tehnologijom. Na donjoj strani ploda uređaj načini rupu, a s gornje strane plod pritišće gornji dio ekstraktora što ga potpuno zgnječi. Pri tome sok uslijed unutarnjeg pritiska prolazi kroz perforiranu cijev pri čemu se celulozne opne segmenata i sjemenke potiskuju kroz cijev i odlaze na dodatnu ekstrakciju (Kimball, 1999). Uz veći pritisak ekstraktora, ostvarit će se i veće iskorištenje procesa, no uslijedit će i veća količina netopljivih čestica u soku, pa se stoga regulacijom pritiska osigurava optimalno iskorištenje (Cheng, 2002).

### **4.1.3. Proizvodnja kašastog soka**

Za proizvodnju kašastog soka najpogodnije su voćne vrste koje sadržavaju u vodi netopljive pigmente poput karotenoida, kao što su brskva i marelica, no od jabučastog voća, kruška je čest odabir u proizvodnji ovih sokova. Kašasti sok osim tekuće faze sadrže i čvrste netopljive sastojke voćnog ploda, stoga ovi sokovi konzistencijom podsjećaju na kašu.

Osnovna tehnološka operacija u proizvodnji kašastog soka jest pasiranje koje se provodi na sitima različitih otvora pora ili u pužnim ekstraktorima s perforiranim cilindrom određene veličine perforacija. Po provedenom pasiranju, provodi se stabilizacija i homogenizacija kašastog soka. Toplinski postupak obrade poslužit će dodatnom mekšanju tkiva i pospješenoj ekstrakciji radi hidrolize protopektina u pektin. Homogenizacijom u homogenizatoru postiže se stabilizacija soka, a uređaj najčešće radi na principu propuštanja kaše pod pritiskom i velikom brznom kroz sapnice istih veličina čime dolazi do usitnjavanja i ujednačavanja veličine čestica voćnog tkiva. Taj postupak znatno umanjuje pojavu taloženja. Taloženje je dozvoljeno, ali preporuča se da je prisutno u što manjoj mjeri. Deareacija i pasterizacija se provode ili nakon pasiranja (ako se kaša skladišti za kasniju upotrebu) ili nakon homogenizacije, a svakako prije punjenja u ambalažu (Lozano, 2006).

## **4.2. Nutritivni sastav voća i voćnih sokova**

Nutrijent je supstancija koja potječe iz hrane ili pića i koristi organizmu za poticanje rasta, zacjeljivanje, održavanje ili jednostavno kao izvor energije (Hui, 2006). Dijele se na makronutrijente (daju organizmu potrebnu energiju) i mikronutrijente (u organizmu se nalaze kao esencijalne supstancije u malim količinama koje su bitne za zdravlje i funkcionalnost). U makronutrijente ubrajaju se voda, ugljikohidrati, masti i proteini, a u mikronutrijente vitamini i minerali. Osim navedenih nutrijenata, u hrani se u malim količinama mogu naći i fitokemikalije, tzv. biološki aktivni spojevi (BAS) koji također imaju ulogu u održavanju zdravlja organizma (Hui, 2006). Smatra se da vlakna, voda, vitamini i minerali od svih voćnih sastojaka najviše pridonose uravnoteženoj prehrani (Villarino-Rodríguez i sur., 2003).

### **4.2.1. Makronutrijenti**

Voda kao nutrijent ima mnoge važne uloge u organizmu, primjerice može biti supstrat u biološkim reakcijama ili posredovati istima, regulira tjelesnu temperaturu i pH, održava integritet stanica i tkiva itd. Oko 70 % tjelesne mase čovjeka čini tekućina/voda, a glavina se nalazi unutarstanično (oko 50 %) te u manjem postotku izvan stanice (oko 20 %) (Štraus i

Dodig, 2009). Odgovarajući dnevni unos vode (engl. Adequate Intakes) preporučile su zdravstvene organizacije, Europska agencija za sigurnost hrane (engl. European Food Safety Authority, EFSA) i Nacionalna akademija medicine Sjedinjenih Američkih Država, (engl. U.S. National Academy of Medicine, NAM) te on za odrasle muškarce iznosi 2,5 L odnosno 3,9 L (European Food Safety Authority (EFSA), 2010; Institute of Medicine, 2005).

Jestivi dijelovi voća mogu sadržavati 70 % - 95 % vode što ih čini izvrsnim izvorom vode među hranom biljnog podrijetla. Sadržaj vode u proizvodima od voća može varirati ovisno o tehnologiji prerade, pa tako mnogi proizvođači umanjuju postotak vode u proizvodima kako bi im produljili rok trajanja (Hui, 2006).

Ugljikohidrati su glavni izvor energije u ljudskoj prehrani. Energija nastala metabolizmom ugljikohidrata može se koristiti da zadovolji trenutne potrebe organizma ili se može skladištiti za kasniju upotrebu u obliku masti. Ugljikohidrati se dijele na monosaharide (glukoza, galaktoza, fruktoza), oligosaharide (saharoza, laktoza, maltoza) i polisaharide (glikogen, škrob, celuloza) (Hui, 2006). Preporučeni dnevni unos ugljikohidrata je 130 g, a u trudnoći (175 g) i tijekom dojenja (210 g) je i viši. Ukupni energetske doprinos ugljikohidrata bi trebao biti 45 % - 65 % (Institute of Medicine, 2002). Nakon vode, ugljikohidrati su najzastupljeniji sastojak voća, sačinjavajući više od 90 % suhog sadržaja voća. Najzastupljeniji monosaharidi su glukoza i fruktoza, a njihova koncentracija ovisi o zrelosti te vrsti voća. Primjerice, šljive, breskve i marelice imaju više glukoze, nego fruktoze, a kod kruška i jabuka je obrnuto. Ostali monosaharidi (galaktoza, arabinoza, ksiloza) prisutni su u malim količinama u voću, ponajviše u citrusima. Šećerni alkohol sorbitol, koji djeluje kao osmotski laksativ, može biti prisutan u šljivama, kruškama i višnjama (Belitz i Grosch, 1997). Od oligosaharida daleko je najzastupljenija saharoza, dok se preostali rijetko nalaze u voću (Hui, 2006). Ljudima probavljivi polisaharidi (škrob) nalaze se u vrlo malim količinama u jestivom voću jer se dozrijevanjem voća razgrađuju (iznimka je zrela banana koja ima više od 3 % škroba) (Belitz i Grosch, 1997). Prilikom obrade hrane zagrijavanjem ugljikohidrati najčešće ulaze u dvije vrste reakcija: karameliziranje i reakcija s proteinima (Maillardove reakcije) (Hui, 2006).

Vlakna su sastojci biljne hrane koje ljudski gastrointestinalni sustav ne može probaviti. Iako se nerijetko za vlakna koristi naziv nedostupni ugljikohidrati, ona nemaju definiran univerzalni sastav. Vlakna su predmet istraživanja zadnjih nekoliko desetljeća te je otkriveno da imaju važnu regulatornu ulogu u održavanju zdravlja (Hui, 2006). Primjerice, vlakna su bitan faktor u prevenciji bolesti probavnog sustava, metaboličkih bolesti te bolesti povezanih s

cirkulacijom (Saura-Calixto, 1987). Vlakna mogu biti u vodi topljiva ili netopljiva. Gume, sluzi i pektini su topljivi, a lignini (nisu polisaharidi), celuloze i hemiceluloze su netopljivi. Voće je odličan izvor obiju vrsta vlakana, a posebice topljivih.

Fitati, saponini, tanini i lektini su spojevi pronađeni u vlaknima i djeluju zajedno s vlaknima u održavanju zdravlja organizma. Sadržaj prehrambenih vlakana u jestivom dijelu voća iznosi do 7 %, a najzastupljeniji su celuloze, hemiceluloze i pektini. Pektini su vrlo bitni za tehnološki proces jer se mogu modificirati i na taj način znatno utjecati na nutritivnu vrijednost, ali i izgled i teksturu finalnog proizvoda (Hui, 2006). Preporučeni dnevni unos vlakana za djecu u dobi 1 - 3 godine je 19 g, a za ostale 25 - 30 g (Institute of Medicine, 2002).

Proteini kao nutrijenti su važni primarno kao izvor aminokiselina jer dio njih ljudski organizam ne može sam sintetizirati. Osim što su esencijalni strukturni dio svih stanica, proteini su bitni za reparaciju tkiva, sintezu enzima i hormona, koagulaciju, imunost itd. Prerada hrane može utjecati na strukturu proteina, time potencijalno mijenjajući njihovu aktivnost, nutritivnu vrijednost, ali i čovjekovu osjetilnu percepciju. Preporučeni dnevni unos proteina je 34 - 56 g (10 % - 35 % ukupnog energetskog doprinosa), a za trudnice i dojilje 71 g (Institute of Medicine, 2002). Kvantitativno gledano, iako voće nije dostatan izvor proteina, jagodasto voće (malina) i avokado sadrže značajno više proteina od ostalog voća (Torija-Isasa i Cámara-Hurtado, 1999; Zhang i sur., 2019).

Unatoč mnogim vrlo važnim ulogama masti u organizmu, njihov sadržaj u voću je vrlo nizak pa fokus neće biti na njima. Iznimka je avokado koji može sadržavati 12 % - 16 % masti, a od masnih kiselina najzastupljenije su palmitinska, stearinska, oleinska i linolna, međutim njihove količine mogu varirati u ovisnosti o stupnju zrelosti, varijetetu, preradi i skladištenju (Ansorena-Artieda, 2000).

#### **4.2.2. Mikronutrijenti**

Vitamini su tvari koje čovjek mora svakodnevno unositi u adekvatnim količinama kako bi se očuvalo zdravlje organizma. Svaki od 13 vitamina ima svoju specifičnu funkciju.

Vitamin C je antioksidans koji svojim djelovanjem prevenira oksidacijski stres i na taj način štiti od vaskularnih oboljenja, oštećenja uzrokovanih upalom te karcinoma. Takav učinak postiže posredovanjem u sintezi kolagena te produkciji prostaciklina i dušikovog oksida (Davey i sur., 2000). Za razliku od većine sisavaca, čovjek nije sposoban sintetizirati vitamin C i zato je za odrasle preporučeni minimum unosa od 60 mg dnevno (Hui, 2006).

Muškarci i žene koji su konzumirali 4 porcije voća (jabuka, banana, flaširani sok od naranče) i povrća (zelena salata, sirova rajčica, sirova mrkva, luk, krastavac) dnevno imali su prosječne unose vitamina C od 75 mg i 77 mg (Taylor i sur., 2000). Voće s prosječnim visokim sadržajem vitamina C su crni ribizl (200 mg/100 g), jagoda (60 mg/100 g) i citrusi (30-50 mg/100 g). Iako glavni doprinos vitamina C na dnevnoj bazi daju voćni sokovi (21 %), mnogo voća se konzumira u svježem stanju što povećava bioraspoloživost vitamina C zbog njegove stabilizacije prilikom skladištenja zbog niskog pH voća (Davey i sur., 2000). Folat ima metaboličku ulogu kao prijenosnik jedne ugljikove jedinice s jedne molekule na drugu te je uključen u metabolizam nukleotida i aminokiselina. Preporučeni dnevni unos je 400 mg, a za trudnice i 800 mg (Institute of Medicine, 1998). Od voća odličan izvor folata su citrusi i avokado (USDA, 2004). Iako vrlo bitni za održavanje normalne funkcije organizma, ostali vitamini se u voću nalaze u vrlo niskim koncentracijama (USDA, 2004).

Unatoč činjenici da je adekvatan dnevni unos minerala bitan za očuvanje normalne funkcije organizma, u zapadnjačkim društvima je unos minerala poput cinka, kalcija i željeza još uvijek marginaliziran dok unos natrija i magnezija nerijetko premašuje dnevne potrebe. Željezo je esencijalni nutrijent koji obavlja raznolike metaboličke funkcije u kompleksu s molekulom hema koja je sastavni dio mnogih enzima. Željezo je sastavni dio proteina hemoglobina i mioglobina koji su zaslužni za prijenos kisika unutar organizma (Hui, 2006). Preporučeni dnevni unos je 10 mg za muškarce starije od 10 godina i žene starije od 50 godina te 15 mg za žene 11 - 50 godina starosti (American Society for Nutritional Sciences, 2004). Nehemsko željezo je glavni izvor željeza u biljnoj prehrani, a njegova bioraspoloživost može iznositi 1-20%, ovisno o komponentama iz hrane prisutnim u lumenu. Glavni inhibitori apsorpcije nehemskog željeza su fitinska kiselina, prisutna u žitaricama te leguminozama poput soje, i polifenolni spojevi, prisutni u kavi i čaju, dok apsorpciju pospješuju vitamin C i djelomično probavljeni peptidi iz mišića (Frossard i sur., 2000).

Od svih minerala u organizmu kalcij je prisutan u najvećim količinama. Od mnogih uloga koje kalcij ima u organizmu, u fokusu je zdravlje koštanog sustava i prevencija osteoporoze. Oko 99 % kalcija se nalazi u kostima, dok se preostalih 1 % nalazi u krvi i mekim tkivima (Frossard i sur., 2000). Preporučeni dnevni unos kalcija varira ovisno o dobi: 9 - 18 godina starosti iznosi 1300 mg, 19 - 50 godina iznosi 1000 mg, > 51 godine iznosi 1200 mg, a gornja granica za sve iznosi 2500 mg/dan (Institute of Medicine, 1997). Kalcij je prisutan u različitim količinama u svojoj hrani i vodi, međutim povrće se smatra jednim od glavnih izvora ovog minerala (Hui, 2006).

Magnezij ima ulogu u minimalno 300 fundamentalnih reakcija u organizmu. Najveći udio magnezija nalazi se u kostima i iznosi 60 %, dok je ostalih 40 % ravnomjerno raspoređeno između mišića i mekog tkiva. Kao antagonist kalcija, magnezij stupa u interakcija s nutrijentima kao što su kalij, vitamin B6 i bor (Lukaski, 2004). Preporučeni dnevni unos magnezija je 320 mg za žene i 420 mg za muškarce (Institute of Medicine, 1997). Natrijev kation najzastupljeniji je izvanstanični ion i njegova je koncentracija pod strogom homeostatskom kontrolom. U suradnji s kalijem regulira krvni tlak i raspodjelu vode u organizmu, a bitan je i za provodljivost živčanih signala te acidobazni status. Višak natrija izlučuje se urinom (American Society for Nutritional Sciences, 2004). Preporučeni dnevni unos natrija je 120 mg do 10 godina starosti te 500 mg za starije od 10 godina, a maksimalni dnevni unos je između 2400 i 3000 mg (Institute of Medicine, 2004).

Kalijev ion najbitniji je unutarstanični kation. Visoku unutarstaničnu koncentraciju regulira membranska natrij-kalij crpka, a najveće koncentracije kalija nalaze se u mišićima (American Society for Nutritional Sciences, 2004). Minimalna dnevna potreba za kalijem u adolescenata i odraslih je 2000 mg (Institute of Medicine, 2004). Ostali minerali prisutni u prehrani su bakar, cink, selenij i fosfor (Hui, 2006).

#### **4.2.3. Biološki aktivni spojevi (BAS)**

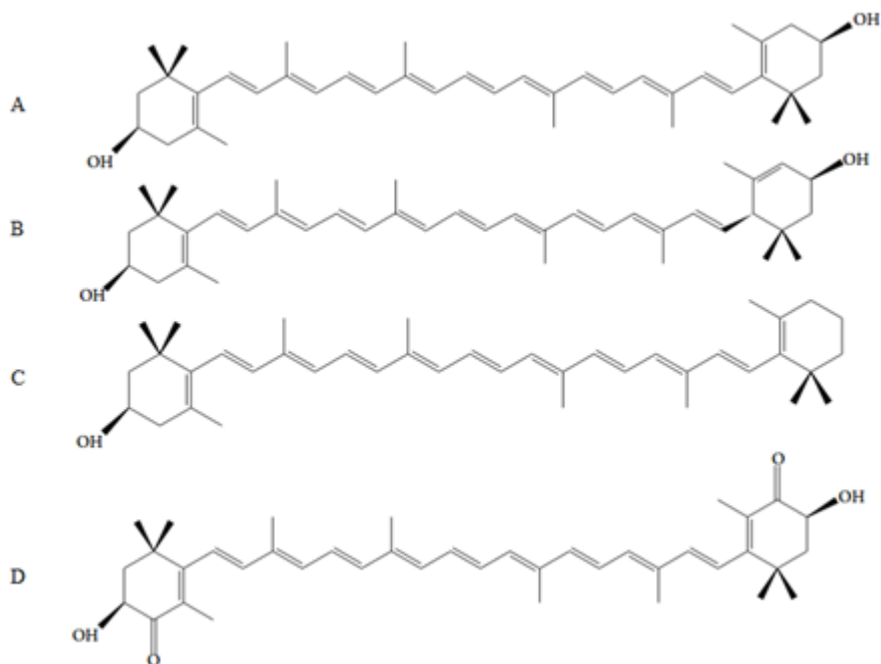
Biološki aktivni spojevi (BAS) prirodni su nenutritivni sastojci hrane s pozitivnim učincima na ljudsko zdravlje ukoliko se konzumiraju u dovoljnim količinama. Biološka aktivnost ovih spojeva rezultat je sinergijskog djelovanja vrste aktivne tvari, njezine koncentracije i lokacije samog djelovanja (Granato i sur., 2020). Velik je broj različitih kemijskih struktura BAS-a do danas potvrđen u biljnom materijalu, a prema topljivosti u vodi, dijele se na lipofilne i hidrofilne spojeve. Među lipofilnim BAS, u ljudskoj prehrani najveći značaj imaju karotenoidi i klorofili.

Karotenoidi su u mastima topljivi biljni pigmenti. U prirodi je prisutno oko 600 različitih kemijskih struktura, a čovjek redovno konzumira oko 25 različitih struktura karotenoida među kojima je najistaknutiji  $\beta$ -karoten kao najvažniji prekursor vitamina A. Struktura većine karotena sastoji se od dva iononska prstena odvojena s 4 izoprenske jedinice koje sadrže 9 konjugiranih dvostrukih veza, primjerice kriptoksantin, karoten, lutein, zeaksantin (Van den Berg i sur., 2000). Navedeni karotenoidi i likopen (biosintetska preteča  $\beta$ -karotena) su najzastupljeniji u ljudskoj prehrani i krvnoj plazmi (Castenmiller i West,

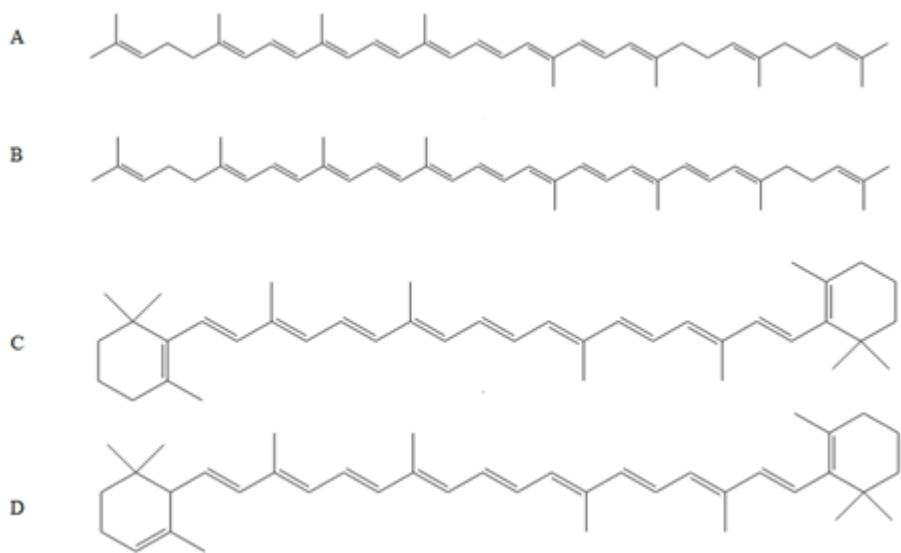


1998). Karotenoidi se dijele u dvije podskupine: (i) karotene (nemaju supstituent s kisikom) i (ii) ksantofile (sadrže hidroksi, keto i/ili epoksi skupinu) (Slika 1 i 2).

