Sustavni pregled interakcija dodataka prehrani i lijekova u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda temeljen na dokazima

Vlah, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:600919

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Lara Vlah

Sustavni pregled interakcija dodataka prehrani i lijekova u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda temeljen na dokazima

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom dr. sc. Kristine Radić, mag.pharm.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr.sc. Kristini Radić, mag.pharm., na pruženoj pomoći i stručnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojim roditeljima, dečku i prijateljima, na svakoj riječi ohrabrenja i podršci tijekom cijelog studija. Hvala im na pruženoj ljubavi i što su uvijek vjerovali u mene.

SADRŽAJ

1. UVOD....1
   1.1. Kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrtnosti....1
   1.2. Infarkt miokarda i ateroskleroza....1
   1.3. Patofiziologija....3
      1.3.1. Genetika....7
   1.4. Lijekovi u sekundarnoj prevenciji....8
      1.4.1 β-blokatori....8
      1.4.2 Acetilsalicilna kiselina – antiagregacijska terapija....8
      1.4.3 Statini....9
      1.4.4 ACE-inhibitori....10
      1.4.5 Kontrola čimbenika rizika....10
      1.4.6 Omega-3 masne kiseline i revaskularizacija....10
   1.5. Dodaci prehrani....11
   1.6. Interakcije....12
2. OBRAZLOŽENJE TEME....13
3. MATERIJALI I METODE....14
4. RASPRAVA....15
   4.1. Mehanizmi interakcija....17
   4.2. Aktivni ugljen....18
   4.3. Lucerna....18
   4.4. Ginseng....19
   4.5. Jabuka....20
   4.6. Arsen....20
   4.7. Cezij....21
   4.8. Efedra....21
   4.9. Baršunica....21
   4.10. Pivo....22
   4.11. Konoplja....23
   4.12. Kolej....24
   4.13. Crvena kadulja....24
   4.14. Kineska anđelika....26
   4.15. Post....26

4.16. Glukozamin....27
4.17. Goji....28
4.18. Grejp....28
4.19. Zeleni čaj....29
4.20. Rezerpina....31
4.21. N-acetil cistein....31
4.22. Piracetam....31
4.23. Obična dikica....32
4.24. Gospina trava....32
4.25. Slatka naranča....33
4.26. Tiramin....34
4.27. Vitamin K....34
4.28. Kora vrbe....35
4.29. Vino....35
4.30. Zimzelen....36
5. ZAKLJUČAK....38
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA....40
7. LITERATURA....43
8. SAŽETAK/THE SUMMARY....53
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD....55

1. UVOD

1.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI VODEĆI UZROK SMRTNOSTI

U današnjem globalnom kontekstu, pandemija kroničnih nezaraznih bolesti predstavlja ozbiljan izazov, a isto tako i u Hrvatskoj. Nažalost, među tim bolestima posebno se ističu kardiovaskularne bolesti, koje imaju značajan utjecaj na ukupnu smrtnost. Prema najnovijim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*) iz 2019. godine, kardiovaskularne bolesti bile su odgovorne za čak 32 % svih smrtnih slučajeva diljem svijeta. Od tog alarmantnog postotka, čak 85 % čini udio moždanog i srčanog udara (infarkta miokarda).

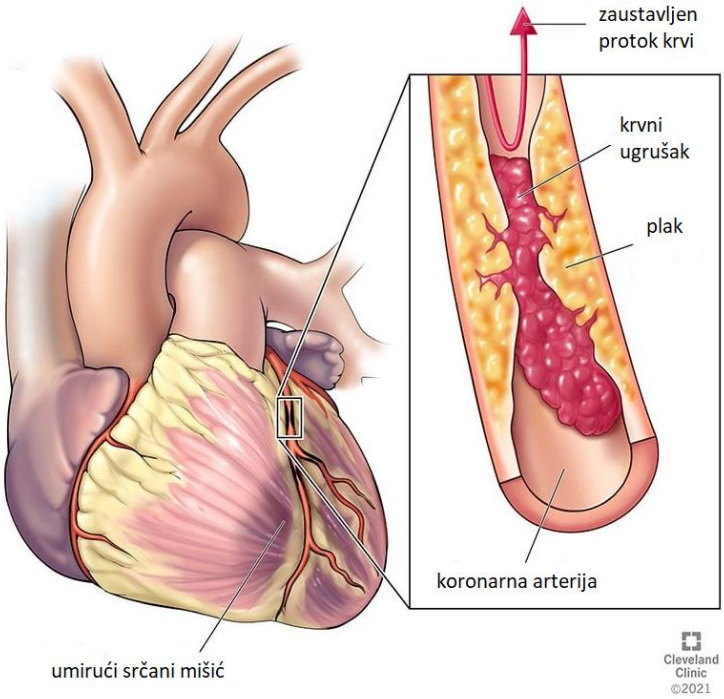
U Hrvatskoj, koja je svrstana u zemlje visokog kardiovaskularnog rizika, taj broj još je veći. U 2019. godini, čak 43 % ukupnog broja smrtnih slučajeva u zemlji bilo je posljedica kardiovaskularnih oboljenja. Vodeću poziciju među njima zauzima ishemijska bolest srca, koja uključuje infarkt miokarda. Zanimljivo je napomenuti da je akutni infarkt miokarda rangiran kao treća najčešća dijagnoza među smrtonosnim slučajevima kardiovaskularnih bolesti u 2019. godini. Također, primjećuje se nešto veća učestalost ovog stanja kod žena u kontinentalnim županijama u usporedbi s priobalnim područjima, prema istraživanju Kralja i Čukelj iz 2022. godine.

Važno je naglasiti da akutni infarkt miokarda nije samo značajan u smislu trenutnih smrtnih ishoda, već predstavlja i ključnu dijagnozu u hospitalizacijama povezanim s kardiovaskularnim bolestima. Nakon hitnog zbrinjavanja pacijenata, ti pojedinci često nastavljaju svoj život uz politerapiju s ciljem prevencije novih kardiovaskularnih događaja. Ovaj pristup, poznat kao sekundarna prevencija, postaje sveprisutan u postizanju dugoročnog zdravlja pacijenata.

1.2.INFARKT MIOKARDA I ATEROSKLEROZA

Infarkt miokarda ili srčani udar jedan je od vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj, a svrstava se u akutni koronarni sindrom odnosno ishemijske bolesti srca koje nastaju uslijed razvoja aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama – arterijama koje polaze u početnom dijelu aorte, okružuju srce i opskrbljuju ga hranjivim tvarima. Ateroskleroza je proces koji traje dugo, kreće već u adolescenciji i godinama se postupno lumen krvne žile sužava, dolazi do simptoma kao što je *angina pectoris* (bolovi u prsima pri fizičkom naporu zbog neadekvatne opskrbe srca krvlju odnosno potrebnim nutrijentima). Kada simptomi nastupe akutno i naglo govorimo o infarktu miokarda. Manifestira se rupturom aterosklerotskog plaka zbog npr.

mehaničkog stresa uzrokovanog skokom krvnog tlaka. Puknućem aterosklerotskog plaka, uz pomoć normalno prisutnih faktora zgrušavanja, koji nas štite od iskrvarenja, aktivira se sustav zgrušavanja krvi i dovodi do stvaranja ugruška. Ugrušak može u potpunosti začepiti arteriju, blokirajući time prijenos kisika i hranjivih tvari do daljnjih dijelova srca i pripadajući dio srčanog mišića do kojeg je tok blokiran odumire tj. dolazi do njegove nekroze što je zapravo infarkt miokarda (Collet i sur., 2021).



Slika 1. Blokirana koronarna arterija uzrokom infarkta miokarda (preuzeto i prilagođeno https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16818-heart-attack-myocardial-infarction).

Najvažnije kliničke manifestacije ateroskleroze jesu koronarna bolest srca (KBS) i cerebrovaskularna bolest. KBS se može manifestirati kao akutni koronarni sindrom koji obuhvaća nestabilnu anginu pektoris i akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom ili bez nje, kao stabilna angina pektoris ili pak ishemijska kardiomiopatija sa zatajivanjem srca. Također se manifestira kroz srčane aritmije i naglu srčanu smrt ili kao peta mogućnost – nijema ishemija.