**Slika 1.** Kemijska struktura odabranih ksantofila; (A) zeaksantin, (B) lutein, (C) beta-kriptoksantin, (D) astaksantin (Britton i sur., 2004)



**Slika 2.** Kemijska struktura odabranih karotena; (A) neurosporen, (B) likopen, (C) beta-karoten, (D) alfa-karoten (Britton i sur., 2004)

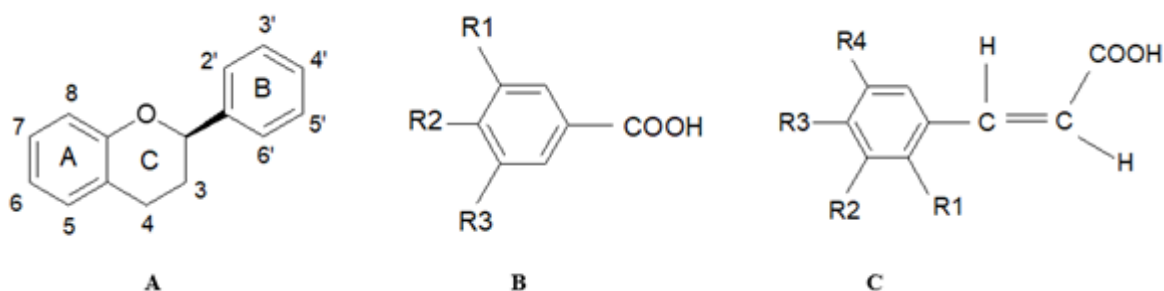


Većina karotenoida u prirodnom obliku su ksantofili te imaju *all-trans* konfiguraciju (Goodwin i Merce, 1983). Iako je na temelju epidemioloških studija utvrđeno da prehrana voćem i povrćem bogatim karotenoidima smanjuje vjerojatnost pojave degenerativnih bolesti poput karcinoma i kardiovaskularnih bolesti zbog antioksidativnog djelovanja karotenoida (Canfield i sur., 1992), naknadna klinička istraživanja sa suplementacijom  $\beta$ -karotenom su pokazala nedostatak zaštite od istih bolesti (Sies i Krinsky, 1995). Pretpostavlja se da je razlog tomu nastanak karotenoidnog kation radikala zbog reakcija transfera elektrona između karotenoida i određenih molekula radikala (Sánchez-Moreno i sur., 2003). Preporučeni dnevni unos za karotenoide preteče vitamina A je 5-6 mg (Trumbo i sur., 2003). Među voćem odličan izvor karotenoida su citrusi, breskva ( $\beta$ -kriptoksantin i zeaksantin), lubenica (likopen) i banana ( $\beta$ -karoten) (Granado i sur., 1996).

Među BAS hidrofilnog karaktera poseban značaj pripisuje se sekundarnim biljnim metabolitima polifenolima s preko 8000 opisanih različitih kemijskih struktura, koji se dijele u dvije velike podskupine: (i) flavonoidi i (ii) fenolne kiseline (Slika 3.).

Flavonoidi su najrasprostranjenija skupina biljnih polifenola s više od 5000 identificiranih spojeva podijeljenih u više od 10 podskupina. U voću su najzastupljeniji flavoni (apigenin, luteolin), flavonoli (kvercetin, miricetin), flavanoli (katehin, epikatehin), flavanoni (hesperetin, naringenin), antocijani (cijanidin, pelargonidin) i izoflavoni (genistein, daidzein) (Bravo, 1998).

**Slika 3.** Kemijska struktura flavonoida (A), hidroksibenzojevih (B) i hidroksicimetnih kiselina (C) (De la Rosa i sur., 2019)



U jagodastom voću najzastupljeniji flavonoidi su antocijani, biljni pigmenti koji plodovima daju crveno, plavo i ljubičasto obojenje (Khoo i sur., 2017) i flavanoli (u pokožici i sjemenkama), dok u citrusima prevladavaju spojevi iz podskupine flavanona (Ho i sur., 2020). Temeljem brojnih epidemioloških studija dokazano je da prehrana bogata antioksidacijskim

flavonoidima smanjuje vjerojatnost nastanka nekih karcinoma te smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (Garcia-Alonso i sur., 2004; López-Pedrouso i sur., 2020). Ostali fiziološki učinci flavonoida neovisni su o njihovom antioksidacijskom svojstvu. Izoflavoni mogu imati učinak sličan estrogenima, a mogu utjecati i na razinu ukupnog i kolesterola lipoproteina visoke gustoće (engl. High density lipoprotein, HDL). Antocijani su pokazali učinkovitost u smanjenju propusnosti i krhkosti kapilara te prevenciju edema i protuupalno djelovanje (Hui, 2006). Flavonoli inhibiraju aktivnost ciklooksigenaze 2 (engl. Cyclooxygenase 2, COX-2) i na taj način smanjuju pojavnost upalnih bolesti i karcinoma (De Pascual-Teresa i sur., 2004). Osim toga, flavonoidi utječu na poboljšanje kognitivne funkcije i memorije (Spencer, 2010). Modifikacija strukture flavonoida, a što se događa tijekom raznih tehnoloških procesa obrade voća, može znatno utjecati na njihovu aktivnost i učinak u ljudskom organizmu (Hui, 2006). Osim povoljnih zdravstvenih učinaka, aktivacijom raznih nuklearnih receptora flavonoidi mogu regulirati ekspresiju mRNA, a posljedično i sintezu različitih izoformi CYP enzima (Afshin i sur., 2012; Okada i sur., 2017; Carazo Fernández i sur., 2015) te na taj način mijenjati metabolizam lijekova (Hellum i sur., 2009).

Biljna ishrana sadrži velik broj (više od 250) različitih biljnih sterola, tzv. fitosterola. Najučestaliji fitosteroli su  $\beta$ -sitosterol, njegov 22-dehidro analog stigmasterol, kampesterol i avenasterol. Fitosteroli postoje integrirani u staničnu membranu u slobodnom obliku, kao esteri (C-16 i C-18 esteri masnih kiselina ili fenolni), kao glikozidi ( $\beta$ -D-glukoza) i kao acilirani glikozidi (esterificirana 6-hidroksi skupina šećera) (Piironen i sur., 2000). Obzirom da su fitosteroli kompetitivni inhibitori apsorpcije kolesterola, posljedično se stimulira endogena sinteza kolesterola (De Jong i sur., 2003). Na taj se način kolesterol izlučuje stolicom što rezultira smanjenom razinom kolesterola u serumu (Trautwein i sur., 2003). Unos fitosterola ovisi o načinu prehrane, pa tako vegetarijanska ishrana ima dva do tri puta veći unos  $\beta$ -sitosterola (Ling i Jones, 1995). U zdravih individua, apsorpcija biljnih sterola iznosi 5% od ukupne unsene količine. Žitarice i biljna ulja smatraju se puno boljim izvorom fitosterola od voća i povrća, a sadržaj fitosterola ovisi o vrsti, uvjetima uzgoja, zrelosti tkiva i tehnologiji procesiranja (Piironen i sur., 2000). Ukupni sadržaj sterola iznosi od 6 do 22 mg/100 g u svom voću osim avokadu koji sadrži čak 75 mg/100 g, s tim da kora i sjemenke sadrže više sterola od jestivog dijela voća. Naranča sadrži najviše, a banana najmanje sterola, a najzastupljeniji je  $\beta$ -sitosterol, zatim stigmasterol i kampesterol (Piironen i sur., 2003).

#### 4.2.3.1. Pozitivan učinak polifenola na zdravlje

Općenito govoreći, grožđe (Siasos i sur., 2014) i jagodasto voće (Johnson i sur., 2015), bogato antocijanima, flavanonima i procijanidinima dokazano je učinkovito u smanjenju krvnog tlaka i poboljšanju vaskularne funkcije. Jabuka utječe na status dušikovog oksida na način koji pogoduje radu kardiovaskularnog sustava (Bondonno i sur., 2012), a sok od naranče ili bilo koje drugo piće bogato hesperidinom nakon dulje uporabe (4 tjedna) značajno snizuje dijastolički tlak (Morand i sur., 2011). Sok od grožđa sorte Concord ima utjecaj na upalu uzrokovanu pušenjem duhana, smanjujući upalu i protokom uzrokovanu vazodilataciju te poboljšavajući fibrinolitički status (Kokkou i sur., 2016). Jednotjedna suplementacija sokom od šipka povećava razinu triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. Very low density lipoprotein, VLDL) u osoba s metaboličkim sindromom iako istovremeno snižava krvni tlak (Moazzen i Alizadeh, 2017). Na temelju srodne meta-analize pretpostavlja se da bi dugotrajnija suplementacija reducirala i taj negativni efekt (Sahebkar i sur., 2016). Konzumacija soka od trešnje kroz period od 12 tjedana pokazala je smanjenje sistoličkog tlaka i lipoproteina niske gustoće (engl. Low density lipoprotein, LDL) (Chai i sur., 2018).

Epidemiološke studije su pokazale da redovita konzumacija voća, preciznije flavonoida iz voća, smanjuje i odgađa o dobi ovisno kognitivno propadanje (Lefèvre-Arbogast i sur., 2018). Akutna (jednodnevna) (Alharbi i sur., 2016) i kronična (osmotjedna) (Kean i sur., 2015) konzumacija narančinog soka pokazala je pozitivan učinak na kognitivne funkcije djelovanjem hesperidina. Značajno poboljšanje u reaktivnosti pacijenata pokazao je sok od crnog grožđa u usporedbi sa sokom od bijelog grožđa, implicirajući da je za to zaslužno djelovanje specifičnog polifenolnog profila tamnog grožđa na mozak (Haskell-Ramsay i sur., 2017). Konzumacija soka od grožđa sorte Concord izazvala je veći hemodinamski odgovor u kortikalnim dijelovima mozga kod starijih osoba s umjerenim kognitivnim problemima pokazujući time i vaskularno i neuronalno djelovanje (Krikorian i sur., 2012).

Unatoč prijašnjoj pretpostavci da voćni sok, ali i pića na bazi voća, mogu uzrokovati debljanje djece (7-18 godina), rezultati meta-analize iz 2017. godine pokazali su kako to nije slučaj za voćni sok (Auerbach i sur., 2017). Slično tome, rezultati meta-analize iz 2014. godine pokazali su kako ne postoji poveznica između voćnog soka i rizika od dijabetesa tipa II (Xi i sur., 2014). Nakon primjene sokova od šipka (González-Ortiz i sur., 2011) i borovnice (Stote i sur., 2017) u osoba s rizikom od dijabetesa tipa II nije uočena promjena razine glukoze u krvi ni sekrecije inzulina. Drugom meta-analizom iz 2017. zaključeno je da dugotrajna uporaba voćnih sokova (jabuka, citrus, grožđe, šipak) nema utjecaj na inzulinsku

osjetljivost te razinu inzulina i glukoze u stanju gladovanja braneći neutralnost voćnog soka u inzulinsko-glukoznoj homeostazi (Murphy i sur., 2017). Redovita konzumacija tamnog voća povezana je sa smanjenom masom sala (Jennings i sur., 2017) i smanjenim rizikom od dijabetesa tipa II upućujući na ulogu polifenola u tom učinku, prvenstveno antocijana (Wedick i sur., 2012). Polifenoli iz jagodastog voća inhibiraju amilazu te inhibiraju apsorpciju sahara u zdravih ljudi (Törrönen i sur., 2010), a sličan učinak ima i sok od grožđa (Moser i sur., 2016). Utvrđeno je postojanje interakcije između polifenola i apsorpcije, probave i regulacije ugljikohidrata što implicira da će metabolizam ugljikohidrata iz voća imati manju brzinu i opseg od onih u zaslađenim pićima drugačijeg polifenolnog profila (Ho i sur., 2020).

#### **4.2.4. Usporedba nutritivnog i biološkog sastava voća i voćnog soka**

U kontekstu nutritivnog sastava, glavna razlika između soka i cjelovitog voća je u sadržaju vlakana jer se preradom voća u sok uklanja velik udio netopljivih čestica koje sadrže vlakna. Iako vlakna imaju povoljan učinak na zdravlje, cjelokupni pozitivan učinak voćnog soka ne umanjuje se značajno zbog manjka vlakana (Ruxton i sur., 2006). Unatoč tome što voće predstavlja cjelovit doprinos u nutritivnom smislu, bioraspoloživost nekih bioloških komponenata poput polifenola ipak je niža u usporedbi sa voćnim sokom od istog voća (Hollands i sur., 2013). Rezultati jedne *in vitro* studije upućuju da je biodostupnost flavonoida naranče puno veća u soku (i svježem i pasteriziranom), nego u cjelovitoj naranči (Aschoff i sur., 2015). Pretpostavlja se da je tomu tako zbog tekućeg matriksa soka iz kojeg su tvari puno dostupnije za apsorpciju te nije potrebna prethodna mehanička i kemijska probava (Palafox-Carlos i sur., 2010). Međutim, smanjena bioraspoloživost ne mora biti inherentno loša stvar. Naime, neprobavljeni kompleksi matriksa hrane i polifenola mogu doći do debelog crijeva te poslužiti kao medij za bakterijsku fermentaciju pri čemu nastaju nove bioaktivne supstancije, a neki istraživači smatraju da bi to mogla biti nedostajuća karika za objašnjenje bioaktivnosti polifenola (Williamson i Clifford, 2010). Polifenoli se ne zadržavaju u organizmu i ekstenzivno se metaboliziraju i izlučuju (Neilson i Ferruzzi, 2011), prolazeći glukuronidaciju, sulfonaciju i metilaciju (Spencer i sur., 2008). Iako se koštice najčešće ne konzumiraju kao dio cjelovitog voća, pri komercijalnoj preradi voća polifenoli iz koštica se ekstrahiraju u sok (Manach i sur., 2004). Također, pri proizvodnji narančinog soka dolazi do ekstrakcije polifenola koji su koncentrirani u kori (Peleg i sur., 1991) zato što dolazi do kontakta s albedom ploda (unutarnjim bijelim dijelom kore) (Clemens i sur., 2015), koji se također ne konzumira kao dio cjelovitog voća. Razlika u sadržaju polifenola između cjelovitog voća i

soka može biti izazvana i oksidacijom hidroksilnih skupina na kemijskim strukturama prilikom prerade (Jakobek, 2015). Iako su proizvodni postupci rukovođeni tako da u najvećoj mjeru očuvaju inherentnu kvalitetu voća, velik broj koraka neizbježno smanjuje kvalitetu proizvoda, a posebice postupak bistrenja (Kalaycıog i Erim, 2017). Pasterizacija također negativno utječe na sadržaj polifenola, smanjujući količinu antocijana u soku od šipka za 8-13 % (Turfan i sur., 2011). Rezultati nekih istraživanja ističu da postupak pasterizacije može i povoljno djelovati na stabilnost polifenolnih spojeva, pri čemu je zabilježeno da je pasterizirani sok od aronije sadržavao više udjele derivata hidroksicimetnih kiselina, flavonola, pa čak i antocijana u odnosu na svježi (netretirani) sok (Bursać Kovačević i sur., 2016).

### **4.3. Autentičnost voćnih sokova**

Patvorenje prehrambenih proizvoda je kolektivni naziv za postupak namjernog zamjenjivanja, dodavanja te lažnog predstavljanja hrane, sastojaka hrane, ambalaže, etiketiranja i općenito informacija o proizvodu u svrhu financijske dobiti (Global Food Safety Initiative, 2019). Krivotvorenje proizvoda jeftinijim sastojcima te lažno predstavljanje porijekla takvog proizvoda smanjuje njegovu kvalitetu, a nerijetko predstavlja i rizik za zdravlje (Dasenaki i Thomaidis, 2019). Od svih prehrambenih proizvoda, na meti za krivotvorenje najčešće se nađu sokovi od jabuke i naranče (Moore i sur., 2012). Obzirom na ogromnu potražnju i potrošnju voćnih sokova diljem svijeta (9,3 milijarde litara voćnih sokova i nektara 2016. samo u EU) (AIJN European Fruit Juice Association, 2016), od velike je ekonomske i zdravstvene važnosti moći identificirati krivotvorene proizvode i rutinski kontrolirati tržište (Jandrić i sur., 2017).

Najčešći postupci patvorenja uključuju razrjeđivanje vodom, dodavanje šećera i ostalih aditiva te dodavanje soka manje vrijednosti (Jandrić i sur., 2014). Najčešće korištene analitičke metode baziraju se na identifikaciji određene supstancije (aminokiseline, organske kiseline, šećeri...) koja može biti biomarker autentičnog proizvoda ili indikator krivotvorenog (Navarro-Pascual-Ahuir i sur., 2017). Iako je takva metoda vrlo pouzdana i osjetljiva, njome se ne može dokazati prisutnost tvari koje nisu targetirane prije početka postupka, makar se nalazile u visokoj koncentraciji (Dasenaki i Thomaidis, 2019). Posljedično raste broj i popularnost novijih netargetiranih metoda s holističkim pristupom kojima je cilj identifikacija tvari u uzorcima nepoznatog molekularnog sastava (Knolhoff i Croley, 2016). Jedna od novijih analitičkih platformi je metabolomika, a bavi se karakterizacijom čitavog sastava

metabolita jednog organizma. Pod pojmom metabolit smatra se finalni produkt genoma, pa tako svaka vrsta ima vlastiti metabolički fingerprint (Alañón i sur., 2015). Iako je zbog iznimno složenog kemijskog sastava biljaka i brojnosti različitih vrsta vrlo izazovno određivati njihov metabolički fingerprint u svrhu otkrivanja patvorenih sokova, razvoj novih metoda metabolomike u tu svrhu neprestano je u tijeku (Castro-Puyana i sur., 2017; Cubero-Leon i sur., 2014).

Targetirane i netargetirane metode nastale su korištenjem raznih kromatografskih, spektroskopskih DNA-baziranih, a u svrhu dokazivanja autentičnosti prehrambenog proizvoda najveći potencijal imaju spektrometrija ionske mobilnosti (engl. Ion-mobility spectrometry, IMS) (Willems i sur., 2016), multidimenzionalne tehnike (tandemska tekućinska kromatografija (engl. Liquid chromatography, LC) i tandemska plinska kromatografija (engl. Gas chromatography, GC)) (Alañón i sur., 2015), tekućinska kromatografija hidrofilne interakcije (engl. Hydrophilic interaction liquid chromatography, HILIC) (Stander i sur., 2013), tekućinske kromatografije ultravisoke djelotvornosti sa spektrometrijom masa i analizatorom vremena preleta (engl. Ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, UHPLC-QTOF-MS) (Rocchetti i sur., 2019) te izravna analiza uzorka (engl. Direct sample analysis, DSA) koja u kombinaciji s MS može brzo i pouzdano dati karakterističan maseni spektar za određenu hranu, a koristila se u dokazivanju autentičnosti sokova od šipka (Dalmia, 2017) i jabuke (Gan i sur., 2014). Novija istraživanja također ističu i primjenu kemometrije u uvrđivanju autentičnosti različitih prehrambenih proizvoda (Granato i sur., 2020., Putnik i sur., 2019). Međutim, zasad još nijedna metoda nije implementirana u službenu rutinsku kontrolu kvalitete voćnih sokova (Abbas i sur., 2018).

#### **4.4. Fiziološki aspekti značajni pri uzimanju lijekova**

Neposredno nakon unosa hrane dolazi do promjene motiliteta želuca. Ubrzo potom dvanaesnik postaje izložen nutrijentima što aktivira mnoge gastroduodenalne mehanizme negativne povratne sprege. Uloga tih mehanizama je odgađanje ulaska velike količine kiselog, hiperosmotskog i kaloričnog sadržaja u dvanaesnik smanjenjem tonusa proksimalnog želuca i gastičkih kontrakcija te zatvaranjem pilorusa (Farré i Tack, 2013). Puferski kapacitet želuca (rezistencija na povišenje instragastričkog pH) te osmolalnost veći su u stanju sitosti. Povećana je koncentracija pepsina, a smanjena koncentracija lipaze, međutim sniženi pH pogoduje povećanoj aktivnosti oba enzima (Pentafraqka i sur., 2018). Ovisno o konzistenciji,

kaloričnosti te sadržaju masti, zadržavanje neprobavljivih tvari u želucu može trajati i nekoliko sati (Weitschies i sur., 2010). To se odnosi i na formulacije lijekova koje želudac ne može probaviti kao što su filmom obložene tablete ili matriksni sustavi. Vrijeme njihova zadržavanja u želucu ovisi o prandijalnom stanju, vremenu primjene i njihovim svojstvima. Gastričko pražnjenje takvih formulacija brže je u stanju gladovanja (37 minuta) nego u stanju sitosti (149 minuta) (Fadda i sur., 2009).

Promjena fizikalno-kemijskih svojstava gastričkog sadržaja može utjecati i na inherentno probavljive tvari (engl. immediate release, IR). Stvaranje filma od istaloženih komponenti hrane, većinom proteina, oko formulacije te viskoznost gastričkog sadržaja potencijalni su uzroci odgode raspadanja IR formulacija (tableta, kapsula) zbog manje izloženosti molekulama otapala (Kelly i sur., 2003; Cole i sur., 2004; Digenis i sur., 2000; Abrahamsson i sur., 2004; Cvijić i sur., 2014).

Zbog porasta broja lijekova slabo topljivih u vodi, pH lumena zbog ionizacije određenih lijekova postao je jedan od glavnih ograničavajućih faktora otapanja formulacija obzirom da lijekovi ioniziraju iznad ili ispod određene pH vrijednosti što omogućava njihovu topljivost u vodi. Stoga promjena luminalnog pH može značajno utjecati na bioraspoloživost pojedinih lijekova. U zadanom trenutku pH lumena želuca rezultat je mnogih faktora kao što su hrana, piće, želučana sekrecija itd., a njegova promjena može biti vrlo dinamična (Koziolk i sur., 2015).