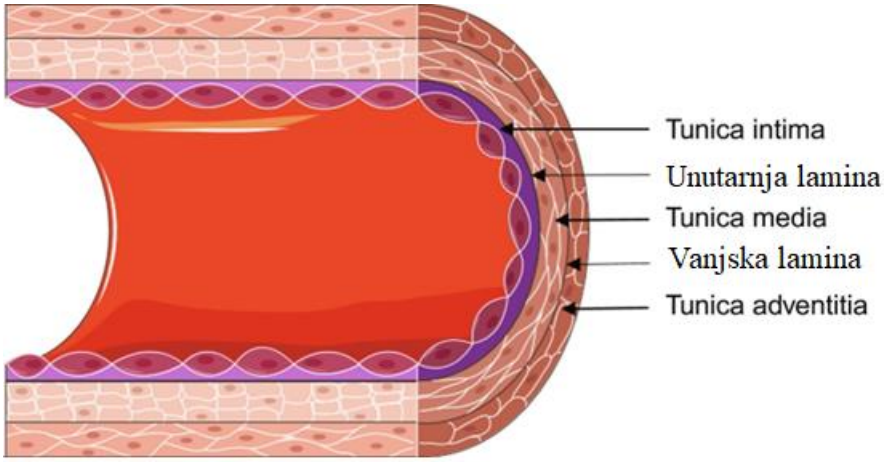
U slučaju prestanka rada srca odnosno aresta bolesnik gubi svijest i prestaje disati te je nužno krenuti s masažom srca i umjetnim disanjem do dolaska hitne pomoći s defibrilatorom. Osnovni simptom infarkta miokarda pak je bol u prsima, koja se širi prema ruci, vratu, leđima ili želucu u trajanju od cca dvadeset minuta. Također je prisutna zaduha, moguća je mučnina i povraćanje, hladno preznojavanje, palpitacije i tahikardije, slabost i omaglica. Bol prestaje otvaranjem začepljene krvne žile što je moguće da se dogodi spontano ili medicinskim

intervencijama – balonom ili aspiracijom (usisavanjem tromba) te postavljanjem stenta (Collet i sur., 2021). Nakon intervencije, neizmjerno su bitne i nefarmakološke mjere (prestanak pušenja, promjena prehrambenih navika – studija koja je pokazala prednosti mediteranske prehrane i niskomasne dijete upravo u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja, normalizacija tjelesne težine, tjelesna aktivnost, suzbijanje psihosocijalnog stresa i depresije). Koronarni bolesnici imaju vrlo visok rizik nepovoljnih koronarnih događaja i smrti. Taj rizik znatno se smanjuje sekundarnom prevencijom o kojoj će ovdje biti riječ. Ona uključuje farmakološko liječenje lijekovima poput ACE-inhibitora, β-blokatora, acetilsalicilne kiseline, statina kao temelj, ali i mnoge druge u slučaju kontraindikacija, nuspojava ili pak potreba za ostvarivanjem sinergističkih učinaka. Sekundarna prevencija koronarne bolesti srca može se sažeto izraziti akronimom BASIKOR (β-blokator, Acetilsalicilna kiselina, Statin, Inhibitor ACE, Kontrola čimbenika rizika, Omega-3 masne kliseline, Revaskularizacija) (Tomulić i Zaputović, 2011).

Kako bismo jasnije razumijeli samo liječenje bilo lijekovima ili dobrobiti drugih ksenobiotika, potrebno je pojasniti patofiziologiju same bolesti koju obilježava disfukcija endotela i ateroskleroza. Isto tako, sama patofiziologija bitna je zbog boljeg razumijevanja interakcija i nuspojava, ali i brojni genetski i ekološki čimbenici koji utječu na nju.

1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Ateroskleroza zahvaća velike i srednje arterije, a u poodmakloj fazi bolesti zahvaćene su sve tri ovojnice arterijske stijenke – *tunica intima, media* i *adventitia*. Uslijed kombinacije fibroze (stvaranje viška vezivnog tkiva), proliferacije stanica glatkih mišića i razvoja izvanstanične lipidne jezgre dolazi do zadebljanja *tunice intime* (unutarnje ovojnice). Nasuprot tome, *tunica media* biva stanjena zbog gubitka mase glatkih mišićnih stanica. *Tunicu adventitiu* pak zahvaća infliltracija limfocita, fibroza i povećana vaskularnost.



Slika 2. Anatomija zdrave arterije (preuzeto i prilagođeno iz Bethan A. Brown i sur., (2017) uz dozvolu izdavača).

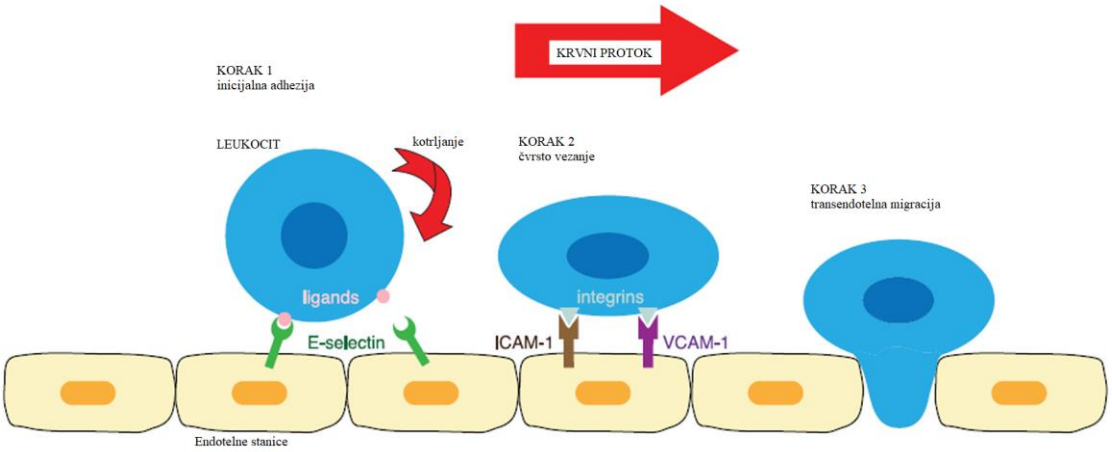
Zanimljivo je da plakovi u aterosklerotskom procesu pokazuju žarišno formiranje na mjestima relativno niskog smičnog naprezanja pri obrnutom protoku krvi, gdje se vrijeme zadržavanja čestica kao što su lipoproteini niske gustoće (LDL, engl. Low-density lipoprotein), a posebice monocita i trombocita produljuje. Općenito bi produljenje vremena zadržavanja stanica i čestica trebalo teoretski olakšati procese ovisne o vremenu kao što su stanično pričvršćivanje i endotelna lipoproteinska transcitoza.

Tablica 1. Ključne odrednice ranog razvoja lezija

Povoljno hemodinamsko okruženje – područja niskog smicanja i obrnutog protoka
Pojačan influks i nakupljanje lipoproteina u plazmi – posebice LDL-a
Povećan oksidativni stres u ***tunici intimi***
Oksidativne modifikacije lipoproteina intime
Dotok monocita u ***tunicu intimu***
Aktivacija monocita/makrofaga
Formiranje pjenastih stanica

Objašnjeno je povoljno hemodinamsko okruženje tj. njegova predispozicija za rani razvoj lezija. Slijedi pojačan influks – ulazak čestica lipoproteina niske gustoće (LDL-a) u subendotelni prostor gdje bivaju modificirani od strane radikala koje oslobađaju endotelne stanice, makrofagi i glatki mišići. Slobodni radikali kisika također stimuliraju glatke mišiće i