Gastrički sadržaj kontinuirano se prazni u tanko crijevo. Primjena slabo bazičnih lijekova nakon obroka primjer je pozitivnog djelovanja hrane na apsorpciju lijeka obzirom da je ingestijom hrane potaknuta sekrecija kiseline u želucu, a time i topljivost slabih baza. Međutim, ako je taloženje brže od apsorpcije lijeka, slabo bazični lijekovi će se zbog velikog porasta pH ulaskom u tanko crijevo ponovno istaložiti u netopljivi neionizirani oblik i svi pozitivni efekti niskog želučanog pH na bioraspoloživost bit će uzaludni. Unesena hrana može imati velik utjecaj na sastav pufera u lumenu crijeva i održavati određeni pH ostavljajući na taj način lijek u otopljenom stanju (Vertzoni i sur., 2012).

U tankom crijevu stotine trilijuna mikroba izlučuje širok spektar enzima koji mogu metabolizirati ksenobiotike raznim mehanizmima kao što su hidroliza, redukcija, dehidroksilacija, acetilacija, deacetilacija, proteoliza, denitracija i mnogi drugi. Do danas je poznato minimalno 30 komercijalno dostupnih lijekova supstrata bakterijskih enzima (Dvorackova i sur., 2013).



Prehrana pojedinca značajno utječe na sastav mikroflore, a promjenom prehrane ubrzo će se promijeniti i prilagoditi mikrobiom crijeva (David i sur., 2014). Tako će isključivo životinjska prehrana povećati broj bakterija tolerantnih na žuč (*Bacteroides*, *Alistipes* i *Bilophila*) te smanjiti broj bakterija *Firmicutes* koje se bave metabolizmom biljnih polisaharida (David i sur., 2014)., dok će prehrana siromašna fermentirajućim oligo-, di- i monosaharidima te poliolima rezultirati smanjenjem broja bakterija rodova *Bifidobacterium* i *Actinobacteria* u pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva (Bennet i sur., 2018).

Različit sastav crijevne mikroflore različito će utjecati na farmakokinetiku određenih lijekova, uglavnom putem specifičnih metaboličkih aktivnosti svojstvenih za određeni rod bakterije (Enright i sur., 2016). Međutim, moguć je i posredan, nespecifičan utjecaj bakterija, na primjer dekonjugacijom žučnih soli pomoću mikrobne hidrolaze žučnih soli (engl. Bile salt hydrolase, BSH) ili hidroksilacijom uz  $7\alpha$ -dehidroksilazu što povećava kapacitet micelarne solubilizacije u vodi slabo topljivih lijekova (Enright i sur., 2017). Bakterije mogu izlučivati niže masne kiseline, posebice butirat koji pojačava integritet epitelne barijere (Geirnaert i sur., 2017).

U tankom crijevu dolazi do apsorpcije i daljnjeg metabolizma ksenobiotika. Apsorpcija se može odvijati pasivno (niz koncentracijski gradijent) ili aktivno (uz pomoć molekula transportera). Enterociti sadrže širok spektar transportera čiji supstrati istovremeno mogu biti i molekule nutrijenata i molekule lijekova, stoga ne iznenađuje velika mogućnost nastanka interakcija (Koziolek i sur., 2019).

#### **4.4.1. Transporteri**

P-glikoprotein (P-gp) je o adenzin trifosfatu (engl. Adenosine triphosphate, ATP) ovisan transmembranski efluksni protein koji djeluje kao pumpa za izbacivanje (engl. efflux pump) i najviše je proučavan u odnosu na druge transportere. Sintetiziraju ga stanice mnogih tkiva (jetra, bubreg, testis, mozak), ali u kontekstu interakcija između lijeka i hrane (gdje je vrlo učestao posrednik) najbitniji je onaj u enterocitima (Marchetti i sur., 2007). Svrha ovog proteina je izbacivanje stranih molekule van stanice, a posebno je zanimljivo to što njegovi supstrati naočigled nerijetko ne dijele nikakve međusobne strukturalne sličnosti, stoga postoji širok spektar lijekova supstrata kao što su antiaritmici, antihipertenzivi, takrolimus, ciklosporin te morfin (Nakanishi i Tamai, 2015). Flavonoidi i furanokumarini (iz grejpa) glavni su inhibitori P-glikoproteina iz hrane, dok su razgradni produkti lipida te žučna sol natrijev taurokolat pokazali inhibiciju u *in vitro* uvjetima (Ingels i sur., 2004; Konishi i sur.,

2004). Jedan od klinički značajnijih induktora je gospina trava (lat. *Hypericum perforatum*) te može istovremenom primjenom utjecati na apsorpciju digoksina, indinavira i ciklosporina (Zhou i sur., 2004).

Organski anionski transportni peptid (engl. Organic anion transporter peptide, OATP) posreduje unos tvari u stanicu (engl. uptake pump), a nalazi se u jetri i crijevu (Niemi, 2007). OATP2B1 je najviše istraživana u kontekstu bioraspoloživosti jer je najaktivniji u apsorpciji lijekova i nutrijenata iz crijeva čovjeka, a nalazi se u apikalnoj membrani enterocita. Točan mehanizam je nepoznat, međutim sumnja se na ovisnost o pH (Kobayashi i sur., 2003; Nozawa, 2003). OATP su uključeni u transport endogenih tvari poput žučnih kiselina, štitnih hormona, glukuronida bilirubina te prostaglandina (Hagenbuch i Meier, 2003; Shitara i sur., 2013), dok od lijekova transportiraju statine, feksofenadin, inhibitore proteaza, midazolam, montelukast, aliskiren i talinolol (Nakanishi i Tamai, 2015; Shitara i sur., 2013; Tamai, 2012). Više istraživanja potvrdilo je klinički značajnu redukciju u apsorpciji ovih lijekova kod istodobne primjene sa sokovima grejpa, jabuke i naranče (Imanaga i sur., 2011; Mougey i sur., 2009; Shirasaka i sur., 2013). Za to su zaslužni flavonoidi koji se nalaze u navedenim sokovima. U *in vitro* uvjetima, flavonolni glikozidi i katehini iz zelenog čaja pokazuju inhibitornu aktivnost prema OATP1A2 (Fuchikami i sur., 2006; Roth i sur., 2011). Značajan primjer promjene apsorpcije je kombinacija voćnih sokova s feksofenadinom koji je supstrat i P-gp i OATP. Rezultat je smanjena bioraspoloživost zbog povećane inhibicije OATP u odnosu na P-gp (Dresser i sur., 2002; 2005).

Oligopeptidni transporter (engl. Peptide transporter, PEPT1) se također nalazi u apikalnoj membrani enterocita i sudjeluje u apsorpciji di- i tripeptida te peptidnih lijekova, a kao pogon koristi protonski gradijent (Smith i sur., 2013). Najčešći lijekovi supstrati su  $\beta$ -laktamski antibiotici, prolijekovi L-dope te poneki inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) (Brandsch, 2013; Brodin i sur., 2002). U teoriji, potencijalne interakcije bi mogle nastati kada se neki oligopeptid i peptidu sličan lijek natječu za mjesto na enzimu, no zasad nijedna klinički značajna interakcija nije dokazana (Nakanishi i Tamai, 2015). Nadalje, gladovanje može uzrokovati povećanu transkripciju PEPT1 u miševa što može rezultirati povećanom apsorpcijom peptidomimetičkih lijekova (Koven i Schulte, 2012; Nässl i sur., 2011).

Pored dosad spomenutih efluksnih enzima, poznati su još i proteini povezani s otpornošću na više lijekova (engl. Multidrug resistance-associated proteins, MRP) te protein otpornosti na rak dojke (engl. Breast cancer resistance protein, BCRP). Načelno, MRP

izbacuje konjugate glutationa, sulfata i glukuronide iz enterocita (Keppler, 2011), a flavonoidi su poznati inhibitori te skupine enzima. Primjerice, konjugati kvercetina (posebice glukuronid) pokazuju snažno inhibitorno djelovanje na MRP *in vitro* što ukazuje na potencijalne interakcije između hrane i lijekova, međutim nijedna klinički značajna interakcija još nije utvrđena (van Zanden i sur., 2007; Takano i sur., 2006).

Učestali supstrati BCRP su konjugirani statini, folat, steroidni hormoni te vitamini B2 i K3 (Nakanishi i Ross, 2012). Relevantne interakcije nisu zabilježene (Nakanishi and Tamai, 2015; Takano i sur., 2006). Metabolizam određenih oralno primijenjenih ksenobiotika počinje već u enterocitima gdje CYP3A i CYP2C9 sačinjavaju više od 95 % CYP enzima (Paine i sur., 2006). Za pojedine je lijekove metabolizam u enterocitima puno značajniji od metabolizma u jetri u kontekstu metabolizma prvog prolaska (Galetin i sur., 2010; Lin, 2006).

#### **4.4.2. Proteini krvne plazme**

Albumin je najzastupljeniji protein krvne plazme i ujedno veže najviše lijekova (Ascenzi i sur., 2014; Yamasaki i sur., 2013), a  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein (AAG), iako se nalazi u mnogo nižoj koncentraciji od albumina, je drugi po redu po broju različitih lijekova koje veže (Huang i Ung, 2013; Israili i Dayton, 2001). Albumin ima sposobnost vezanja cijelog spektra različitih endogenih i egzogenih molekula kao što su masne kiseline, metaboliti, hormoni te mnogi kiseli (anionski) lijekovi. Obzirom na velik broj domena na molekuli, albumin može istovremeno vezati više molekula (do 9 molekula masnih kiselina istovremeno). Na albuminu postoje dva vezna mjesta, I (ili varfarinsko) i II (benzodiazepinsko). AAG s druge strane ima veći afinitet prema lipofilnim bazičnim (kationskim) te neutralnim lijekovima, a posjeduje samo jedan džep s veznim mjestom za sve lijekove s kojima reagira (Huang i Ung, 2013; Israili i Dayton, 2001). Obzirom da je AAG prisutan u znatno manjoj koncentraciji od albumina i ima samo jedno vezno mjesto, zasićenje nastupa puno brže i potencijal za kompetitivne interakcije zbog istiskivanja drugih molekula je osjetno veći (Ascenzi i sur., 2014; Huang i Ung, 2013; Israili i Dayton, 2001).

#### **4.5. Interakcije lijek-hrana**

Ljekovite formulacije sastoje se od malog broja aktivnih tvari (najčešće jedne) te više pomoćnih tvari koje moraju imati dokazanu farmakološku inaktivnost te moraju ne stupati u interakcije s aktivnim tvarima, stvarajući kemijski vrlo kompleksne sustave. Analogno tome, hrana je kemijski vrlo kompleksna smjesa molekula različitih masa i aktivnosti i većina može

prouzročiti određenu vrstu interakcije (Koziolok i sur., 2019). Adukti mogu nastati stvaranjem kovalentnih veza između proteina i komponenata hrane (Liebler, 2008), a nekovalentne interakcije mogu nastati u obliku ionskih veza, vodikovih veza te hidrofobnih interakcija (Neel i sur., 2017). Kako bi utjecale na bioraspoloživost lijeka, interakcije između hrane i lijeka moraju znatno promijeniti svojstva lijeka, primjerice molekularnu masu i logP (koji utječu na pasivni transport kroz membranu) (Duffy i Jorgensen, 2000). Interakcije lijekova i hrane ozbiljna su prijetnja efikasnoj terapiji te je za izbjegavanje istih potrebno temeljno razumijevanje mehanizama njihovog djelovanja (O'Shea i sur., 2018). Temeljem proučavanja tih mehanizama zaključeno je da se interakcije između hrane i lijekova mogu podijeliti na farmakodinamske i farmakokinetičke (Fleisher i sur., 1999; Schmidt i Dalhoff, 2002). Farmakodinamske interakcije nastaju između molekule lijeka i određene komponente hrane što rezultira promjenom u farmakološkom djelovanju lijeka. Prva istražena interakcija je tzv. "cheese reaction" koja je posredovana tiraminom, derivatom aminokiseline tirozina koji se nalazi u siru i sirovim kobasicama, te inhibitorima monoaminoksidaze kao što je tranilcipromin (Brown i sur., 1989). U ovom slučaju je vrlo lagano spriječiti interakciju uklanjanjem određenih sastavnica prehrane, međutim povećanjem broja prehrambenih suplemenata sprječavanje interakcija hrane i lijekova postaje izazovan zadatak (Gurley i sur., 2012; Tsai i sur., 2012).

Istovremeno uzimanje hrane i/ili pića (koje nije voda) može uzrokovati promjene i u farmakokinetičkom profilu iz specifičnih ili nespecifičnih razloga. Najpoznatiji primjer farmakokinetičke interakcije je između soka grejpa i ciklosporina (Dahan i Altman, 2004). Interakcija može nastati kroz više mehanizama, npr. inhibicijom enzima CYP3A4 i inhibicijom efluksnih membranskih transportera. Ovako specifičan tip interakcija jednostavno je spriječiti izbjegavanjem određenih prehrambenih proizvoda. S druge strane, kod nespecifičnih interakcija situacija je kompliciranija jer neka hrana potiče funkcionalne promjene u gastrointestinalnom sustavu kao što su: promjene brzine gastričkog pražnjenja, koncentracije žučnih soli i hepatičke perfuzije (Fleisher i sur., 1999; O'Shea i sur., 2018; Schmidt i Dalhoff, 2002). Tip ishrane je vrlo značajna stavka u terapiji. Kod vegetarijanske ishrane i učestalom konzumacijom mliječnih proizvoda dolazi do alkalizacije urina, dok kod prehrane bogate proteinima dolazi do acidifikacije. Obzirom da se reapsorpcija nakon glomerularne filtracije odvija samo za neionizirane spojeve, pH urina je bitan faktor te je za vrijeme terapije (npr. memantinom) bitno značajno ne mijenjati prehrambene navike (Freudenthaler i sur., 1998).

U tablici 4. su prikazani primjeri interakcija lijekova i različitih prehrambenih proizvoda.

**Tablica 4.** Primjeri interakcija lijekova i hrane (odnosi se na prehranu, začine te tipove ishrane)

Izvor	Djelatna tvar	Lijek	Učinak	Referenca
Zeleni čaj	Katehini (epigalokatehin-3-galat)	Kofein, tizanidin	Smanjen metabolizam navedenih lijekova zbog inhibicije CYP1A2	Albassam i Markowitz, 2017; Momo i sur., 2004
Kurkuma	Kurkumin	Talinolol	Povećana koncentracija talinolola u tijelu zbog inhibicije P-gp	Adiwidjaja i sur., 2017; Bahramsoltani i sur., 2017; Lee i sur., 2018
Soja	Izoflavoni (genistein, daidzein) i tiramin (u fermentiranim sojinim proizvodima)	Inhibitori aromataze; inhibitori MAO	Izoflavoni se vežu za estrogenske receptore; tiramin kao simpatomimetik uzrokuje hipertenzivnu krizu jer mu je smanjen metabolizam putem MAO	Ronis, 2016; Shulman i sur., 1989
Gospina trava	Hipericin, hiperforin	CYP3A4 i 2C9 supstrati	Povećan metabolizam digoksina, nifedipina, talinolola, verapamila, omeprazola...	Markowitz, 2003; Henderson i sur., 2002; Murphy i sur., 2005; Mouly i sur., 2017
Visokoproteinska prehrana	Proteini	Propranolol	Povećanje bioraspoloživosti propranolola za 53%	Liedholm i sur., 1990
Maslinovo ulje	Oleanolinska kiselina	Izoniazid	Sinergističko djelovanje protiv Mycobacterium tuberculosis	Ge i sur., 2010; Human Metabolome Database, 2020

Masna prehrana	Lipidi	Cikloserin	Nepotpuna eradikacija Mycobacterium tuberculosis zbog reducirane serumske koncentracije cikloserina	Zhu i sur., 2001
Mlijeko	Kalcij, kazein	Fluorokinolonski i tetraciklinski antibiotici	Smanjena bioraspoloživost antibiotika zbog kelacije	Papai i sur., 2010; Cardona, 1999
Brokula, karfiol, grašak, špinat, repa, slanutak, zeleni čaj, svinjska i goveđa jetra	Vitamin K	Varfarin	Antagonizam varfarina, smanjenja antikoagulativna djelotvornost	Kafle i sur., 2018

Trenutne smjernice Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. Food and Drug Administration, FDA) i Europske agencije za lijekove (engl. European medicines agency, EMA) zahtijevaju unos visokokaloričnog (800 - 1000 kcal) i masnog (500 - 600 kcal od ukupnih kalorija treba biti iz masti) ispitnog obroka za istraživanje utjecaja hrane na bioraspoloživost. Takav obrok bi izazvao maksimalan fiziološki odgovor te na taj način prikazao najgori mogući slučaj. Primjer takvog obroka prema FDA i EMA bi trebao sadržavati: dvije kriške tostiranog kruha s maslacom, dvije kriške pečene slanine, dva jaja pečena u maslacu, 113 g krumpira te 240 mL punomasnog mlijeka. Unazad 15 godina, većina farmakokinetičkih studija na temu utjecaja hrane na bioraspoloživost temeljile su se na prethodno opisanom obroku (EMA, 2012; FDA, 2002).

Lijek koji se ispituje primjenjuje se 30 minuta od početka obroka uz 240 mL vode. Ovisno o terapijskoj širini lijeka, iz odnosa koncentracije i djelovanja lijeka određuje se raspon prihvatljivosti. U prosjeku iznosi 80 % - 125 %, no može i iznositi više ili manje. Prema odnosu površine ispod krivulje (engl. Area under curve, AUC) nakon gladovanja i nakon sitosti određuje se je li bioraspoloživost povećana ili smanjena unosom hrane (FDA, 2002).

Primjer utjecaja hrane na farmakokinetički profil lapatiniba je vrlo zanimljiv. Uzimanjem doze lapatiniba od 1500 mg uz visokokaloričan obrok njegova se bioraspoloživost povećava za 325 % (Koch i sur., 2009). U usporedbi s uzimanjem te iste doze u stanju gladovanja, pacijent bi morao uzeti više od 4 tablete kako bi postigao istu koncentraciju. Unatoč tome, preporuča se uzimanje tablete 1 sat prije ili poslije obroka umjesto uzimanja

manje doze uz obrok. Takav režim uzimanja predmet je intenzivnih rasprava započetih 2007. godine od strane američkih onkologa Marka Rataina i Ezre Cohena. Oni predlažu reevaluaciju takve prakse obzirom da bi smanjenjem doze smanjili troškove za 1700 dolara mjesečno po pacijentu te bi smanjili nuspojave u gastrointestinalnom sustavu uzrokovane neapsorbiranom porcijom lijeka (Ratain i Cohen, 2007). U prilog tome ide i činjenica da sok od grejpa povećanjem oralne biorasploživosti ciklosporina i artemetera može istodobno povećati njihovu učinkovitost i smanjiti potrebnu dozu i nuspojave (Taniguchi, 1996; van Agtmael i sur., 1999).

Unos obroka uzrokuje fiziološke odgovore u gastrointestinalnom sustavu koji su uvjetovani fizikalno-kemijskim svojstvima hrane i na taj način može doći do promjene nekog od farmakokinetičkih parametara lijeka. Ovaj tip interakcije je nespecifičan, što znači da je primjenjiv na bilo koju formulaciju koja se primjenjuje oralnim putem. Dostupnost i volumen luminalnih tekućina vrlo su bitni faktori koji uvjetuju otpuštanje lijeka iz formulacije te apsorpciju. Primjer su lijekovi slabo topljivi u vodi kojima treba znatno veći volumen otapala da bi se potpuno otopili (Grimm i sur., 2018; Koziolok i sur., 2016; Van Den Abeele i sur., 2017).

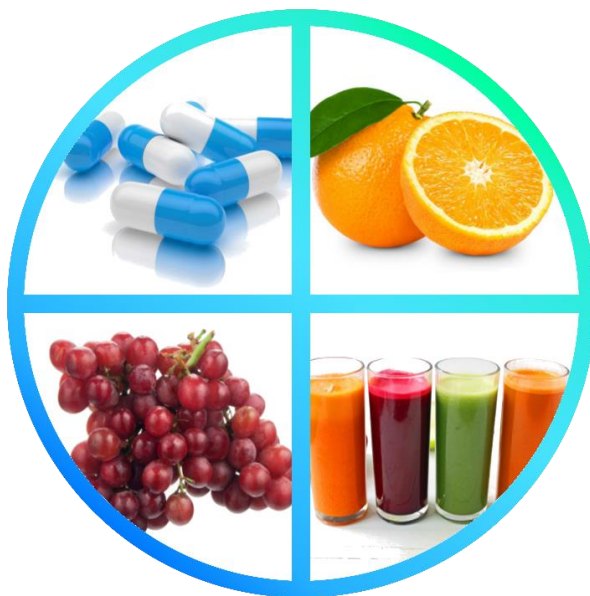
U kontekstu biorasploživosti, interakcije između lijeka i hrane mogu rezultirati pozitivnim i negativnim učincima. Primjena slabo topljivih lijekova u formulacijama s neposrednim otpuštanjem nakon obroka može rezultirati povećanom biorasploživostu zbog povećane koncentracije egzogenih lipida te žučnih soli koji solubiliziraju lijek (Varum i sur., 2013). Do negativnih učinaka najčešće dolazi zbog direktnih fizikalno-kemijskih interakcija između hrane i lijeka (ili njegovih metabolita). Povećana postprandijalna viskoznost sadržaja lumena može usporiti oslobađanje i otapanje lijeka te difuziju prema membrani gdje se treba apsorbirati. Osim viskoznosti, smanjenu biorasploživost mogu uzrokovati direktno vezanje lijeka za komponente hrane (O'Shea i sur., 2018).