endotelne stanice na oslobađanje monocitnog kemotaktičkog proteina I, koji privlači monocite u endotel. Bitan je povećan dotok monocita u arterijsku *intimu*. Naprije se mora aktivirati endotel za samu adheziju monocita. Sama aktivacija endotela inducirana je nizom medijatora uključujući faktor nekroze tumora-α (TNF-α, engl. *Tumor necrosis factor-α*), interleukin 1β (IL-1β), trombin i vjerojatno oksidirani LDL (koji pri formiranju još više potiče taj proces). Bitna je i uloga HDL-a (engl. *High-density lipoprotein*) koji osim što doprema kolesterol iz perifernih tkiva, sadrži i antioksidativni protein paraoksonazu 1 koji degradira oksidirane fosfolipide. Monociti se, laički rečeno, kotrljaju duž krvnih žila, a kako bi se zaustavili i konačno prianjali na površinu endotelnih stanica potrebne su adhezijske molekule – VCAM-1 (engl. *Vascular cell adhesion molecule-1)* i ICAM-1 (engl. *Intercellular adhesion molecule-1*) odnosno vezanje na receptore na endotelu i na taj način zaustavljanje monocita. Usmjerena migracija monocita kroz arterijski endotel posredovana je kemoatraktantima, koji uključuju najvažniji monocitni kemotaktični protein-1 (MCP-1, engl. *Monocyte chemoattractant protein-1*), ali i oksidirani LDL, i moguće peptide kolagena i elastina i C5a (Colin i sur., 1994).

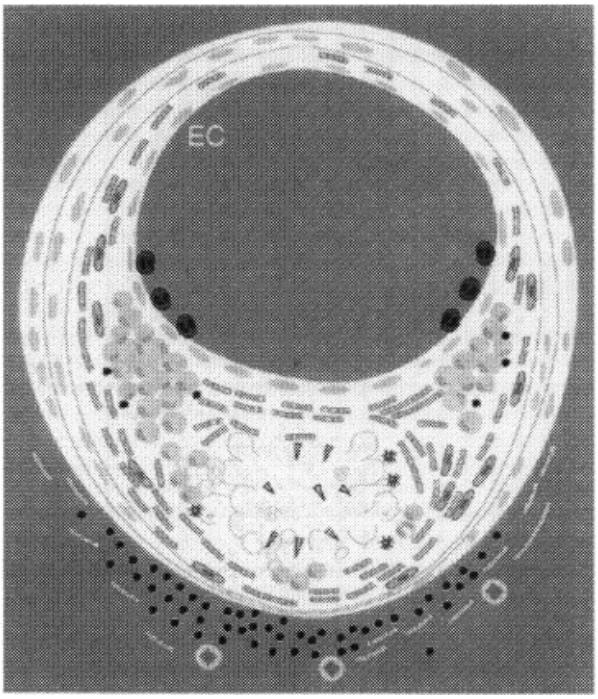


Slika 3. Vezanje leukocita (preuzeto i prilagođeno iz Zhong i sur., (2018) uz dozvolu izdavača).

Takav oksidativno modificirani LDL veže se na Scavenger receptor na površini makrofaga što uzrokuje gomilanje lipida. Makrofagi su važne stanice imunosnog sustava, a koje potječu od monocita, čija je uloga fagocitoza – proždiranje stranih čestica i stanica, enzimska razgradnja i uklanjanje iz organizma. Također, dolazi do povećanog oksidativnog stresa u *tunici intimi* uslijed disbalansa antioksidativnog sustava *intime* i stvaranja hidroksilnih radikala i superoksidnih aniona kisika. Oksidacijom LDL-a dolazi do već spomenutog prepoznavanja

Scavenger receptora na površini makrofaga, povećane ekspresije gena i sinteze MCP-1, interleukina 1β, faktora stimulacije monocitnih kolonija, ali i inaktivacije relaksirajućeg faktora deriviranog iz endotela (engl. *Endothelium-derived relaxing factor* - EDRF) – vazodilatatora formiranog kao odgovor na stres, a koji je povezan sa sustavom dušikovog oksida. Također dolazi do prokoagulantno-endotelne aktivacije, imunogenosti i citotoksičnosti. Pri njihovom suvišku, oksidiraju LDL, a modificirani lipoproteini važni su u stvaranju pjenastih stanica koje izobličuju površinu endotela. Pjesnaste pak su stanice sposobne za sekreciju različitih enzima koji pojačavaju progresiju plaka i prvotno formiranje masne pruge koja sazrijeva i u konačnici postaje fibrozni plak.

Već ranije spomenuti razvoj izvanstanične nekrotične lipidne jezgre u *tunici medii* potječe od nekroze pjenastih stanica posredstvom makrofaga. Sinteza kolagena i proliferacija glatkih mišićnih stanica dodatno doprinose progresiji lezije. Kod prijelazne lezije dolazi do migracije glatkih mišićnih stanica u *intimu* i proliferacije unutar nje što rezultira sve većom masom zadebljane *intime* kako lezija napreduje. Masu plaka značajno povećavaju sekretorni proizvodi glatkih mišićnih stanica – proteoglikani, kolagen i elastin. Za razliku od masne pruge, zreli fibrozni plak zahvaća sva tri sloja arterijske stijenke što je vidljivo na Slici 4.



Slika 4 Ustanovljena lezija. Lumen je sužen, tunica media istanjena, a limfociti prisutni ne samo u zadebljaloj intimi, već i u fibrotičnoj vaskularnoj *tunici adventitii*. Okupljanje monocita nastavlja se na rubovima plaka gdje su pjenaste stanice najistaknutije. Prisutne su glatke mišićne stanice i kolagen (prugasto na slici), a mogu se razaznati i kristali kolesterola (trokutići). Naslage kalcija (zvjezdice) vide se oko periferije lipidne jezgre i u kolagenskoj kapici – kalcifikacija (Colin i sur., 1994).

Mnogi aterosklerotični plakovi mogu biti klinički tihi, ne izazivajući probleme i razvoj ozbiljnih kliničkih događaja, međutim kod infarkta miokarda dolazi do njegove rupture.

1.3.1. GENETIKA

Temeljem epidemioloških studija, otkriveni su važni okolišni (Tablica 3), ali i genetski (Tablica 2) čimbenici rizika povezani s aterosklerozom, iako njihovu potpunu jasnoću ograničava etiološka složenost bolesti. Unatoč tome, napredak u istraživačkim alatima, uključujući genetski modificirane miševe rezultirao je jasnijim razumijevanjem molekularnih mehanizama koji povezuju promijenjeni metabolizam kolesterola i druge čimbenike rizika s razvojem aterosklerotskog plaka. Jasno je da ateroskleroza nije samo neizbježna degenerativna posljedica starenja, već kronično upalno stanje koje se može pretvoriti u akutni klinički događaj rupturom plaka i trombozom što dovodi do infarkta miokarda (Lusis, 2000).

Uz izuzetak spola i razine lipoproteina, svaki od genetskih faktora rizika uključuje više gena, a također je vidljiva interakcija između čimbenika rizika što povećava složenost same bolesti.

Tablica 2. Genetski čimbenici rizika povezani s aterosklerozom

Povećana razina LDL-a/VLDL-a (engl. *Very low-density lipoprotein*)	Potvrđeno epidemiološkim, kliničkim i studijama na životinjskim modelima.
Smanjena razina HDL-a	Potvrđeno epidemiološkim i studijama na životinjama.
Povećana razina lipoproteina	Potvrđeno epidemiološkim studijama, a rezultati studija na životinjama su kontradiktorni.
Povećan krvni tlak	Potvrđeno epidemiološkim i kliničkim studijama.
Povećana razina homocisteina	Potvrđeno epidemiološkim studijama.
Obiteljska povijest	S ostalim kontroliranim rizičnim čimbenicima, neovisan faktor.
Dijabetes i pretilost	Potvrđeno epidemiološkim i studijama na životinjama.
Povećana razina hemostatskih faktora	Neovisna povezanost s povećanom razinom fibrinogena, inhibitora aktivatora plazminogena 1 i reaktivnost trombocita.
Depresija	Promatrano u nekoliko studija.
Spol (muški)	Kronična srčana bolest dvostruko češća u muškaraca mlađih od 60 nego u žena.
Sistemska upala	Povećana razina upalnih molekula (npr. CRP, engl. *C-reactive protein*) povezana sa srčanom bolesti.
Metabolički sindrom	Inzulinska rezistencija jako povezana.