#### **4.6. Interakcije lijekova i voćnih sokova**

Godine 1989. slučajno je otkriveno da primjena blokatora kalcijevih kanala felodipina uz sok od grejpa uzrokuje povećanu sistemska izloženost felodipina (AUC veći za 184 %) (Bailey i sur., 1989). Dvije godine kasnije otkrivena je interakcija s još jednim blokatorom kalcijevih kanala, nifedipinom (AUC veći za 34 %) (Bailey i sur., 1991). Od 1989. je otkriveno više od 30 interakcija soka od grejpa s različitim lijekovima (Saito i sur., 2005). Mogućnost pojave interakcija stvara nedoumice kod mnogih koji redovito konzumiraju voćne

sokove u svrhu očuvanja/poboljšanja zdravlja obzirom da je dokazano da polifenoli iz sokova pomažu u borbi protiv kardiovaskularnih bolesti (Arts i sur., 2001; Gorinstein i sur., 2005), nekih tipova karcinoma (Mertens-Talcott i sur., 2006; Block i sur., 1992), a moguće je i da potenciraju djelovanje terapije protiv virusa humane imunodeficijencije (engl. Human immunodeficiency virus, HIV) (Neurath i sur., 2004). Većina interakcija između polifenola i lijekova su farmakokinetičke prirode jer djeluju na metabolizirajuće i transportirajuće enzime. Polifenoli prolaze ekstenzivan metabolizam i pokazuju veliki afinitet prema efluksnim transporterima u probavnom sustavu što stvara značajan potencijal za interakcije s oralno primijenjenim lijekovima (Lambert i sur., 2007). Enzimi koji su vrlo česti posrednici interakcija su CYP3A4 te proteini iz porodice ATP-vezujućih kasetnih transportera (engl. ATP-binding cassette transporters, ABC). CYP3A4 je glavni enzim uključen u intestinalni i hepatski metabolizam lijekova, a polifenoli ga najčešće inhibiraju (Basheer i Kerem, 2015). ABC transporter igraju ključnu ulogu u intestinalnoj apsorpciji i eliminaciji ksenobiotika, a zbog reakcije s prehranbenim flavonoidima može se smanjiti bioraspodjeljivost citostatika, inhibitora proteaze HIV-a, imunosupresiva, steroida itd. (Montanari i Ecker, 2015).

**Slika 4.** Slikovni prikaz kao poticaj razvijanja svjesnosti i usmjerenja pažnje na zdravi način prehrane uz voćne sokove, ali i veze istog s uzimanjem lijekova





#### **4.6.1. Sok od brusnice**

Sok od brusnice postao je vrlo popularan kao preventivni tretman kod urinarnih infekcija (Raz i sur., 2004), a takvo djelovanje pripisuje se proantocijanidinima prisutnim u brusnici koji sprječavaju adheziju bakterije na uroepitelne stanice (Howell i sur., 2005). Brusnica je također bogata i flavonolima, antocijanima te fenolnim kiselinama (Seeram i sur., 2004) koji mogu djelovati inhibitorno na intestinalni CYP3A4 i CYP2C9 (Srinivas, 2013). Lijekovi supstrati CYP3A4 i CYP2C9, koji sami po sebi imaju visok potencijal za razvoj nuspojava i toksičnosti (kao što su diklofenak, flurbiprofen, blokatori kalcijevih kanala te ciklosporin), predstavljaju rizik za pojavu interakcija lijekova sa sokom od brusnice (Rodriguez-Fragoso i sur., 2011; Srinivas, 2013). Oralnom primjenom nifedipina uz sok od brusnice smanjen je njegov intestinalni metabolizam zbog inhibicije CYP3A4 enzima povećavajući AUC za 60 % dok je hepatski metabolizam netaknut što se vidi iz nepromijenjenog vremena poluživota (Uesawa i Mohri, 2006). Nekoliko prijavljenih slučajeva ukazuje na mogućnost interakcije varfarina sa sokom od brusnice (Aston i sur., 2006), a koja se manifestira drastičnim povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (engl. International normalized ratio, INR) koji može narasti i preko 50 s fatalnim ishodom (Suvarna i sur., 2003). Iako se pretpostavljalo da je mehanizam te interakcije inhibicija CYP2C9 koji metabolizira varfarin, istraživanje interakcije između soka od brusnice i flurbiprofena (supstrata CYP2C9) pokazalo je izostanak međudjelovanja (Greenblatt i sur., 2006). Nadalje, nekoliko godina nakon prijavljenih slučajeva interakcije između brusnice i varfarina provedeno je kliničko istraživanje u kojem interakcija nije potvrđena te se vjeruje da je bilo previše nepoznanica i doprinosa drugih varijabli koje zajedno mogle uzrokovati povećanje INR (Ansell i sur., 2009).

#### **4.6.2. Sok od naranče**

Rezultati istraživanja su pokazali kako sok od naranče ne inhibira CYP3A obzirom da furanokumarinske spojeve sadrži samo u tragovima (Bailey i sur., 1991; Saito i sur., 2005) te se zbog toga često koristi kao kontrola u istraživanjima interakcija lijekova i sokova od citrusa (Paine i sur., 2006). S druge strane, sok od naranče inhibira P-gp u stanicama tankog crijeva štakora (Tian i sur., 2002) te MRP2 u Caco-2 stanicama (Honda i sur., 2004). Također, sok od naranče reducira AUC feksofenadina za 70 % (Dresser i sur., 2002) i celiprolola za 83 % (Lilja i sur., 2004), a pretpostavlja se da je to posljedica inhibicije OATP transportera (kojeg su navedeni lijekovi supstrati) djelovanjem naringina (Farkas i Greenblatt 2008) i hesperidina

(Shirasaka i sur., 2013). Zbog inhibicije OATP od strane soka od naranče reduciraju se AUC (za 62 %) i djelovanje (za 87 %) aliskirena koji je supstrat OATP2B1 (Tapaninen i sur., 2011). U suprotnosti s ovim rezultatima, interakcija soka od naranče s pravastatinom (koji je također supstrat OATP) rezultirala je povećanjem AUC lijeka od 50 %, ali ne i njegovo vrijeme poluživota (Koitabashi i sur., 2006). Osim što je supstrat OATP, pravastatin je i supstrat P-gp, MRP2 i BCRP efluksnih proteina prisutnih u apikalnoj membrani enterocita (Shitara i Sugiyama, 2006) te se pretpostavlja da je zbog inhibicije MRP2 (a potencijalno i BCRP) uzrokovane sokom od naranče došlo do povećanja bioraspoloživosti pravastatina (Paine i Oberlies, 2007). Nadalje, pokazalo se da sok od naranče inhibira P-gp, vjerojatno djelovanjem nobiletina i tangeretina (Takanaga i sur., 2000). Naringin je flavanonski glikozid najčešće prisutan u citrusima (Ho i sur., 2000). Istražujući utjecaj naringina na aktivnost CYP1A2 uz kofein kao probni supstrat pokazalo se da je naringin u *in vitro* uvjetima potentan inhibitor tog enzima dok *in vivo* pokazuje mali značaj u mijenjanju klirensa kofeina (Fuhr i sur., 1993). Sličan rezultat dobiven je prilikom proučavanja utjecaja naringina na CYP2C9 gdje je u *in vitro* uvjetima snažno inhibirao hidroksilaciju diklofenaka posredovanu CYP2C9 (Kimura i sur., 2010) dok *in vivo* u štakorima ne pokazuje značajno inhibitorno djelovanje. Iz istog istraživanja, koristeći fluorescentnu kvantitativnu lančanu reakciju polimerazom, dokazano je da naringin nema značajan utjecaj ni na ekspresiju mRNA CYP2D2, 2C19 te 2E1 u jetri štakora (Cheng i sur., 2019). Osim CYP enzima, naringin smanjuje aktivnost OATP1B1 i 1B3 transportera u *in vitro* uvjetima (Mandery i sur., 2012).

Sok od naranče može poboljšati apsorpciju željezova fumarata u djece djelovanjem vitamina C (Balay i sur., 2010) te apsorpciju aluminija iz antacida u osjetnoj mjeri za što je krivac vjerojatno limunska kiselina (Fairweather-Tait i sur., 1994). Sok od naranče obogaćen kalcijem može uzrokovati smanjenu bioraspoloživost fluorokinolonskih antibiotika, a predloženi mehanizmi interakcija su keliranje antibiotika s mineralima te kompeticija antibiotika sa sastavnicama soka za intestinalne transportere (Amsden i sur., 2003; Wallace i sur., 2003a; Wallace i sur., 2003b). Na kraju, sok od naranče može reducirati bioraspoloživost alendronata za 60 % (Gertz i sur., 1995) i klofazimina za 18 % (Nix i sur., 2004). Preporučeno je strogo izbjegavati istodobnu konzumaciju uz alendronat obzirom da njegova oralna bioraspoloživost u najboljem slučaju (natašte ujutro, 2 sata prije obroka) iznosi 0,75 % (Gertz i sur., 1993).

#### 4.6.3. Sok od seviljske naranče

Ovaj sok je pokazao slične učinke kao i sok od grejpa, što i ne čudi obzirom da oba imaju visok sadržaj bergamotina i 6', 7'-dihidroksibergamotina (Edwards i sur., 1999). Sok od seviljske naranče povećava AUC felodipina za 80 % u odnosu na kontrolu, a sok od grejpa za 90 % (Malhotra i sur., 2001), a oba soka povećavaju biorasploživost dekstrometorfana (Di Marco i sur., 2002). Sok od seviljske naranče testiran je na interakciju sa sakvivirom, inhibitorom HIV proteaze koji je supstrat CYP3A i P-gp, a rezultat tog istraživanja bilo je povećanje AUC sakvivirom od 70 % u odnosu na kontrolu bez utjecaja na poluživot lijeka (Mouly i sur., 2005). Ovakav rezultat pokazao se inkonzistentnim s istraživanjem interakcije istog soka s drugim lijekom supstratom CYP3A i P-gp, ciklosporinom. Kako sok od grejpa značajno povećava biorasploživost ciklosporina, a inhibitor je intestinalnog CYP3A i P-gp, izostankom interakcije ciklosporina i soka od seviljske naranče može se zaključiti da intestinalni CYP3A ne doprinosi značajno biorasploživosti ciklosporina te da sok od seviljske naranče ne sadrži inhibitore P-gp (Edwards i sur., 1999).

#### 4.6.4. Sok od pomela

Ovaj sok također je po djelovanju sličan soku od grejpa. Ima sličnu koncentraciju 6', 7'-dihidroksibergamotina kao sok od grejpa (Grenier i sur., 2006), ali značajno manju koncentraciju bergamotina (Guo i sur., 2000). Osim furanokumarina, pomelo sadrži i flavonoide poput naringina i naringenina koji mogu djelovati inhibitorno na CYP3A enzime (Miniscalco i sur., 1992). Sok od pomela povećava plazmatsku koncentraciju takrolimusa u štakora modulacijom aktivnosti CYP3A i P-gp (Egashira i sur., 2012), a klinička studija je dokazala da se inhibicija istih enzima događa i u humanim enterocitima, posljedično povećavajući AUC ciklosporina za 20% (Grenier i sur., 2006). Opisan je i jedan slučaj gdje su pacijenti s transplantiranim bubregom na terapiji takrolimusom konzumirali sok od pomela što je rezultiralo povećanom koncentracijom lijeka, a prestankom konzumacije soka koncentracija lijeka vratila se u normalu upućujući na inhibiciju CYP3A4 furanokumarinima (Egashira i sur., 2003). Istovremena primjena soka od pomela i sildenafil (supstrata CYP3A4) pokazala je pak suprotne rezultate smanjenjem biorasploživosti lijeka za 40 %, a mogući mehanizmi su utjecaj soka na transportere ili fizikalnokemijske interakcije između sildenafil i nekih konstituenata soka od pomela (Al-Ghazawi i sur., 2010). U mikrosomima ljudske jetre, sok od pomela inhibira 6 $\beta$  hidroksilaciju testosterona za 37 % - 76 %, ovisno o podvrsti voća (Egashira i sur., 2004), dok u Caco-2 stanicama pomelo inhibira P-gp

posredovan transport digoksina (Xu i sur., 2003). Simvastatin i njegov aktivni metabolit, simvastatinska kiselina, uz simultanu primjenu sa sokom od pomela imaju povećan AUC zbog supresije CYP3A2 u štakorima (Rayasilp i sur., 2019). Obzirom da se simvastatin i simvastatinska kiselina u čovjeku metaboliziraju preko CYP3A4 (Prueksaritanont i sur., 2003) koji je vrlo sličan izoformi CYP3A2 u štakoru (Wojcikowski i sur., 2012), postoji potencijalan klinički značaj te interakcije. Nadalje, sok od pomela suprimira ekspresiju MDR1A gena u gastrointestinalnom sustavu dok je u jetri taj gen netaknut, a pretpostavlja se da su furanokumarini odgovorni za takvo djelovanje (Rayasilp i sur., 2019). Osim toga, flavonoidi iz pomela mogu djelovati inhibitorno na ekspresiju OATP transportera (Dolton i sur., 2012).

#### **4.6.5. Sok od mandarine**

Sok od mandarine sadrži visoku koncentraciju flavonoida tangeretina koji je u nekim istraživanjima snažno stimulirao CYP3A4 i P-gp u mikrosomima ljudske jetre (Siess i sur., 1995; Backman, 2000; Putnik i sur., 2017), dok je u drugom inhibirao CYP3A4 i CYP1A2 (Obermeier i sur., 2009). U *in vitro* istraživanju utjecaja tangeretina na midazolam, tangeretin je povećao koncentraciju 1' – hidrosimidazolama u mikrosomima ljudske jetre za više od 200 %, dok je u kliničkom ispitivanju sok od mandarine pokazao neznatan učinak na povećanje koncentracije istog metabolita (Backman i sur., 2000).

#### **4.6.6. Sok od šipka**

Zbog svog antioksidacijskog i antihiperlipemičnog djelovanja šipak je postao planetarno popularan (Makynen i sur., 2013). Sok od šipka bogat je izvor flavonoida (Zahra i sur., 2018), elagitanina, galotanina i proantocijanidina (Jiao i sur., 2015), a koristio se stoljećima u liječenju dizenterije, helmintijaze i mikrobnih infekcija (Dey i sur., 2012). Kvercetin, kemferol i galna kiselina su polifenoli u šipku koji su zaslužni i za povoljan zdravstveni učinak i za inhibiciju CYP3A enzima (Stupans i sur., 2002; Patel i sur., 2004; He i Edeki, 2004). Elaginska kiselina, koja je jedan od najpotentnijih antioksidansa u soku od šipka, inhibira enzime CYP2A2, 2B1, 2B2, 2C6, 2C11 i 3A1 u mikrosomima jetre štakora (Zhang i sur., 1993). Nekoliko studija je pokazalo kako sok od šipka uspješno inhibira CYP3A enzime u mikrosomima ljudske jetre i u intestinalnom sustavu štakora (Hidaka i sur., 2004; Hidaka i sur., 2005). Međutim, prema kliničkim ispitivanjima inhibicije CYP3A enzima od strane soka od šipka nije bilo (Farkas i sur., 2007; Yeo i sur., 2006). Nadalje, pokazalo se

kako sok od šipka inhibira sulfokonjugaciju 1-naftola u Caco-2 stanicama, a pretpostavlja se da je za to zaslužan punikalagin koji na taj način modulira bioraspoloživost nekih lijekova (Saruwatari i sur., 2008). Sok od šipka mijenja AUC tolbutamida i nitrendipina u štakora (Voruganti i sur., 2012). Osim toga, opisana su i tri slučaja prijavizma prilikom istovremene konzumacije sildenafili i soka od šipka, a pretpostavlja se da je to posljedica inhibicije CYP3A4 (Senthilkumaran i sur., 2012).

#### **4.6.7. Sok od grožđa**

Sok od grožđa bogat je izvor flavonoida, stilbena, kumarina i tanina (Garrido i Borges, 2013). Resveratrol je polifenol koji se u visokim koncentracijama nalazi u soku od grožđa i crnom vinu (Chang i sur., 2001), a postoji u *cis* i *trans* obliku s tim da je *trans* oblik zaslužan za povoljne zdravstvene učinke (Fremont, 2000). Resveratrol djeluje preventivno u inicijaciji, promociji i progresiji tumora (Chang i sur., 2001), a može prevenirati i srčane bolesti zbog antiagregirajućeg djelovanja te regulirajući sintezu eikozanoida u trombocitima i neutrofilima (Chun i sur., 1999). Resveratrol ireverzibilno inhibira CYP3A4 te reverzibilno inhibira CYP2E1 (Piver i sur., 2001) i povećava AUC nikardipina i diltiazema u štakorima (Rotches-Ribalta i sur., 2012). Ekstrakt sjemenki grožđa snažno inhibira CYP2D6, 2C9 i 3A4 u mikrosomima ljudske jetre, dok u štakorima smanjuje bioraspoloživost midazolama vjerojatno zbog indukcije CYP3A u jetri (Nishikawa i sur., 2004). Sok od crnog grožđa smanjuje AUC ciklosporina za 30 %, a to je zbog indukcije CYP3A4 i P-gp u humanom probavnom sustavu (Oliveira-Freitas i sur., 2010). Ingestija soka od grožđa može reducirati plazmatsku koncentraciju fenacetina što se pripisuje aktivaciji CYP1A2 od strane groždanih flavonoida (Xiao i sur., 1999).

#### **4.6.8. Sok od manga**

Mango je tropska voćna vrsta iznimno visoke biološke vrijednosti, a od BAS najzastupljeniji su flavonoidi (kvercetin), karotenoidi i ksantoni (magniferin) (Berardini i sur., 2005). Postoji više studija od djelovanju soka od manga na metabolizirajuće enzime i transportere (Gomez-Lechon i sur., 2008; Rodeiro i sur., 2009), a dokazano je da magniferin smanjuje aktivnost CYP3A1, 2C6 i 2E1 te da ostali polifenoli iz manga mogu inhibirati P-gp i ABCB1 (Chieli i sur., 2009).

#### 4.6.9. Sok od jabuke

Jabuka posjeduje mnoge učinke koji povoljno djeluju na zdravlje, pomaže u prevenciji i liječenju srčanih bolesti, pulmonarne disfunkcije, astme, pretilosti, karcinoma i dijabetesa (Boyer i Liu, 2004). Jabuka sadrži visoku koncentraciju flavonoida (kemferol, kvercetin, florizin, floretin, epikatehin), triterpena i antocijana (Sluis i sur., 2002). Sok od jabuke inhibira metabolizam posredovan CYP1A1 enzimom (Pohl i sur., 2006), florizin snažno inhibira jetreni transporter OATP1B1, a kvercetin i kemferol inhibiraju OATP1A2 i OATP2B1 (Mandery i sur., 2010). U jednoj studiji kvercetin je povećao bioraspoloživost feksofenadina inaktivacijom P-gp (Kim i sur., 2009), dok je druga studija pokazala smanjenje AUC (R) i (S)-feksofenadina za 49 % i 59 % primjenom 10 % jabučnog soka u zdravih japanskih dobrovoljaca inhibicijom intestinalnog transporta feksofenadina posredovanog OATP2B1 transporterom (Akamine i sur., 2014). Također, sok od jabuke značajno reducira plazmatsku koncentraciju aliskirena (za 84 %) te njegovo djelovanje, opet inhibicijom OATP2B1 transporta (Tapaninen i sur., 2011). Nadalje, jedno istraživanje ukazalo je na utjecaj soka od jabuke na osmolalnost sadržaja lumena gastrointestinalnog sustava te posljedično i na apsorpciju atenolola. Obzirom da atenolol nije supstrat OATP2B1 kojeg sok od jabuke inhibira, interakcija se odvija drugim mehanizmom (Funai i sur., 2019). Za početak bilo je potrebno odrediti u kojoj mjeri se apsorbira voda iz različitih otopina kroz crijevni epitel. Od svih ispitivanih otopina različitih osmolalnosti, voda se najbolje apsorbirala iz pročišćene vode, dok sok od jabuke ne samo da zaprječuje apsorpciju vode, već uzrokuje sekreciju vode u lumen (Ichijo i sur., 2017). Nakon toga je proveden eksperiment u kojem je ispitivana luminalna apsorpcija atenolola iz istih otopina te se pokazalo da je apsorpcija najbolja iz pročišćene vode, a najslabija iz soka od jabuke (Funai i sur., 2019). Šećeri kao što su saharoza, glukoza, ali poglavito fruktoza uzrokuju visoku osmolalnost soka od jabuke. Fruktoza se nalazi u najvišoj koncentraciji (Murray i sur., 2014), a obzirom da ima lošu permeabilnost, može uzrokovati osmozu vode u lumen (Ferraris i sur., 2018). Zaključno, atenolol će se osjetno bolje apsorbirati iz pročišćene vodene otopine zato što će se i sama voda simultano apsorbirati uzrokujući povećanje luminalne koncentracije, a samim time i koncentracijskog gradijenta atenolola, dok će sok od jabuke uzrokovati sekreciju vode u lumen, razrjeđujući koncentraciju atenolola i smanjujući njegov koncentracijski gradijent (Funai i sur., 2019).