Tablica 3. Ekološki čimbenici rizika

Prehrana bogata mastima	Prehrana bogata mastima i kolesterolom povezana s razvojem ateroskleroze u životinja, potvrđeno i epidemiološkim studijama.
Pušenje	Potvrđeno epidemiološkim i kliničkim studijama.
Nizak antioksidativni status	U mastima topljivi antioksidansi štite od ateroskleroze u eksperimentalnih životinja.
Nedostatak tjelovježbe	Značajna neovisna povezanost.
Infektivni uzročnici	Potvrđeno epidemiološkim i animalnim studijama.

1.4. LIJEKOVI U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI

Slijede skupine lijekova najčešće korištenih u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Vidljivo je da je riječ o politerapiji, obzirom na samu patofiziološku kompleksnost bolesti i potrebe za reguliranjem brojnih parametara, od krvnog tlaka, lipida pa do zgrušavanja krvi.

1.4.1. β-BLOKATORI

Terapijski učinak ispoljavaju blokadom β1-adrenergičkih receptora s posljedičnim usporavanjem frekvencije srca, smanjenjem kontraktilnosti miokarda, inhibicijom lučenja renina, snižavanjem centralne i periferne simpatičke aktivnosti što ih čini optimalnim izborom u postinfarktnih pacijenata. Neželjeni učinci vezani su uz parcijalnu blokadu β2-adrenergičkih receptora što dovodi do bronhokonstrikcije, periferne vazokonstrikcije, inhibicije glikogenolize i lučenja inzulina, povećanja triglicerida i smanjenja razine HDL-a. Navedene nepovoljne metaboličke ishode moguće je izbjeći korištenjem kardioselektivnih predstavnika skupine (metoprolol, bisoprolol, nebivolol) ili neselektivnog karvedilola, koji zbog dodatne blokade α1-receptora ne djeluje nepovoljno na homeostazu glukoze i lipidni profil (Tomulić i Zaputović, 2011).

1.4.2. ACETILSALICILNA KISELINA – ANTIAGREAGACIJSKA TERAPIJA

Iako je drugo slovo u akronimu BASIKOR zauzela acetilsalicilna kiselina (ASK), u sekundarnoj prevenciji KBS-a neizostavni su neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (ASK) zbog blokade sinteze tromboksana A2, snažnog proagregacijskog i vazokonstriktornog medijatora, što se postiže dnevnom dozom ASK-e većom od 75 mg, ali i antagonistima

trombocitnih ADP (adenozin difosfat) receptora tj. P2Y12 inhibitora poput klopidogrela, tiklopidina, prasugrela. Ukratko – blokada ADP-receptora inhibira posljedično i agregaciju trombocita. P2Y12 inhibitori mogu biti zamjena za ASK-u u slučaju nuspojava ili kontraindikacija, i dodatno je u mnogim studijama dokazana njihova superiornost u pogledu djelotvornosti i sigurnosti u pacijenata sa KBS-om, ali zbog njihove znatno više cijene, ASK ostaje temelj antiagregacijskog liječenja u sekundarnoj prevenciji. Također je mogućnost dvojne antitrombocitne terapije ASK-om i P2Y12 inhibitorima u trajanju do jedne godine nakon bilo kojeg od ranije spomenutih oblika akutnog koronarnog sindroma. Oralna antikoagulantna terapija antagonistima vitamina K (varfarinom) nema dokazanog učinka u samoj sekundarnoj prevenciji KBS-a, te je opravdana samo u posebnim situacijama (npr. mehanički srčani zalisci ili atrijska fibrilacija). Varfarin blokira funkciju kompleksa vitamin K epoksid reduktaze (VKORC) u jetri, što dovodi do iscrpljivanja reduciranog oblika vitamina K koji služi kao kofaktor za gama karboksilaciju faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (faktora II (trombina), VII, IX i X). Nekarboksilirani navedeni faktori biološki su inaktivni čime se zaustavlja koagulacijska kaskada pa zbog toga varfarin svrstavamo u antikoagulanse.