#### **4.6.10. Sok od guave**

Guava se u narodnoj medicini koristila kao sredstvo protiv proljeva i dijabetesa (Kaneko i sur., 2013), a sadrži brojne BAS kao što su flavonoidi, triterpeni i karotenoidi (Soares i sur., 2007). Nije dokazano da sok od guave ili njegovi sastojci moduliraju aktivnost metaboličkih enzima, međutim ekstrakt guave djeluje inhibitorno na P-gp u Caco-2 stanicama što upućuje na mogućnost interakcija s lijekovima supstratima P-gp kao što su paklitaksel, feksofenadin, indinavir, kolhicin i vinkristin (Junyaprasert i sur., 2006).

#### **4.6.11. Sok od klementine**

Nobiletin, sinensetin i tangeretin neki su od proučavanih flavonoida flavanona u soku od klementina, a zaslužni su za snažno inhibitorno djelovanje na CYP1A2 (Weiss i sur., 2020). Istraživanja o utjecaju tangeretina na CYP3A4 rezultirala su kontradiktornim rezultatima: s jedne strane pokazalo se da tangeretin djeluje inhibitorno na metabolizam nifedipina posredovan CYP3A4 u mikrosomima ljudske jetre (Obermeier i sur., 1995) i na 6 $\beta$ -hidroksilaciju u CYP3A4 bakulosomima (Šarić Mustapić i sur., 2018), dok s druge strane stimulira metabolizam midazolama posredovan CYP3A4 u mikrosomima ljudske jetre, ukazujući na mogućnost da je aktivacija uvjetovana supstratom (Backman i sur., 2000). Uzimanjem soka sa svim sadržanim flavonoidima (bez izoliranja frakcija flavonoida) ipak prevladava inhibitorni učinak na CYP3A4 koji se pripisuje sinergističkom djelovanju više sastavnica flavonoidnog ili neflavonoidnog porijekla (Weiss i sur., 2020). Općenito govoreći, vjerojatnost pojave interakcije između soka od klementina i lijekova ovisi značajno o unesenoj količini soka te sastavu voća od kojeg je napravljen, a sastav znatno varira ovisno o berbi, šarži te varijetetu (De Castro i sur., 2006). Godine 2013. opisan je slučaj kada je u pacijentice (27 godina) s funkcionalno presađenim bubregom, a na oralnoj imunosupresivnoj terapiji (takrolimus, prednizolon i mikofenolat) iznenada zabilježena 2,5 puta veća koncentracija takrolimusa od dotadašnje. U te je pacijentice uočena samo jedna značajna promjena životnog stila, a to je konzumacija velikih količina klementina u jesensko doba. Nakon što je savjetovana da prestane konzumirati klementine, razina takrolimusa se nakon 14 dana vratila na početnu razinu. Potom joj je dana uputa da ponovno konzumira klementine kako bi se utvrdila korelacija, pa je nakon 14 dana koncentracija takrolimusa ponovno narasla kao i prvi put. Pretpostavlja se da je takvo djelovanje posljedica inhibicije CYP3A4 od strane klementina (Theile i sur., 2017). U drugom istraživanju pokušalo se reproducirati rezultate iz

navedenog slučaja, međutim povećanje koncentracije takrolimusa prilikom uzimanja soka od klementine je bilo unutar vrijednosti intraindividualnih fluktuacija (Park i sur., 2007).

#### **4.6.12. Sok od limuna**

Razrijeđeni sok od limuna u količini od 250 mL (100 mL soka na 150 mL vode) može ubrzati prijelaz tetrafosmina kroz parenhim jetre i poboljšati sliku dobivenu <sup>99mTc</sup>-tetrafosmin jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (engl. single photon emission computed tomography, SPECT) u muškaraca smanjujući izvansrčanu aktivnost. Pretpostavljeni mehanizam je učinak vitamina C i pH 2 iz soka koji povećavaju izlučivanje sekretina, a posljedično i sekreciju žuči te jetreni klirens tetrafosmina (Cherng i sur., 2006).

#### **4.6.13. Sok od limete**

Uklanjanje parazita malarije i smanjenje rezistencije u djece s akutnom nekomplikiranom malarijom može se poboljšati primjenom soka od limete s antimalaricima, artemeterom i amodiakinom, a takav učinak pripisuje se snažnim antioksidacijskim svojstvima flavonoida i vitamina C iz soka od limete (Adegoke i sur., 2011). Kako je sok od limete inhibitor CYP3A4 (Karmakar i sur., 2015), a isti enzim igra važnu ulogu u metabolizmu artemetera (Piedade i Gil, 2011), tako je potrebno ponnije istražiti moguće interakcije.

#### **4.6.14. Sok od borovnice**

Kombinacija soka od borovnice i lijeka etanercepta u pacijenata mlađih od 16 godina, a koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, može znatno smanjiti težinu bolesti i nuspojave izazvane etanerceptom. Sok od borovnice uzrokuje smanjenje razine interleukina-1 $\alpha$  i interleukina-1 $\beta$  te povećanje količine antagonista receptora za interleukin-1 (Zhong i sur., 2015).

#### **4.6.15. Ostali voćni sokovi i pića**

Sokovi od voća bogatog kalijem (banana, naranča, suha šljiva) u kombinaciji s kalij-štedećim lijekovima (ACE inhibitori, spironolakton, triamteren) mogu uzrokovati smrtonosnu hiperkalijemiju (pogotovo u pacijenata na hemodijalizi i s hiperaldosteronizmom) te je neophodna konzultacija s liječnikom te farmaceutom (Weaver, 2013; St-Jules i sur., 2016).



Sokovi od šljive i avokada sadrže značajnu koncentraciju tiramina (Sánchez-Pérez i sur., 2018), koji, kao što je već rečeno, može u kombinaciji s inhibitorima monoaminoksidaze uzrokovati hipertenzivnu krizu jer je njegov metabolizam preko monoaminoksidaza reduciran (Bushra i sur., 2011).

Gazirana pića od citrusa trgovačkih imena Sun Drop® i Fresca® testirani su na interakcije s ciklosporinom zbog sadržaja bergamotina, međutim nijedan nije značajno utjecao na farmakokinetiku lijeka (Schwarz i sur., 2006).

Sok od ananasa sadrži probavni enzim bromelain koji u *in vitro* uvjetima djeluje inhibitorno na CYP2C9, s tim da se inhibicija povećava s količinom unesenog soka, dok sok od karambole inhibira CYP3A4 i to znatno jače od grejpa (Petric i sur., 2021; Hidaka i sur., 2004; 2014).

U tablici 5. prikazani su rezultati dosadašnjih znanstvenih spoznaja na temu interakcija odabranih voćnih sokova i lijekova.

**Tablica 5.** Rezultati dosadašnjih znanstvenih spoznaja na temu interakcije odabranih voćnih sokova i lijekova

Vrsta voćnog soka	Mehanizam interakcije	Lijek	Referenca
Sok od grejpa	Inhibicija CYP3A4 Inhibicija P-gp	Supstrati CYP3A4 Statini Ciklosporin Amiodaron Karbamazepin	Hanley i sur., 2011; Mertens-Talcott i sur., 2006
		Sildenafil	Žuntar i sur., 2018; Senthilkumaran i sur., 2012
	Inhibicija OATP1A2	Aliskiren	van Agtmael i sur., 1999 Rebello i sur., 2012
Sok od brusnice	Inhibicija CYP3A4	Nifedipin	Uesawa i Mohri, 2006
Sok od naranče	Inhibicija OATP2B1	Aliskiren	Tapaninen i sur., 2011
		Montelukast	Mougey i sur., 2011
		Celiprolol	Lilja i sur., 2004

		Feksofenadin	Dresser i sur., 2002
	Inhibicija MRP2	Pravastatin	Paine i Oberlies, 2007
	Kelacija (kod sokova obogaćenih kalcijem)	Fluorokinoloni	Wallace i sur., 2003a; Neuhofel i sur., 2002
	Kelacija s citratom	Antacidi s aluminijem	Fairweather-Tait i sur., 1994
	Kelacija s vitaminom C	Željezov fumarat	Balay i sur., 2010
	Fizikalnokemijski	Alendronat	Gertz i sur., 1993
Sok od seviljske naranče	Inhibicija CYP3A4	Felodipin Sildenafil Sakvinavir	Malhotra i sur., 2001 Abdelkawy i sur., 2016 Mouly i sur., 2005
Sok od pomela	Inhibicija CYP3A4 i P-gp	Ciklosporin  Takrolimus	Grenier i sur., 2006; Sermsappasuk i sur., 2013 Egashira i sur., 2003
	Stvaranje netopljivog kompleksa	Sildenafil	Al-Ghazawi i sur., 2009
Sok od šipka	Inhibicija CYP3A4	Sildenafil	Žuntar i sur., 2018; Senthilkumaran i sur., 2012
Sok od grožđa	Indukcija CYP3A4 i P-gp	Ciklosporin	Oliveira-Freitas i sur., 2010
	Indukcija CYP1A2	Fenacetin	Xiao i sur., 1999
Sok od jabuke	Inhibicija OATP2B1	Feksofenadin  Aliskiren Montelukast	Akamine i sur., 2014; Shirasaka i sur., 2013; Luo i sur., 2016 Tapaninen i sur., 2011
	Smanjenje koncentracijskog gradijenta povećanjem luminalne osmolalnosti	Atenolol	Funai i sur., 2019

Sok od limuna	Poticanje izlučivanja sekretina	Tetrofosmin	Cherng i sur., 2006
Sok od limete	Antioksidativna svojstva	Artemeter, amodiakin	Adegoke i sur., 2011
Sok od borovnice	Smanjenje razine interleukina-1 $\alpha$ i $\beta$ te povećanje količine antagonista receptora za interleukin-1	Etanercept	Zhong i sur., 2015
Sok od banane	Pretjerano zadržavanje kalija	ACE inhibitori, spironolakton, triamteren	Weaver, 2013; St-Jules i sur., 2016
Sok od šljive	Hipertenzivna kriza zbog smanjenog metabolizma tiramina	MAO inhibitori	Bushra i sur., 2011
Sok od avokada			

## 5. ZAKLJUČAK

Rastom životnog standarda u ekonomski razvijenijim dijelovima svijeta postepeno jača i svijest o ulozi kvalitetne prehrane u zdravlju pojedinca. Kako voćni sokovi sadrže cijeli spektar bioaktivnih spojeva koji mogu vrlo povoljno djelovati na zdravlje organizama (što se uklapa u kategoriju zdrave prehrane), tako raste i njihova potražnja. Zbog povećane potrošnje voćnih sokova neizbježno se nameće zasad još uvijek nedovoljno istraživano znanstveno područje koje se bavi interakcijama između lijekova i sokova. Interakcije između lijekova do danas su najproučavanije, ali jednako opasne mogu biti i interakcije između lijekova i hrane, odnosno u ovom slučaju lijekova i voćnih sokova, tim više zbog manjka osviještenosti pacijenata, ali i zdravstvenih radnika. Postoje farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije, međutim najčešća interakcija koja se pojavljuje između lijeka i voćnog soka farmakokinetičke je prirode, djelovanjem soka induktivno ili inhibitorno na razne CYP enzime. Dakle, posljedice interakcija mogu biti minorne, ali isto tako mogu rezultirati toksičnošću ili pak nedjelotvornošću. Na navedenom primjeru lapatiniba (čija se apsorpcija povećava za 325 % uz visokokaloričan obrok) vidi se kako postoji mogućnost da se interakcije koriste u svrhu smanjenja doze i toksičnosti lijeka uz jednaku djelotvornost. Zasad je takav pristup utopistički, odnosno nerelevantan jer postoji jako puno faktora koje bi trebalo uzimati u obzir prilikom propisivanja takve terapije, a svaki od njih bi trebalo dobro poznavati odnosno imati podatke temeljito provedenih znanstvenih istraživanja u ovom području.

Prva proučavana interakcija u povijesti bila je između soka od grejpa i felodipina te je do danas sok od grejpa i najproučavaniji jer inhibira CYP3A4 i P-gp koji su vrlo često uključeni u metabolizam i transport lijekova. Međutim, ni ostali voćni sokovi ne zaostaju u potencijalu za uzrokovanje klinički značajnih interakcija. Sokovi od brusnice, seviljske naranče, pomela i šipka također inhibiraju CYP3A4, dok sokovi od naranče i jabuke inhibiraju OATP2B1, još jedan učestao protein u transportu lijekova. Osim toga, sok od naranče također je pokazao najveći potencijal za keliranje lijekova zbog značajnog sadržaja vitamina C, citrata te kalcija (samo u soku obogaćenom kalcijem). Možda najzanimljivije interakcije javljaju se kod soka od limuna koji ubrzanjem prijelaza tetrafosmina kroz parenhim jetre poboljšava sliku dobivenu SPECT pretragom te kod soka od limete koji u kombinaciji s antimalaricima povećava efikasnost liječenja malarije.

Uloga farmaceuta u ovom području vrlo je značajna, kako u provođenju daljnjih istraživanja interakcija između lijekova i sokova, tako i u opažanju postojećih te sprječavanju

potencijalnih interakcija savjetovanjem pacijenata. Farmaceut u ljekarni pacijentu je u najkraćem roku najdostupniji zdravstveni radnik te je zadnja osoba u lancu odgovornosti koja će predati lijek u ruke pacijentu, stoga je vrlo bitno da farmaceut bude upućen i u ovo znanstveno područje, a što bi se moglo postići ne samo uključivanjem ove tematike u obrazovni sadržaj već i posvećivanjem pažnje u programima cjeloživotnog obrazovanja. Također, farmaceut kao bitan sudionik zdravstvene zaštite može znatno pomoći u sustavu razvijanja svjesnosti i edukacije opće populacije i u ovom području.

## 6. LITERATURA

Abbas O, Zadavec M, Baeten V, Mikus T, Lesic T, Vulic A, Prpic J, Jemersic L, Pleadin J. Analytical methods used for the authentication of food of animal origin. *Food Chem.*, 2018, 246, 6–17.

Abdelkawy KS, Donia AM, Turner RB, Elbarbry F. Effects of lemon and seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects. *Drugs R D*, 2016, 16, 271–278.

Abrahamsson B, Albery T, Eriksson A, Gustafsson I, Sjöberg M. Food effects on tablet disintegration. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, 22, 165–172.

Adegoke SA, Oyelami OA, Olatunya OS, Adeyemi LA. Effects of lime juice on malaria parasite clearance. *Phytother Res*, 2011, 25, 1547–1550.

Adiwidjaja J, McLachlan AJ, Boddy AV. Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2017, 13, 953–972.

Afshin MB, Johanna B, Ulf R, Agneta R, Wincent E. Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Chem Res Toxicol.*, 2012, 25(9), 1878.

Agarwal S, Fulgoni III VL, Welland D. Intake of 100% Fruit Juice Is Associated with Improved Diet Quality of Adults: *NHANES* 2013–2016 Analysis, 2019.

van Agtmael MA, Gupta V, van der Wösten TH, Rutten JPB, van Boxtel CJ. Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55, 405–410.

AIJN European Fruit Juice Association. <http://www.aijn.org/publications/facts-and-figures/aijn-market-reports/>, pristupljeno 10.1.2021.

AIJN European Fruit Juice Association, 2015. 2015 Liquid fruit market report. <http://www.aijn.org/files/default/aijn2015-report.pdf>., pristupljeno 10.1.2021.

Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, i sur. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70, 1087–1095.

Al-Ghazawi MA, Tutunji MS, AbuRuz SM. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66, 159–163.

Alañón ME, Pérez-Coello MS, Marina ML. Wine science in the metabolomics era. *Trend Anal. Chem.*, 2015, 74, 1–20.

Albassam A, Markowitz J. An appraisal of drug-drug interactions with green tea (*Camellia sinensis*). *Planta Med.*, 2017, 83, 496–508.

Alharbi MH, Lamport DJ, i sur. Flavonoid-rich orange juice is associated with acute improvements in cognitive function in healthy middle-aged males. *Eur J Nutr.*, 2016, 55, 2021–2029.

American Society for Nutritional Sciences (ASNS). 2004. <http://www.nutrition.org>, pristupljeno 23.12.2020.

Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. *Toxicol Lett.*, 1998, 102–103, 5–18.

Amsden GW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43, 990–995.

Ansell J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: A randomized, double-blind trial. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49, 824–830.

Ansorena-Artieda D. Frutas y Frutos Secos. U: Alimentos, Composición y Propiedades. Astiasarán I, Martínez A, urednici, New York, McGraw-Hill International, 2000, str. 191–211.

Arts IC, Jacobs DR Jr, Harnack LJ, i sur. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology*, 2001, 12, 668–675.

Ascenzi P, Fanali G, Fasano M, Pallottini V, Trezza V, 2014. Clinical relevance of drug binding to plasma proteins. *J. Mol. Struct.*, 2014, 1077, 4–13.

Aschoff JK, Kaufmann S, Kalkan O, i sur. In vitro bioaccessibility of carotenoids, flavonoids, and vitamin C from differently processed oranges and orange juices [*Citrus sinensis* (L.) osbeck]. *J Agric Food Chem.*, 2015, 63.

Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy*, 2006, 26, 1314-1319.

Auerbach BJ, Wolf FM, Hikida A, Vallila-Buchman P, Littman A, Thompson D, Loudon D, Taber DR, Krieger J. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2017, 139, e20162454

Backman JT, Mäenpää J, Belle DJ, Wrighton SA, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Lack of correlation between in vitro and in vivo studies on the effects of tangeretin and tangerine juice on midazolam hydroxylation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2000, 67, 382–390.

Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: a review. *J. Ethnopharmacol.*, 2017, 209, 1–12.



Bailey DG, Spence JD, Edgar B, i sur. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med*, 1989, 12, 357-362.

Bailey DG, Spence JD, Munoz C, i sur. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet*, 1991, 337, 268-269.

Bakuradze T, Tausend A, Galan J, Groh IAM, Berry D, Tur JA, Marko D, Richling E. Antioxidative activity and healthbenefits of anthocyanin-rich fruit juice in healthy volunteers. *Free Radical Research*, 2019, 531, 1045-1055.

Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, Griffin IJ, Chen Z, Westerman M, i sur. Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50, 545-550.

Basheer L, Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and dietary polyphenols. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2015, 1–15.

Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM i sur. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*, 1998, 280(15), 1311–1316.

Belitz HD i Grosch W. Química de los alimentos. Zaragoza, 1997.

Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Öhman L, Simrén M. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut*, 2018, 67, 872–881.

Berardini N, Fezer R, Conrad J, Beifuss U, Carle R and Schieber A. Screening of mango (*Mangifera indica* L.) cultivars for their contents of flavonol O-and xanthone C-glycosides, anthocyanins and pectin. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, 53(5), 1563-1570.

Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992, 18, 1-29.

Bondonno CP, Yang X, Croft KD, i sur. Flavonoid-rich apples and nitrate-rich spinach augment nitric oxide status and improve endothelial function in healthy men and women: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.*, 2012, 52, 95–102.

Boyer J i Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *J. Nutr.*, 2004, 3, 5.

Brandsch M. Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2013, 13, 881–887.

Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 1998, 56, 317–333.

Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H. Carotenoids Hand Book. Basel, Birkhäuser, 2004.

Brodin B, Nielsen CU, Steffansen B, Frøkjær S. Transport of peptidomimetic drugs by the intestinal di/tri-peptide transporter, PepT1. *Pharmacol. Toxicol.*, 2002.

Bursać Kovačević D, Putnik P, Dragović-Uzelac V, Vahčić N, Skendrović Babojelić M, Levaj B. Influences of organically and conventionally grown strawberry cultivars on anthocyanins content and color in purees and low-sugar jams. *Food Chem*, 2015, 181, 94–100.

Bursać Kovačević D, Gajdoš Kljusurić J, Putnik P, Vukušić T, Herceg Z, Dragović-Uzelac V. Stability of polyphenols in chokeberry juice treated with gas phase Plasma. *Food Chemistry*, 2016, 212, 323-331.

Bursać Kovačević D, Bilobrk J, Buntić B, Bosiljkov T, Karlović S, Rocchetti G, Lucini L, Barba FJ, Lorenzo JM, Putnik P. High power ultrasound altered the polyphenolic content and antioxidant capacity in cloudy apple juice during storage. *Journal of Food Processing and Preservation*, 2019, 00, e14023.

Bursać Kovačević D, Brdar D, Fabečić P, Barba FJ, Lorenzo JM, Putnik P. Strategies to Achieve a Healthy and Balanced Diet: Fruits and Vegetables as a Natural Source of Bioactive

Compounds. U: Agri-Food Industry Strategies for Healthy Diets and Sustainability. Edition 1st. Barba FJ, Putnik P, Bursać Kovačević D, urednici, Academic Press, 2020, str. 51-88.

Bushra R, Aslam N, Khan A. Food drug interactions. *Oman Med. J.*, 2011, 26, 77–83.

Canfield IM, Forage JW, Valenzuela JG. Carotenoids as cellular antioxidants. *Proceeding of the Society of Experimental Biology and Medicine.*, 1992, 200, 260–265.

Carazo Fernández A, Smutny T, Hyrsová L, Berka K, Pavek P, Chrysin PP. Chrysin, baicalein and galangin are indirect activators of the human constitutive androstane receptor (CAR). *Toxicol Lett.*, 2015, 233(2), 68-77.

Cardona PD. Drug-food interactions. *Nutr Hosp.*, 1999, 129-140.

Castenmiller JJM, West CE. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annual Review of Nutrition*, 1998, 18, 19–38.

Castro-Puyana M, Pérez-Míguez R, Montero L, Herrero M. Application of mass spectrometry-based metabolomics approaches for food safety, quality and traceability. *Trend Anal. Chem.*, 2017, 93, 102–118.

Chai SC, Davis K, Wright RS, i sur. Impact of tart cherry juice on systolic blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol in older adults: a randomized controlled trial. *Food Funct.*, 2018, 9, 3185–3194.

Chang TK, Chen J, Lee WB. Differential inhibition and inactivation of human CYP1 enzymes by trans-resveratrol: evidence for mechanism-based inactivation of CYP1A2. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299, 874-882.

Cheng K, Zeng X, Wu H, i sur. Effects of Naringin on the Activity and mRNA Expression of CYP Isozymes in Rats. *Natural Product Communications*, 2019.

Cheng G. Procedures for Analysis of Citrus Products (Citrus Sys). Lakeland, FL, FMC Technologies Inc, 2002.

Cherng SC, Chen YH, Lee MS, Yang SP, Huang WS, Cheng CY. Acceleration of hepatobiliary excretion by lemon juice on 99mTc-tetrofosmin cardiac SPECT. *Nucl Med Commun*, 2006, 27, 859-864.

Chieli E, Romiti N, Rodeiro I, Garrido G. In vitro effects of *Mangifera indica* and polyphenols derived on ABCB1/P-glycoprotein activity. *Food Chem. Toxicol.*, 2009, 47(11), 2703-2710.

Chun YJ, Kim MY, Guengerich FP. Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 262, 20-24.

Clemens R, Drewnowski A, Ferruzzi MG, i sur. Squeezing fact from fiction about 100% fruit juice. *Adv Nutr.*, 2015, 6, 236–243.

Cole ET, Scott RA, Cade D, Connor AL, Wilding IR. In vitro and in vivo pharmacoscintigraphic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules. *Pharm. Res.*, 2004, 21, 793–798.

Corrie K, Hardman JG, Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 2017.

Crowe-White K, O'Neil CE, Parrott JS, Benson-Davies S, Droke E, Gutschall M, Stote KS, Wolfram T, Ziegler P. Impact of 100% Fruit Juice Consumption on Diet and Weight Status of Children: An Evidence-based Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2016, 56, 871–884.

Cubero-Leon E, Peñalver R, Maquet A. Review on metabolomics for food authentication. *Food Res. Int.*, 2014, 60, 95–107.

Cvijić S, Parojčić J, Langguth P. Viscosity-mediated negative food effect on oral absorption of poorly-permeable drugs with an absorption window in the proximal intestine: in vitro experimental simulation and computational verification. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2014, 61, 40–53.

Dahan A, Altman H. Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2004, 58, 1–9.

Dalmia A. Rapid Measurement of Food Adulteration with Minimal Sample Preparation and No Chromatography Using Ambient Ionization Mass Spectrometry. *J. AOAC Int.*, 2017, 100, 573–575.

Daly AK. Molecular basis of polymorphic drug metabolism. *J Mol Med*, 1995, 73, 539-553.

Dasenaki ME, Thomaidis NS. Quality and Authenticity Control of Fruit Juices-A Review. *Molecules.*, 2019, 24(6), 1014.

Davey MW, Montagu MV, Inze D, Sanmartin M, Kanellis A, Smirnoff N, Benzie IJJ, Strain JJ, Favell D, Fletcher J. Plant L-ascorbic acid: chemistry, function, metabolism, bioavailability and effects of processing. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000, 80, 825–860.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, 505, 559–563.

De Castro WV, Mertens-Talcott S, Rubner A, Butterweck V, Derendorf H. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: A potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54, 249–255.

De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003, 14, 362–369.

De Pascual-Teresa S, Johnston KL, DuPont MS, O'Leary KA, Needs PW, Morgan LM, Clifford MN, Bao YP, Williamson G. Quercetin metabolites regulate cyclooxygenase-2 transcription in human lymphocytes ex vivo but not in vivo. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134, 552–557.

De la Rosa LA, Moreno-Escamilla JO, Rodrigo-García J, Alvarez-Parrilla E. Phenolic compounds. U: Postharvest physiology and biochemistry of fruits and vegetables. Yahia EM, urednik, Duxford, Woodhead Publishing, 2019, str. 253–271.

Dey D, Debnath S, Hazra S, Ghosh S, Ray R, Hazra B. Pomegranate pericarp extract enhances the antibacterial activity of ciprofloxacin against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) producing Gram-negative bacilli. *Food Chem. Toxicol.*, 2012, 50(12), 4302-4309.

Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, i sur. The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci*, 2002, 71, 1149-1160.

Digenis GA, Sandefer EP, Page RC, Doll WJ, Gold TB, Darwazeh NB. Bioequivalence study of stressed and nonstressed hard gelatin capsules using amoxicillin as a drug marker and gamma scintigraphy to confirm time and GI location of in vivo capsule rupture. *Pharm. Res.*, 2000, 17, 572–582.

Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: The role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.*, 2012, 92(5), 622-630.

Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 71, 11–20.

Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, i sur. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71, 11-20.

Dresser GK, Kim RB, Bailey DG. Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 77, 170–177.

Drug interactions. *The Medical Letter*, 1999, 41, 61-62.

Duffy EM, Jorgensen WL. Prediction of properties from simulations: free energies of solvation in hexadecane, octanol, and water. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 2878–2888.

Dvorackova K, Franc A, Kejdusova M. Targeting of drugs into colon. *Chem. List.*, 2013, 107, 522–529.

Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, i sur. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65, 237-244.

Egashira K, Fukuda E, Onga T i sur. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation*, 2003, 75, 1057.

Egashira K, Ohtani H, Itoh S, i sur. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32, 828-833.

Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet.*, 2012, 27(2), 242-247.

Enright EF, Gahan CGM, Joyce SA, Griffin BT. The impact of the gut microbiota on drug metabolism and clinical outcome. *Yale J. Biol. Med*, 2016, 89, 375–382.

Enright EF, Joyce SA, Gahan CGM, Griffin BT. Impact of gut microbiota-mediated bile acid metabolism on the solubilization capacity of bile salt micelles and drug solubility. *Mol. Pharm.*, 2017, 14, 1251–1263.

European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *EFSA J.*, 2010, 8, 1459–1507.

European Medicines Agency (EMA), 2012. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guidelineinvestigation-druginteractions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guidelineinvestigation-druginteractions_en.pdf), pristupljeno 10.1.2021.

Evelyn Kim HJ, Silva FVM. Modeling the inactivation of *Neosartorya fischeri* ascospores in apple juice by high pressure, power ultrasound and thermal processing. *Food Control*, 2016a, 59, 530–537.

Evelyn, Silva FVM. High pressure processing pretreatment enhanced the thermosonication inactivation of *Alicyclobacillus acidoterrestris* spores in orange juice. *Food Control*, 2016b, 62, 365–372.

Fadda H, McConnell E, Short MB, Basit AW. Meal-induced acceleration of tablet transit through the human small intestine. *Pharm. Res.*, 2009, 26, 356–360.

Fairweather-Tait S, Hickson K, McGaw B, Reid M. Orange juice enhances aluminium absorption from antacid preparation. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48, 71-73.

Farkas D and Greenblatt DJ. Influence of fruit juices on drug disposition: Discrepancies between in vitro and clinical studies. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2008, 4(4), 381-393.

Farkas D, Oleson LE, Zhao Y, i sur. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47, 286-294.



Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108, 698–706.

Ferraris RP, Choe JY, Patel CR. Intestinal absorption of fructose. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38, 41-67.

Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration: clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, 1999, 36, 233–254.

Food and drug Administration (FDA), 2002. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf>., pristupljeno 5.1.2021.

Ford N, Sonnichsen D. Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions—a comment. *Pharmacotherapy*, 1998, 18, 890-891.

Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci*, 2000, 66, 663-673.

Freudenthaler S, Meineke I, Schreeb KH, Boakye E, Gundert-Remy U, Gleiter CH. Food, splanchnic blood flow, and bioavailability of drugs subject to first-pass metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 46, 541–546.

Frossard E, Bucher M, Machler F, Mozafar A, Hurrell R. Potential for increasing the content and bioavailability of Fe, Zn and Ca in plants for human nutrition. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000, 80, 861–879.

Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab. Dispos.*, 2006, 34, 577–582.

Fuhr U, Klittich K, Staib AH. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br J Clin Pharmacol.*, 1993, 35(4), 431-436.

Funai Y, Shirasaka Y, Ishihara M, Takemura M, Ichijo K, Kishimoto H, Inoue K. Effect of Osmolality on Apple Juice-Atenolol Interaction. *Drug Metabolism and Disposition*, 2019, 47 (4), 386-391.

Gabrić D, Barba FJ, Roohinejad S, Gharibzahedi SMT, Radojčin M, Putnik P, Bursać Kovačević D. Pulsed electric fields as an alternative to thermal processing for preservation of nutritive and physicochemical properties of beverages: A review. *Journal of Food Process Engineering.*, 2017, 41(1), 12638-12638.

Galetin A, Gertz M, Houston JB. Contribution of intestinal cytochrome p450-mediated metabolism to drug-drug inhibition and induction interactions. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2010, 25, 28–47.

Gallelli L, Gioffrè V, Vero G, Gallelli A, Roccia F, Naty S, i sur. Clarithromycin in the Treatment of Legionella pneumophila Pneumonia Associated with Multiorgan Failure in a Previously Healthy Patient. *Clin Drug Investig.*, 2005, 25, 485–490.

Gan HH, Soukoulis C, Fisk I. Atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry analysis linked with chemometrics for food classification—A case study: Geographical provenance and cultivar classification of monovarietal clarified apple juices. *Food Chem.*, 2014, 146, 149–156.

Garcia-Alonso M, De Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC. Evaluation of the antioxidant properties of fruits. *Food Chemistry*, 2004, 84, 13–18.

Garrido J, Borges F. Wine and grape polyphenols A chemical perspective. *Food Res. Int.*, 2013, 54(2), 1844-1858.

Ge F, Zeng F, Liu S, Guo N, Ye H, Song Y. In vitro synergistic interactions of oleanolic acid in combination with isoniazid, rifampicin or ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol.*, 2010, 59(5), 567-572.

Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, Laukens D, Devriese S, Smagghe G, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci. Rep.*, 2017, 7, 11450.

Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos. Int.*, 1993, 3, 13–16.

Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, i sur. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58, 288-298.

Gibson SA. Non-milk extrinsic sugars in the diets of pre-school children: association with intakes of micronutrients, energy, fat and NSP. *Br J Nutr.*, 1997, 78(3), 367–378.

Global Food Safety Initiative. Dostupno na: <https://mygfsi.com/wp-content/uploads/2019/09/Food-Fraud-GFSI-Technical-Document.pdf>, pristupljeno 10.1.2021.

Gomez-Lechon M, Rodeiro I, Donato M, Lahoz A, Garrido G, Delgado R. Interactions of polyphenols with the P450 system: Possible implications on human therapeutics. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 2008, 8(2), 97-106.

González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Espinel-Bermúdez MC, i sur. Effect of pomegranate juice on insulin secretion and sensitivity in patients with obesity. *Ann Nutr Metab.*, 2011, 58, 220–223.

Goodwin TW, Merce EI. Introduction to Plant Biochemistry. London, Pergamon Press Ltd., 1983.

Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, i sur. Changes in plasma lipid and antioxidant activity in rats as a result of naringin and red grapefruit supplementation. *J Agric Food Chem*, 2005, 53, 3223-3228.

Granado F, Olmedilla B, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Major fruit and vegetables contributors to the main serum carotenoids in Spanish diet. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1996, 50, 246–250.

Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, Lorenzo JM, Cruz AG, Putnik P. Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annual Review of Food Science and Technology*., 2020, 11(3), 1-26.

Granato D, Putnik P, Bursać Kovačević D, Santos JS, de Araújo Calado VM, Rocha RS, Cruz AG, Jarvis B, Rodionova OY, Pomerantsev A. Trends in chemometrics: food authentication, microbiology, and effects of processing. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2018, 17(2018), 663-677.

Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Perloff ES i sur. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, 79, 125-133.

Grenier J, Fradette C, Morelli G, i sur. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79, 255-262.

Grimm M, Koziolok M, Saleh M, Schneider F, Garbacz G, Kühn JP, Weitschies W. Gastric emptying and small bowel water content after administration of grapefruit juice compared to water and isocaloric solutions of glucose and fructose: a four-way crossover MRI pilot study in healthy subjects. *Mol. Pharm.*, 2018b, 15, 548–559.

Grummer-Strawn LM, Scanlon KS, Fein SB. Infant feeding and feeding transitions during the first year of life. *Pediatrics*., 2008, 122(2), 36–42.

Guasch-Ferre M, Hu FB. Are Fruit Juices Just as Unhealthy as Sugar-Sweetened Beverages? *JAMA Netw. Open*, 2019, 2, e193109.

Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. U: Cytochrome P450. 2nd ed. Ortiz de Montellano PR, urednik, New York, Plenum, 2000, 473-535.

Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, i sur. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28, 766-771.

Gurley B, Fifer E, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.*, 2012, 78, 1490–1514.

Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1609, 1–18.

Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2011, 7, 267–286.

Haskell-Ramsay CF, Stuart RC, Okello EJ, i sur. Cognitive and mood improvements following acute supplementation with purple grape juice in healthy young adults. *Eur J Nutr.*, 2017, 56, 2621–2631.

Hasnain H, Ali H, Zafar F, Akbar AS, Hameed K, Shareef H, Mallick N, Tariq A, Fatima R. Drug-drug interaction; facts and comparisons with national and international bentch marks; a threat more than a challenge for patient safety in clinical and economic scenario. *Professional Med J*, 2017, 24(3), 357-365.

He N, Edeki T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther*, 2004, 11, 206-212.

Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2009, 105(1), 58-63.

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 54, 349–356.

Heyman MB, Abrams SA. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics.*, 2017, 139(6), e2017096.

Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, i sur. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32, 581-583.

Hidaka M, Nagata M, Kawano Y, Sekiya H, Kai H, Yamasaki K, Okumura M, Arimori K. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity in vitro. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2014, 72, 406-411.

Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Setoguchi N, Arimori K. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.*, 2005, 33, 644-648.

Ho KKHY, Ferruzzi M, Wightman JL. Potential health benefits of (poly)phenols derived from fruit and 100% fruit juice. *Nutrition Reviews*, 2020, 78(2), 145–174.

Ho PC, Saville DJ, Coville PF, Wanwimolruk S. Content of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products. *Pharm Acta Helv.*, 2000, 74(4), 379.

Hollands WJ, Hart DJ, Dainty JR, i sur. Bioavailability of epicatechin and effects on nitric oxide metabolites of an apple flavanol-rich extract supplemented beverage compared to a whole apple puree: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Mol Nutr Food Res.*, 2013, 57, 1209–1217.

Hollman PC, Hertog MG, Katan MB. Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. *Biochem Soc Trans.*, 1996, 24(3), 785–789.

Honda Y, Ushigome F, Koyabu N, i sur. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *Br J Pharmacol*, 2004, 143, 856-864.

Howell AB, Reed JD, Krueger CG, i sur. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*, 2005, 66, 2281-2291.

Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr. Drug Metab.*, 2013, 14, 226–238.

Hui YH. Handbook of Fruits and Fruit Processing, Ames, Iowa, Blackwell Publishing, 2006.

Human Metabolome Database (HMDB). 2020. Canadian Institutes of Health Research. <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0002364>, pristupljeno 9.2.2021.

Ichijo K, Oda R, Ishihara M, Okada R, Moteki Y, Funai Y, Horiuchi T, Kishimoto H, Shirasaka Y, Inoue K. Osmolality of orally administered solutions influences luminal water volume and drug absorption in intestine. *J Pharm Sci*, 2017, 106, 2889-2894.

Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, Shirasaka Y, Tamai I, Tateishi T, Ohashi K. The effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet. Genomics*, 2011, 21, 84–93.

Ingels F, Beck B, Oth M, Augustijns P. Effect of simulated intestinal fluid on drug permeability estimation across Caco-2 monolayers. *Int. J. Pharm.*, 2004, 274, 221–232.

Institute of Medicine (IM). 1997. Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. In: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC.

Institute of Medicine (IM). Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. In: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. 1998, Washington, DC, National Academy Press.

Institute of Medicine (IM). Food and Nutrition Board. In: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). 2002, Washington, DC, National Academy Press.

Institute of Medicine (IM). Food and Nutrition Board. In: Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. 2004, Washington, DC, National Academy Press.

Institute of Medicine (IM). Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. 2005, Washington, DC, National Academy Press.

Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, Khan MI, Arsalan H, Javaid A, i sur. Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35, 455-462.

Israili ZH i Dayton PG. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab. Rev.*, 2001, 33, 161–235.

Jakobek L. Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chem.*, 2015, 175, 556–567.

Jandrić Z, Roberts D, Rathor MN, Abraham A, Islam M, Cannavan A. Assessment of fruit juice authenticity using UPLC-QToF MS: A metabolomics approach. *Food Chem.*, 2014, 148, 7–17.

Jandrić Z, Islam M, Singh DK, Cannavan A. Authentication of Indian citrus fruit/fruit juices by untargeted and targeted metabolomics. *Food Control*, 2017, 72, 181–188.



Jennings A, Macgregor A, Spector T, i sur. Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins 1, 2. *Am J Clin Nutr.*, 2017, 105, 626–634.

Jiao M, Nattha K, Sarunyoo S, Pharkphoom P and Wantana R. Physicochemical properties, in vitro release and skin permeation studies of a topical formulation of standardized pomegranate rind extract. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2015, 28(1), 29-36.

Johnson SA, Figueroa A, Navaei N, i sur. Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Acad Nutr Diet.*, 2015, 115, 369–377.

Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases; WHO Technical Report Series. 2013, Geneva, World Health Organization broj 916, str. 1–149.

Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M. Inhibitory effect of thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. *Phytother. Res.*, 2006, 20(1), 79-81.

Kafle A, Mohapatra SS, Sarma J, Reddy I. Food-drug interaction: A review. *The Pharma Innovation Journal*, 2018.

Kalaycıog Z, Erim FB. Total phenolic contents, antioxidant activities, and bioactive ingredients of juices from pomegranate cultivars worldwide. *Food Chem.*, 2017, 221, 496–507.

Kaneko K, Suzuki K, Iwadata-Iwata E, Kato I, Uchida K and Onoue M. Evaluation of food drug interaction of guava leaf tea. *Phytother. Res.*, 2013, 27(2), 299-305.

Karmakar S, Biswas S, Bera R, Mondal S, Kundu A, Ali MA, i sur. Beverage-induced enhanced bioavailability of carbamazepine and its consequent effect on antiepileptic activity and toxicity. *J Food Drug Anal*, 2015, 23, 327-334.

Kean RJ, Lamport DJ, Dodd GF, i sur. Chronic consumption of flavanone-rich orange juice is associated with cognitive benefits: an 8-wk, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.*, 2015, 101, 506–520.

Kelly K, O'Mahony B, Lindsay B, Jones T, Grattan TJ, Rostami-Hodjegan A, Stevens HN, Wilson CG 2003. Comparison of the rates of disintegration, gastric emptying, and drug absorption following administration of a new and a conventional paracetamol formulation, using gamma scintigraphy. *Pharm. Res.*, 2003, 20, 1668–1673.

Keppler D. Multidrug Resistance Proteins (MRPs, ABCs): Importance for Pathophysiology and Drug Therapy. Berlin, Springer, 2011, str. 299–323.

Khoo HE, Azlan A, Tang ST, i sur. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res.*, 2017, 61, 1–21.

Kim H i House LA. Linking consumer health perceptions to consumption of nonalcoholic beverages. *Agr Resource Econ Rev.*, 2014, 43(1), 1–16.

Kim KA, Park PW and Park JY. Short-term effect of quercetin on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein, in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2009, 65(6), 609-614.

Kimball D. Citrus processing: a complete guide. 2nd ed. Thermal processing of fruits. U: Processing Fruits: Science and Technology, Vol. I, Aspen, Springer, 1999, str. 25–65.

Kimura Y, Ito H, Ohnishi R, Hatano T. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Food Chem Toxicol.*, 2010, 48(1), 429-435.

Knolhoff AM, Croley TR. Non-targeted screening approaches for contaminants and adulterants in food using liquid chromatography hyphenated to high resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2016, 1428, 86–96.

Kobayashi D, Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. Involvement of human organic anion transporting polypeptide OATP-B (SLC21A9) in pH-dependent transport across intestinal apical membrane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306, 703–708.

Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, Stead A, Beelen AP, Lewis LD. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 1191–1196.

Koitaishi Y, Kumai T, Matsumoto N i sur. Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. *Life Sci.*, 2006, 78, 2852-2859.

Kokkou E, Siasos G, Georgiopoulos G, i sur. The impact of dietary flavonoid supplementation on smoking-induced inflammatory process and fibrinolytic impairment. *Atherosclerosis.*, 2016, 251, 266–272.

König KG, Navia JM. Nutritional role of sugars in oral health. *Am J Clin Nutr.*, 1995, 62(1), 275–283.

Konishi T, Satsu H, Hatsugai Y, Aizawa K, Inakuma T, Nagata S, Sakuda SH, Nagasawa H, Shimizu M. A bitter melon extract inhibits the P-glycoprotein activity in intestinal Caco-2 cells: monoglyceride as an active compound. *Biofactors*, 2004a, 22, 71–74.

Kostelac D, Putnik P, Markov K, Frece J, Bursać Kovačević D. Effects of electrotechnologies on enzymes in foods and food model systems. *Current opinion in food science.*, 2020, 31, 47-56.

Koven W, Schulte P. The effect of fasting and refeeding on mRNA expression of PepT1 and gastrointestinal hormones regulating digestion and food intake in zebrafish (*Danio rerio*). *Fish Physiol. Biochem.*, 2012, 38, 1565–1575.

Koziolak M, Schneider F, Grimm M, Modeß C, Seekamp A, Roustom T, Siegmund W, Weitschies W. Intra-gastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies. *J. Control. Release*, 2015b, 220, 71–78.

Koziolak M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, Hoad CL, Jedamzik P, Madla CM, Maliepaard M, Marciani L, Maruca A, Parrott N, Pávek P, Porter CJH, Reppas C, van Riet-Nales D, Rubbens J, Statelova M, Trevaskis NL, Valentová K, Vertzoni M, Vitali Čepo D, Corsetti M. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 134, 31-59.

Koziolak M, Grimm M, Schneider F, Jedamzik P, Sager M, Kühn JP, Siegmund W, Weitschies W. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: uncharted waters and new frontiers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, 101, 75–88.

Krahenbuhl MA, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*, 2007, 30, 379–407.

Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, i sur. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem.*, 2012, 60, 5736–5742.

Lambert JD, Sang S, Lu AYH, Yang CS. Metabolism of dietary polyphenols and possible interactions with drugs. *Curr. Drug Metab.*, 2007, 8, 499–507.

Lee SH, Kim HY, Back SY, Han HK. Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: recent advances and future perspectives. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2018, 14, 43–57.

Lee-Kwan SH, Moore LV, Blanck HM, Harris DM, Galuska D. Disparities in State-Specific Adult Fruit and Vegetable Consumption—United States, 2015. *MMWR*, 2017, 66, 1241–1247.

Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, i sur. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology.*, 2018, 90, 1979–1988.

Liebler DC. Protein damage by reactive electrophiles: targets and consequences. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, 21, 117–128.

Liedholm H, Wahlin-Boll E, Melander A. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol.*, 1990, 38, 469-475.

Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic blocking agent celiprolol. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75, 184-190.

Lin JH. CYP induction-mediated drug interactions: in vitro assessment and clinical implications. *Pharm. Res.*, 2006, 23, 1089–1116.

Ling WH, Jones PJH. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits, and side effects. *Life Sciences*, 1995, 57, 195–206.

López-Pedrouso M, Bursać Kovačević D, Oliveira D, Putnik P, Moure A, Lorenzo JM, Domínguez H, Franco D. In vitro and In vivo Antioxidant Activity of Anthocyanins. U: Anthocyanins - antioxidant properties, sources and health benefits. Lorenzo JM, Barba FJ, Munekata P, urednici. New York, Nova Science Publishers, Inc., 2020, str. 169-204.

Lovrić T, Piližota V. Konzerviranje i prerada voća i povrća. Zagreb, Nakladni Zavod Globus, 1994.

Lovrić T. Procesi u prehrambenoj industriji. Zagreb, HINUS, 2003.

Lozano JE. Separation and clarification. U: Encyclopedia of Food Science and Nutrition. Caballero B, Trugo L, Finglas P, urednici. London, AP Editorial, 2003, str. 5187–5196.

Lozano JE. Fruit manufacturing. Bahia Blanca, Plapiqui, 2006, str. 21-40.

Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*, 2004, 20, 632–644.

Luo J, Imai H, Ohyama T, Hashimoto S, Hasunuma T, Inoue Y, i sur. The Pharmacokinetic exposure to fexofenadine is volume-dependently reduced in healthy subjects following oral administration with apple juice. *Clin Transl Sci*, 2016, 9, 201-206.

Makynen K, Jitsaardkul S, Tachasamran P, Sakai N, Puranachoti S, Nirojsinlapachai N, i sur. Cultivar variations in antioxidant and antihyperlipidemic properties of pomelo pulp (*Citrus grandis* [L.] osbeck) in thailand. *Food Chem.*, 2013, 139(1-4), 735-743.

Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, i sur. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69, 14-23.

Manach C, Scalbert A, Morand C, i sur. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.*, 2004, 79, 727–747.

Mandery K, Bujok K, Schmidt I, Keiser M, Siegmund W, Balk B, König J, Fromm MF, Glaeser H. Influence of the flavonoids apigenin, kaempferol and quercetin on the function of organic anion transporting polypeptides 1A2 and 2B1. *Biochem. Pharmacol.*, 2010, 80(11), 1746-1753.

Mandery K, Balk B, Bujok K, Schmidt I, Fromm MF, Glaeser H. Inhibition of hepatic uptake transporters by flavonoids. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2012, 46, 79-85.

Mantia G, Provenzano G. Rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico. *Acta Medica Mediterr.*, 2008, 24, 23–27.

Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise review: clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*, 2007, 12, 927–941.

Markowitz JS. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*, 2003, 290, 1500.

Mertens-Talcott SU, Zadezensky I, de Castro WV, i sur. Grapefruit-drug interactions: can interactions with drugs be avoided? *J Clin Pharmacol*, 2006, 46, 1390-1416.

Mihalev K, Dinkova R, Shikov V, Mollov P. Classification of fruit juices. U: Fruit Juices, Edition 1st. Rajauria G, Tiwari B, urednici, Academic Press, 2018, str. 33-44.

Miniscalco A, Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Eriksson UG. Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1992, 261(3), 1195-1199.

Misra NN, Koubaa M, Roohinejad S, Juliano P, Alpas H, Inácio RS, Saraiva JA, Barba FJ. Landmarks in the historical development of twenty-first century food processing technologies. *Food Res Intl*, 2017, 97, 318–339.

Moazzen H, Alizadeh M. Effects of pomegranate juice on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a double-blinded, randomized crossover controlled trial. *Plant Foods Hum Nutr.*, 2017, 72, 126–133.

Momo K, Doki K, Hosono H, Homma M, Kohda Y. Drug interaction of tizanidine and fluvoxamine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 76, 509–510.

Montanari F, Ecker GF. Prediction of drug–ABC-transporter interaction—recent advances and future challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2015, 86, 17–26.

Moore JC, Spink J, Lipp M. Development and application of a database of food ingredient fraud and economically motivated adulteration from 1980 to 2010. *J. Food Sci.*, 2012, 77, 118–126.

Morand C, Dubray C, Milenkovic D, i sur. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Nutr.*, 2011, 93, 73–80.

Moser S, Lim J, Chegeni M, i sur. Concord and Niagara grape juice and their phenolics modify intestinal glucose transport in a coupled in vitro digestion/caco-2 human intestinal model. *Nutrients*, 2016, 8, 1–19.

Mougey EB, Feng H, Castro M, Irvin CG, Lima JJ. Absorption of montelukast is transporter mediated: a common variant of OATP2B1 is associated with reduced plasma concentrations and poor response. *Pharmacogenet. Genomics*, 2009, 19, 129–138.

Mougey EB, Lang JE, Wen X, Lima JJ. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51, 751-760.

Mouly S, Lloret-Linares C, Sellier PO, Sene D, Bergmann JF. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacol. Res.*, 2017, 118, 82–92.

Mouly SJ, Matheny C, Paine MF i sur. Variation in oral clearance of saquinavir is predicted by CYP3A5\*1 genotype but not by enterocyte content of cytochrome P450 3A5. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, 78, 605-618.

Murphy MM, Barrett EC, Bresnahan KA, i sur. 100% Fruit juice and measures of glucose control and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Nutr Sci*, 2017, 6, 1–15.



Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*, 2005, 71, 402–408.

Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, and Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109, 110-119.

Nakanishi T, Ross DD. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin. J. Cancer*, 2012, 31, 73–99.

Nakanishi T i Tamai I. Interaction of drug or food with drug transporters in intestine and liver. *Curr. Drug Metab.*, 2015, 16, 753–764.

Nässl AM, Rubio-Aliaga I, Sailer M, Daniel H. The intestinal peptide transporter pept1 is involved in food intake regulation in mice fed a high-protein diet. *PLoS One*, 2011, 6, e26407.

Navarro-Pascual-Ahuir M, Lerma-García MJ, Simó-Alfonso EF, Herrero-Martínez JM. Analysis of Aliphatic Organic Acids in Commercial Fruit Juices by Capillary Electrophoresis with Indirect UV Detection: Application to Differentiation of Fruit Juices. *Food Anal. Method*, 2017, 10, 3991–4002.

Neel AJ, Hilton MJ, Sigman MS, Toste FD. Exploiting non-covalent  $\pi$  interactions for catalyst design. *Nature*, 2017, 543, 637–646.

Neilson AP, Ferruzzi MG. Influence of formulation and processing on absorption and metabolism of flavan-3-ols from tea and cocoa. *Annu Rev Food Sci Technol.*, 2011, 2, 125–151.

Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowski LG, Amsden GW. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: A new twist on an old interaction. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42, 461–466.

Neurath AR, Strick N, Li YY, i sur. Punica granatum (Pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *BMC Infect Dis*, 2004, 4, 41.

Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL. Consumption of 100% fruit juice is associated with better nutrient intake and diet quality but not with weight status in children: NHANES 2007-2010. *Int J Child Health Nutr.*, 2015, 4, 112–121.

Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*, 2007, 8, 787–802.

Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, Ida M, Kimura N, Kimura M, Hasegawa A. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2004, 19(4), 280-289.

Nix DE, Adam RD, Auclair B, Krueger TS, Godo PG, Peloquin CA. Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. *Tuberculosis (Edinb)*, 2004, 84, 365-373.

Nozawa T. Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 308, 438–445.

Obermeier MT, White RE, Yang CS. Effects of bioflavonoids on hepatic p450 activities. *Xenobiotica*, 2009, 25, 575–584.

Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacids: An update. *Drugs*, 2011, 71, 1839–1864.

Okada N, Murakami A, Urushizaki S, i sur. Extracts of immature orange (*Aurantii Fructus Immaturus*) and citrus Unshiu peel (*citri unshiu pericarpium*) induce P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 expression via upregulation of pregnane X receptor. *Front Pharmacol.*, 2017, 8(53), 84.

Oliveira-Freitas VL, Costa TD, Manfro RC, Cruz LB and Schwartzmann G. Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability. *J. Ren. Nutr.*, 2010, 20(5), 309-313.

O'Neil CE, Nicklas TA, Zhanovec M, et al. Fruit juice consumption is associated with improved nutrient adequacy in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *Public Health Nutr.*, 2012, 15(10), 71–78.

O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect - a PEARL review. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2018.

Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 “pie”. *Drug Metab. Dispos.*, 2006, 34, 880–886.

Paine MF, Widmer WW, Hart HL et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice–felodipine interaction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 1097-1105.

Paine MF, Oberlies NH. Clinical relevance of the small intestine as an organ of drug elimination: drug–fruit juice interactions, University of North Carolina, School of Pharmacy, 2007.

Palafox-Carlos H, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. The role of dietary fiber in the bioaccessibility and bioavailability of fruit and vegetable antioxidants. *J Food Sci*, 2010, 76, 6–15.

Papai K, Budai M, Ludanyi K, Antal I, Klebovich I. In vitro food-drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(1), 37-42.

Park SI, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva Jr. H, Medina-Pestana JO. Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 21, 191–197.

Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham N. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther*, 1995, 68, 385-424.

Patel J, Buddha B, Dey S, i sur. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther*, 2004, 11, 262-277.

Peleg H, Naim M, Rouseff RL, i sur. Distribution of bound and free phenolic acids in oranges (*Citrus sinensis*) and grapefruits (*Citrus paradisi*). *J Sci Food Agric*, 1991, 57, 417–426.

Pentafragka C, Symillides M, McAllister M, Dressman J, Vertzoni M, Reppas C. The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to in vitro and in silico simulations: a PEARRL review. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2018.

Perestrelo R, Silva C, Silva P, Medina S, Câmara JS. Differentiation of Fresh and Processed Fruit Juices Using Volatile Composition. *Molecules*, 2019, 24, 974.

Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Bursać Kovačević D. Food–Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*, 2021, 10(1), 33.

Piedade R, Gil JP. The pharmacogenetics of antimalaria artemisinin combination therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7, 1185-1200.

Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM. Plant sterols: biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000, 80, 939–966.

Piironen V, Toivo J, Puupponen-Pimia R, Lampi A-M. Plant sterols in vegetables, fruits and berries. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2003, 83, 330–337.

Piver B, Berthou F, Dreano Y and Lucas D. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicol. Lett.*, 2001, 125(1-3), 83-91.

Pohl C, Will F, Dietrich H, Schrenk D. Cytochrome P450 1A1 expression and activity in Caco-2 cells: Modulation by apple juice extract and certain apple polyphenols. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54(26), 10262-10268.

Pravilnik o voćnim sokovima i njima sličnim proizvodima namijenjenim za konzumaciju, 2013., Zagreb, Narodne novine, broj 48 (NN/48/13).

Priyadarshini A, Priyadarshini A. Market Dimensions of the Fruit Juice Industry. U: *Fruit Juices*, Edition 1st. Rajauria G, Tiwari B, urednici. Academic Press, 2018, str. 15-32.

Prueksaritanont T, Ma B, Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by cyp3a, and not cyp2d6. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(1), 120-124.

Putnik P, Barba FJ, Lorenzo JM, Gabrić D, Shpigelman A, Cravotto G, Bursać Kovačević D. An integrated approach to mandarin processing: Food safety and nutritional quality, consumer preference, and nutrient bioaccessibility. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2017, 16, 1345–1358.

Putnik P, Granato D, Da Cruz AG, Ye Rodionova O, Pomerantsev A, Rocchetti G, Lucini L, Bursać Kovačević D. Trends in chemometrics and meat products. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019.

Putnik P, Kresoja Ž, Bosiljkov T, Režek Jambrak A, Barba FJ, Lorenzo JM, Roohinejad S, Granato D, Žuntar I, Bursać Kovačević D. Comparing the effects of thermal and non-thermal technologies on pomegranate juice quality: A review. *Food Chemistry*, 2019, 150-161.

Putnik P, Pavlić B, Šojić B, Zavadlav S, Žuntar I, Kao L, Kitonić D, Bursać Kovačević D. Innovative hurdle technologies for the preservation of functional fruit juices. *Foods*, 2020, 9(6), 699.

Rajauria G, Tiwari BK. Fruit Juices: An Overview. U: *Fruit Juices*, Edition 1st. Rajauria G, Tiwari BK, urednici, Academic Press, 2018, str. 3-13.

Ratain MJ, Cohen EE. The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 3397–3398.

Rayasilp K, Wonganan P, Pajaree Chariyavilaskul P, Prompila N, Sukkumtee V, Wittayalerpanya S, Effect of Pomelo Juice on the Pharmacokinetics of Simvastatin, CYP3A2 Activity and Mdr1a, Mdr1b and Slc21a5 Expressions in Rats. *Pharmaceutical Sciences*, 2019, 25(4), 303-310.

Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2004, 38, 1413-1419.

Rebello S, Zhao S, Hariry S, i sur. Intestinal OATP1A2 inhibition as a potential mechanism for the effect of grapefruit juice on aliskiren pharmacokinetics in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68, 697-708.

Rendic S, DiCarlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Rev*, 1997, 29, 413-580.

Rocchetti G, Senizza B, Putnik P, Bursać Kovačević D, Barba FJ, Trevisan M, Lucini L. Untargeted screening of the bound/free phenolic composition in tomato cultivars for industrial transformation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2019, 99, 6173–6181.

Rodeiro I, Donato MT, Jimenez N, Garrido G, Molina-Torres J, Menendez R, Castell JV and Gómez- Lechón MJ. Inhibition of human P450 enzymes by natural extracts used in traditional medicine. *Phytother. Res.*, 2009, 23(2), 279-282.

Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyez-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J. Food Sci.*, 2011, 112–124.

Ronis MJJ.. Effects of soy containing diet and isoflavones on cytochrome P450 enzyme expression and activity. *Drug Metab. Rev.*, 2016, 48, 331–341.

Rotches-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Estruch R, Escribano E and Urpi-Sarda M. Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. *Pharmacol. Res.*, 2012, 66(5), 375-382.

Roth M, Timmermann BN, Hagenbuch B. Interactions of green tea catechins with organic anion-transporting polypeptides. *Drug Metab. Dispos.*, 2011, 39, 920–926.

Ruxton CHS, Gardner EJ, Walker D. Can pure fruit and vegetable juices protect against cancer and cardiovascular disease too? A review of the evidence. *Int J Food Sci Nutr*, 2006, 57, 249–272.

Sahebkar A, Gurban C, Serban A, i sur. Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*, 2016, 23, 1095–1102.

Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, i sur. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Saf*, 2005, 28, 677-694.

Salwe KJ, Kalyansundaram D, Bahurupi Y. A Study on Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Elderly Patients Admitted in Department of Medicine of a Tertiary Care Hospital in Puducherry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(2), 6-10.

Sánchez-Moreno C, Plaza L, De Ancos B, Cano MP. Quantitative bioactive compounds assessment and their relative contribution to the antioxidant capacity of commercial orange juices. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2003c, 83, 430–439.

Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués M, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou M. Biogenic amines in plant-origin foods: Are they frequently underestimated in low-histamine diets? *Foods*, 2018, 7, 205.

Saruwatari A, Okamura S, Nakajima Y, Narukawa Y, Takeda T, Tamura H. Pomegranate juice inhibits sulfoconjugation in Caco-2 human colon carcinoma cells. *J. Med. Food*, 2008, 11(4), 623-628.

Saura-Calixto F. Dietary fibre complex in a sample rich in condensed tannins and uronic acid. *Food Chemistry*, 1987, 23, 95–106.

Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs*, 2002, 62, 1481–1502.

Schwarz UI, Johnston PE, Bailey DG, i sur. Impact of citrus soft drinks relative to grapefruit juice on ciclosporin disposition. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62, 485-491.

Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. *Drug Metabol Drug Interact*, 2010, 25, 17–24.

Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, i sur. Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem*, 2004, 52, 2512-2517.

Steidle J. How juice went from a health food to junk food, 2016, <http://feedingmykid.com/article/how-juice-went-from-a-health-food-to-junk-food/> pristupljeno 20.8.2020.

Senthilkumaran S, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P, Balamurugan N. Priapism, pomegranate juice, and sildenafil: Is there a connection? *Urol. Ann.*, 2012, 4, 108.

Sermaspassuk P, Chaiyakunapruk N, Lohitnavy M, Kitiyakara K. Assessing clinical evidence of drug interactions between citrus juices and cyclosporine. *Asian Biomed*, 2013, 7, 477–489.

Siess MH, Leclerc J, Canivenc-Lavier MC, i sur. Heterogenous effects of natural flavonoids on monooxygenase activities in human and rat liver microsomes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, 130, 73-78.



Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions—how scared should we be? *CMAJ*, 1999, 161, 1266-1267.

Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J. Pharm. Sci.*, 2013, 102, 3418–3426.

Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol. Ther.*, 2006, 112, 71-105.

Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm. Drug Dispos.*, 2013, 34, 45–78.

Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1989, 9, 397–402.

Siasos G, Tousoulis D, Kokkou E, et al. Favorable effects of Concord grape juice on endothelial function and arterial stiffness in healthy smokers. *Am J Hypertens*, 2014, 27, 38–45.

Sies H, Krinsky NI. Antioxidant vitamins and  $\beta$ -carotene in disease prevention. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1995, 62, 1299–1540.

Sluis AA, Dekker M, Skrede G and Jongen WM. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. Effect of existing production methods. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50(25), 7211-7219.

Słupski W, Trocha M, Rutkowska M. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between simvastatin and diazepam in rats. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5), 943-952.

Smith DE, Clémenton B, Hediger MA. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: physiological, pharmacological and pathological implications. *Mol. Asp. Med.*, 2013, 34, 323–326.

Soares FD, Pereira T, Maio Marques MO and Monteiro AR. Volatile and non-volatile chemical composition of the white guava fruit (*Psidium guajava*) at different stages of maturity. *Food Chem.*, 2007, 100(1), 15-21.

Spencer JP. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *Br J Nutr*, 2010, 104, 40–47.

Spencer JPE, Abd MM, Mohsen E, i sur. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr*, 2008, 99, 12–22.

Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug–drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2013, 289–303

St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient non-equivalence: Does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J. Renal Nutr.*, 2016, 26, 282–287.

Stander MA, Kuhn W, Hiten NF. Survey of South African fruit juices using a fast screening HILIC-MS method. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, 2013, 30, 1473–1484.

Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions*. London, Pharmaceutical Press, 2002.

Stote KS, Sweeney MI, Kean T, i sur. The effects of 100% wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) juice consumption on cardiometabolic biomarkers: a randomized, placebo-controlled, crossover trial in adults with increased risk for type 2 diabetes. *BMC Nutr*, 2017, 3, 1–11.

Stupans L, Tan HW, Kirlich A, i sur. Inhibition of CYP3A-mediated oxidation in human hepatic microsomes by the dietary derived complex phenol, gallic acid. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54, 269-275.

Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Br. Med. J.*, 2003, 327, 1454.

Šarić Mustapić D, Debeljak Ž, Maleš Ž, Bojić M. The inhibitory effect of flavonoid aglycones on the metabolic activity of CYP3A4 enzyme. *Molecules*, 2018, 23.

Štraus B, Dodig S. Voda i elektroliti: U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čepelak I, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 55 – 82.

Takanaga H, Ohnishi A, Yamada S, Matsuo H, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H and Sawada Y. Polymethoxylated flavones in orange juice are inhibitors of P-glycoprotein but not cytochrome P450 3A4. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 2000, 293(1), 230-236.

Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol. Ther.*, 2006, 109, 137–161.

Tamai I. Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012, 64, 508–514.

Taniguchi S. Treatment of psoriasis by cyclosporine and grapefruit juice. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132.

Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71, 718-726.

Taylor JS, Hamp JS, Johnston CS. Low intakes of vegetables and fruits, especially citrus fruits, lead to inadequate vitamin C intakes among adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 54, 573–578.

Thakur BR, Singh RK, Handa AK, Rao MA. Chemistry and uses of pectin — A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1997, 37(1), 47-73

Theile D, Hohmann N, Kiemel D, Gattuso G, Barreca D, Mikus G, Haefeli WE, Schwenger V, Weiss J. Clementine juice has the potential for drug interactions – in vitro comparison with grapefruit and mandarin juice. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017, 97, 247–256.

Tian R, Koyabu N, Takanaga H, i sur. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm Res*, 2002, 19, 802-809.

Torija-Isasa ME, Cámara-Hurtado MM. Hortalizas, verduras y frutas. U: Tratado de Nutrición. Hernández-Rodríguez M, Sastre-Gallego A Díaz de Santos, urednici, Madrid, 1999, str. 413–423.

Törrönen R, Sarkkinen E, Tapola N, i sur. Berries modify the postprandial plasma glucose response to sucrose in healthy subjects. *Br J Nutr.*, 2010, 103, 1094–1097.

Trautwein EA, Guus SM, Duchateau JE, Lin Y, Melnikov SM, Molhuizen HOF, Ntanios FY Proposed mechanisms of cholesterol-lowering action of plant sterols. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2003, 105, 171–185.

Trumbo PR, Yates AA, Schlicker-Renfro S, Suitor C. Dietary reference intakes: revised nutritional equivalents for folate, vitamin E and provitamin A carotenoids. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2003, 16, 379–382.

Tsai HH, Lin HW, Pickard SA, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pr.*, 2012, 66, 1056–1078.

Turfan Ö, Tükyılmaz M, Yemis O, i sur. Anthocyanin and colour changes during processing of pomegranate (*Punica granatum L.*, cv. Hicaznar) juice from sacs and whole fruit. *J Food Chem*, 2011, 129, 1644–1651.

Uesawa Y, Mohri K. Effects of cranberry juice on nifedipine pharmacokinetics in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2006, 58, 1067-1072.

USDA. 2004. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16-1.

U.S. Department of Health, Human Services, U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans.

Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, Augustijns P. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017, 96, 207–231.

Van den Berg H, Faulks R, Granado F, Hirschberg J, Olmedilla B, Sandmann G, Southon S, Stahl W. The potential for the improvement of carotenoid levels in foods and the likely systemic effects. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000, 80, 880–912.

Varum FJ, Hatton GB, Basit AW. Food, physiology and drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 2013, 457, 446–460.

Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet.*, 1990, 19(1), 44-66.

Vertzoni M, Markopoulos C, Symillides M, Goumas C, Imanidis G, Reppas C. Luminal lipid phases after administration of a triglyceride solution of danazol in the fed state and their contribution to the flux of danazol across Caco-2 cell monolayers. *Mol. Pharm.*, 2012, 9, 1189–1198.

García-Arias MT, García-Fernández MC. Frutas y Hortalizas en Nutrición y Dietética. León, Secretariado de publicaciones y medios audiovisuales, 2003, str. 353–366.

Virani A, Mailis A, Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy. *Pain*, 1997, 73, 3-13.

Voruganti S, Yamsani SK, Ravula SK, Gannu R, Yamsani MR. Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of nitrendipine in rats. *Phytother Res*, 2012, 26(8), 1240-1245.

Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence when levofloxacin and calcium-fortified orange juice are coadministered to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2003a, 43, 539-544.

Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence of gatifloxacin when coadministered with calcium-fortified orange juice in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2003b, 43, 92-96.

Watkins. Drug metabolism by cytochromes 450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol Clin North Am*, 1996, 21, 511-526.

Weaver CM. Potassium and health. *Adv. Nutr.*, 2013, 4, 368–377.

Wedick NM, Pan A, Cassidy A, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95, 925–933.

Weiss J, Gattuso G, Barreca D, Haefeli WE. Nobiletin, sinensetin, and tangeretin are the main perpetrators in clementines provoking food-drug interactions in vitro. *Food Chemistry*, 2020, 319, 126578.

Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic marker monitoring: high resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 74, 93–101.

Willems JL, Khamis MM, Mohammed Saeid W, Purves RW, Katselis G, Low NH, El-Aneed A. Analysis of a series of chlorogenic acid isomers using differential ion mobility and tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 2016, 933, 164–174.

Williamson G, Clifford MN. Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br J Nutr.*, 2010, 104, 48–66.

Wojcikowski J, Haduch A, Daniel WA. Effect of classic and atypical neuroleptics on cytochrome p450 3a (cyp3a) in rat liver. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(6), 1411-1418.

Xi B, Li S, Liu Z, i sur. Intake of fruit juice and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9, e93471.

Xiao DS, Zhi PZ, Zhong XW, Chong SC, Fattore C, Gatti G, i sur. Possible enhancement of the first-pass metabolism of phenacetin by ingestion of grape juice in Chinese subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48, 638-640.

Xu J, Go ML, Lim LY. Modulation of digoxin transport across Caco-2 cell monolayers by citrus fruit juices: lime, lemon, grapefruit, and pummelo. *Pharm Res*, 2003, 20, 169-176.

Yamasaki K, Chuang VTG, Maruyama T, Otagiri M. Albumin–drug interaction and its clinical implication. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1830, 5435–5443.

Yeo C, Shon J, Liu K, i sur. The effects of pomegranate juice on pharmacokinetics of simvastatin in healthy korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79, 23.

Yoon HW, Giraldo EA, Wijdicks EF. Valproic acid and warfarin: an underrecognized drug interaction. *Neurocrit Care.*, 2011, 15(1), 182-185.

Yuk HG, Sampedro F, Fan X, Geveke DJ. Nonthermal Processing of Orange Juice Using a Pilot-Plant Scale Supercritical Carbon Dioxide System with a Gas-Liquid Metal Contactor. *J. Food Process. Preserv.*, 2014, 38, 630–638.

Zahra D, Margherita F, Marzieh T, Farnoosh A, Ali H, Motahreh SH, Gea OC and Elham KS. Antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic extract of pomegranate peels, juice and seeds. *Food Chem. Toxicol.*, 2018, 114, 108-111.

van Zanden JJ, van der Woude H, Vaessen J, Usta M, Wortelboer HM, Cnubben NHP, Rietjens IMCM. The effect of quercetin phase II metabolism on its MRP1 and MRP2 inhibiting potential. *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 345–351.

Zhang X, Ahuja JKC, Burton-Freeman BM. Characterization of the nutrient profile of processed red raspberries for use in nutrition labeling and promoting healthy food choices. *Nutr Healthy Aging*, 2019, 5(3), 225-236.

Zhang Z, Hamilton SM, Stewart C, i sur. Inhibition of liver microsomal cytochrome P450 activity and metabolism of the tobacco-specific nitrosamine NNK by capsaicin and ellagic acid. *Anticancer Res*, 1993, 13, 2341-2346.

Zhong Y, Wang Y, Guo J, Chu H, Gao Y, Pang L. Blueberry improves the therapeutic effect of etanercept on patients with juvenile idiopathic arthritis: phase III study. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 237, 183-191.

Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's Wort. *J. Psychopharmacol.*, 2004, 18, 262–276.

Zhu M, Nix DE, Adam RD, Childs JM, Peloquin CA. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(8), 891-897.

Zwart V, Rijkom JE, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68, 187–193.

Žuntar I, Krivohlavek A, Kosić-Vukšić J, Granato D, Bursać Kovačević D, Putnik P. Pharmacological and toxicological health risk of food (herbal) supplements adulterated with erectile dysfunction medications. *Curr. Opin. Food Sci.*, 2018, 24, 9–15.



## 7. SAŽETAK

Interakcija je međudjelovanje koje nastaje kada se sfere aktivnosti nekih supstancija preklapaju, na način da će djelovanje jedne supstancije utjecati na ponašanje druge. Farmakokinetička interakcija najčešći je tip interakcije kod istodobne primjene određenih sokova i lijekova, a nastaje kada jedna ili više supstancija iz soka mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam i/ili ekskreciju lijeka. Glavnu skupinu enzima zaslužnih za metabolizam ksenobiotika čine enzimi iz porodice citokrom P450 (CYP), a u klinički značajnim interakcijama najčešće sudjeluju CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Ako dođe do inhibicije citokroma, povećat će se koncentracija lijeka supstrata. Ako se radi o prolijeku, njegov smanjeni metabolizam smanjit će stvaranje aktivne molekule i farmakološko djelovanje. Osim CYP enzima, u interakcijama lijekova i sokova često sudjeluju i transporteri poput P-glikoproteina (P-gp) i organskog anionskog transportnog peptida (OATP).

Voćni sok je najčešće konzumiran proizvod od voća zahvaljujući svojim nutritivnim i biološkim karakteristikama koje mogu zadovoljiti potrebe organizma te pružiti odgovarajuće pozitivne učinke po zdravlje. Voćni sokovi se prema fizikalnim svojstvima i tehnološkim procesima dobivanja mogu podijeliti u bistre, mutne i kašaste. Proizvodnja bistrih sokova temelji se na procesima koji pomažu uklanjanje netopljivih čestica koje uzrokuju mutnoću. Kod proizvodnje mutnih i kašastih sokova cilj je smanjiti taloženje netopljivih čestica te postići stabilizaciju i homogenost.

Biološki aktivni spojevi (BAS) prirodni su nenutritivni sastojci hrane s pozitivnim učincima na ljudsko zdravlje. Flavonoidi su najrasprostranjenija skupina biljnih polifenola, a u voću su najzastupljeniji flavoni, flavonoli, flavanoli, flavanoni, antocijani i izoflavoni.

U ovom radu obrađene su interakcije lijekova s voćnim sokovima od: grejpa, naranče, seviljske naranče, mandarine, klementine, pomela, limuna, limete, jabuke, brusnice, šipka, ananasa, borovnice, grožđa, banane, šljive, suhe šljive, manga, guave i avokada. Od lijekova u interakcije sa sokovima najčešće stupaju supstrati CYP3A4 (najzastupljenijeg enzima u metabolizmu ksenobiotika), npr. blokatori kalcijevih kanala, sildenafil, ciklosporin, statini, karbamazepin itd., a neki od polifenola inhibitora CYP3A4 iz voća su: bergamotin i 6', 7'-dihidroksibergamotin iz grejpa, seviljske naranče i pomela; flavonoli, antocijani i fenolne kiseline iz brusnica; naringin i naringenin iz pomela; kvercetin, kemferol i galna kiselina iz šipka te resveratrol iz grožđa.

## SUMMARY

Interaction occurs when spheres of activity of multiple substances overlap in a way that the effect of one substance will influence the behaviour of another. In most cases of interactions between drugs and fruit juices the interaction is of pharmacokinetic nature, meaning that one or more substance from the juice modifies the absorption, distribution, metabolism and/or excretion of the drug. The cytochrome P450 (CYP) group of enzymes is responsible for the metabolism of most xenobiotics, and the ones most involved in drug interactions are CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. When cytochrome inhibition occurs, the concentration of the drug substrate rises. On the contrary, if the substrate is a prodrug, the concentration of its active metabolite and therapeutic effect will reduce. Besides the CYP enzymes, transporters such as P-glycoprotein (P-gp) and organic anion transporter peptide (OATP) often participate in drug-fruit juice interactions.

Fruit juice is the most popular fruit product thanks to its nutritious and health-promoting properties. Considering its physical properties and manufacturing processes, fruit juices can be divided into clear, cloudy and puree. The manufacture of clear juice is based on processes that help remove insoluble particles that disenable juice transparency. The goal of cloudy and puree juice production is to prevent sedimentation of insoluble particles and achieve stability and homogeneity.

Biologically active substances are naturally present and non-nutritional food ingredients that have a beneficial effect on one's health. Flavonoids are the most widespread group of plant polyphenols, the most common in fruits being flavones, flavonols, flavanones, flavanols, anthocyanins and isoflavones.

The fruit juices responsible for interacting with drugs covered in this thesis were made from: grapefruit, orange, Seville orange, tangerine, clementine, pomelo, lemon, lime, apple, cranberry, pomegranate, pineapple, blueberry, grape, banana, plum, prune, mango, guava and avocado. Drugs that are most frequently involved in interactions with juices are substrates of CYP3A4 (the most common xenobiotic metabolising enzyme), namely calcium channel blockers, sildenafil, cyclosporine, statins, carbamazepine etc., and most notable fruit juice polyphenols that inhibit CYP3A4 are: bergamottin and 6', 7'-dihydroxybergamottin from grapefruit, Seville orange and pomelo; flavonols, anthocyanins and phenolic acids from cranberry; naringin and naringenin from pomelo; quercetin, kaempferol and gallic acid from pomegranate and finally resveratrol from grape.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu

Diplomski rad

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Studij: Farmacija

Samostalni kolegij Toksikologija

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

## INTERAKCIJE LIJEKOVA I VOĆNIH SOKOVA

**Borna Jambrošić**

### SAŽETAK

Interakcija je međudjelovanje koje nastaje kada se sfere aktivnosti nekih supstancija preklapaju, na način da će djelovanje jedne supstancije utjecati na ponašanje druge. Farmakokinetička interakcija najčešći je tip interakcije kod istodobne primjene određenih sokova i lijekova, a nastaje kada jedna ili više supstancija iz soka mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam i/ili ekskreciju lijeka. Glavnu skupinu enzima zaslužnih za metabolizam ksenobiotika čine enzimi iz porodice citokrom P450 (CYP), a u klinički značajnim interakcijama najčešće sudjeluju CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Ako dođe do inhibicije citokroma, povećat će se koncentracija lijeka supstrata. Ako se radi o prolijeku, njegov smanjeni metabolizam smanjit će stvaranje aktivne molekule i farmakološko djelovanje. Osim CYP enzima, u interakcijama lijekova i sokova često sudjeluju i transporteri poput P-glikoproteina (P-gp) i organskog anionskog transportnog peptida (OATP). Voćni sok je najčešće konzumiran proizvod od voća zahvaljujući svojim nutritivnim i biološkim karakteristikama koje mogu zadovoljiti potrebe organizma te pružiti odgovarajuće pozitivne učinke po zdravlje. Voćni sokovi se prema fizikalnim svojstvima i tehnološkim procesima dobivanja mogu podijeliti u bistro, mutne i kašaste. Proizvodnja bistrih sokova temelji se na procesima koji pomažu uklanjanje netopljivih čestica koje uzrokuju mutnoću. Kod proizvodnje mutnih i kašastih sokova cilj je smanjiti taloženje netopljivih čestica te postići stabilizaciju i homogenost. Biološki aktivni spojevi (BAS) prirodni su nenutritivni sastojci hrane s pozitivnim učincima na ljudsko zdravlje. Flavonoidi su najrasprostranjenija skupina biljnih polifenola, a u voću su najzastupljeniji flavoni, flavonoli, flavanoli, flavanoni, antocijani i izoflavoni. U ovom radu obrađene su interakcije lijekova s voćnim sokovima od: grejpa, naranče, seviljske naranče, mandarine, klementine, pomela, limuna, limete, jabuke, brusnice, šipka, ananasa, borovnice, grožđa, banane, šljive, suhe šljive, manga, guave i avokada. Od lijekova u interakcije sa sokovima najčešće stupaju supstrati CYP3A4 (najzastupljenijeg enzima u metabolizmu ksenobiotika), npr. blokatori kalcijevih kanala, sildenafil, ciklosporin, statini, karbamazepin itd., a neki od polifenola inhibitora CYP3A4 iz voća su: bergamotin i 6', 7'-dihidroksibergamotin iz grejpa, seviljske naranče i pomela; flavonoli, antocijani i fenolne kiseline iz brusnica; naringin i naringenin iz pomela; kvercetin, kemferol i galna kiselina iz šipka te resveratrol iz grožđa.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 93 stranice, 4 grafička prikaza, 5 tablica i 389 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: lijek, voćni sok, interakcija, CYP, P-gp, OATP, polifenoli, resveratrol, bergamotin, 6', 7'-dihidroksibergamotin, naringin, naringenin, kvercetin, kemferol, galna kiselina

Mentorice: **Dr. sc. Irena Žuntar, spec. toksikolog**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Danijela Bursać Kovačević**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Irena Žuntar, spec. toksikolog**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Danijela Bursać Kovačević**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta.

**Dr. sc. Roberta Petlevski**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: ožujak 2021.

## **Basic documentation card**

University of Zagreb

Diploma thesis

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Study: Pharmacy

Independent course Toxicology

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

## **INTERACTIONS BETWEEN DRUGS AND FRUIT JUICES**

**Borna Jambrošić**

### **SUMMARY**

Interaction occurs when spheres of activity of multiple substances overlap in a way that the effect of one substance will influence the behaviour of another. In most cases of interactions between drugs and fruit juices the interaction is of pharmacokinetic nature, meaning that one or more substance from the juice modifies the absorption, distribution, metabolism and/or excretion of the drug. The cytochrome P450 (CYP) group of enzymes is responsible for the metabolism of most xenobiotics, and the ones most involved in drug interactions are CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. When cytochrome inhibition occurs, the concentration of the drug substrate rises. On the contrary, if the substrate is a prodrug, the concentration of its active metabolite and therapeutic effect will reduce. Besides the CYP enzymes, transporters such as P-glycoprotein (P-gp) and organic anion transporter peptide (OATP) often participate in drug-fruit juice interactions. Fruit juice is the most popular fruit product thanks to its nutritious and health-promoting properties. Considering its physical properties and manufacturing processes, fruit juices can be divided into clear, cloudy and puree. The manufacture of clear juice is based on processes that help remove insoluble particles that disenable juice transparency. The goal of cloudy and puree juice production is to prevent sedimentation of insoluble particles and achieve stability and homogeneity. Biologically active substances are naturally present and non-nutritional food ingredients that have a beneficial effect on one's health. Flavonoids are the most widespread group of plant polyphenols, the most common in fruits being flavones, flavonols, flavanones, flavanols, anthocyanins and isoflavones. The fruit juices responsible for interacting with drugs covered in this thesis were made from: grapefruit, orange, Seville orange, tangerine, clementine, pomelo, lemon, lime, apple, cranberry, pomegranate, pineapple, blueberry, grape, banana, plum, prune, mango, guava and avocado. Drugs that are most frequently involved in interactions with juices are substrates of CYP3A4 (the most common xenobiotic metabolising enzyme), namely calcium channel blockers, sildenafil, cyclosporine, statins, carbamazepine etc., and most notable fruit juice polyphenols that inhibit CYP3A4 are: bergamottin and 6', 7'-dihydroxybergamottin from grapefruit, Seville orange and pomelo; flavonols, anthocyanins and phenolic acids from cranberry; naringin and naringenin from pomelo; quercetin, kaempferol and gallic acid from pomegranate and finally resveratrol from grape.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 93 pages, 4 figures, 5 tables and 389 references. Original is in Croatian language.

**Keywords:** drug, fruit juice, interaction, CYP, P-gp, OATP, polyphenols, resveratrol, bergamottin, 6', 7'-dihydroxybergamottin, naringin, naringenin, quercetin, kaempferol, gallic acid

**Mentors:** **Irena Žuntar, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Danijela Bursać Kovačević, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Food technology and Biotechnology

**Reviewers:** **Irena Žuntar, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Danijela Bursać Kovačević, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Food technology and Biotechnology

**Roberta Petlevski, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2021.