1.4.3. STATINI

Brojne studije primarne i sekundarne prevencije utvrdile su linearnu povezanost između razine LDL-a i kardiovaskularnog rizika te povoljan terapijski učinak statina. Naime, oni snižavaju LDL za 18 – 55 % i trigliceride 7 – 30 %, a povećavaju HDL za 4 – 9 %. Važnost toga očituje se u provedenoj metaanalizi statinskih studija koja je pokazala da smanjenje LDL-a za 1 mmol/L smanjuje kardiovaskularni rizik za 20 %. U sekundarnoj prevenciji ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola jesu <4,5 mmol/L (poželjno i ispod 4), a LDL-a <2,5 mmol/L odnosno poželjno ispod 2. Pri navedenim vrijednostima zaustavlja se napredovanje ateroskleroze, uz moguću djelomičnu regresiju postojećih plakova. Proces ateroskleroze traje godinama, a statini stabiliziraju plak već nakon nekoliko tjedana, vjerojatno nelipidnim plejotropnim, protuupalnim učincima (povećano stvaranje NO, engl. *Nitric oxide* – vazodilatatora) uz općeniti mehanizam inhibicije HMG-CoA (hidroksimetilglutaril-koenzim A) reduktaze – enzima kojim nastaje mevalonat, a kasnije i sam kolesterol, obzirom da se on stvara endogeno, ali i unosi egzogeno što pokazuje važnost promjene prehrane odnosno smanjenja unosa kolesterola, kao i zasićenih i trans masti putem hrane. Ezetimib (inhibitor PCSK9, engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) jedini je lijek koji utječe na apsorpciju egzogenog kolesterola iz crijeva, a koristi se kao pomoć statinima. PCSK9 protein je koji posreduje razgradnju receptora za LDL, njegovom inhibicijom spriječena je razgradnja receptora,

omogućeno recikliranje i ulazak LDL-a u stanice i smanjenje njegove koncentracije u krvi. (Tomulić i Zaputović, 2011).

1.4.4. ACE-INHIBITORI

Lijekovi koji djeluju na RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronski) sustav – inhibiraju ACE (engl. *Angiotensin-converting enzyme*) koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II koji je snažni vazokonstriktor. Smanjuju periferni otpor bez promjena minutnog volumena i frekvencije srca, kao i bez refleksne aktivacije simpatikusa. Dovode do smanjenog tlačnog i volumnog opterećenja srca bez opasnosti od tahikardije. Prva su linija za liječenje hipertenzije u pacijenata s infarktom miokarda zbog jasno potvrđenog smanjenja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti koronarnih bolesnika. U slučaju njihovog nepodnošenja (kašalj kao česta nuspojava ili pak druge ozbiljnije), propisuju se sartani, ARB-ovi (engl. *Angiotensin receptor blocker*) koji djeluju na isti sustav, međutim ne inhibiraju enzim, već su antagonisti AT1 (angiotenzin 1) receptora za koji bi se vazokontriktor vezao i dovode do vazodilatacije (Herman i sur., 2023).

1.4.5. KONTROLA HIPERTENZIJE I OSTALIH ČIMBENIKA RIZIKA

Arterijska je hipertenzija vodeći čimbenik kardiovaskularnog rizika pa je neophodno u sekundarnoj prevenciji postići i održavati preporučene ciljne vrijednosti tlaka <130/80 mmHg. Potrebno je pacijente educirati o pravilnom i redovitom mjerenju krvnog tlaka. Posebno je važno kontrolirati i druge čimbenike rizika – poput dijabetesa i metaboličkog sindroma. (Tomulić i Zaputović, 2011).

1.4.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE I REVASKULARIZACIJA

Posljednja dva slova u akronimu BASIKOR otpadaju na ova dva pojma. Trenutne smjernice preporučuju 1 g dnevno etilnih estera omega-3 masnih kiselina u dugoročnoj postinfarktnoj profilaksi, ali u slučaju atrijske fibrilacije oni su kontraindicirani. Moguća je i revaskularizacija miokarda – perkutana koronarna intervencija ili kirurška revaskularizacija – o čemu odlučuju kardiolog i kardiokirurg (Tomulić i Zaputović, 2011).

1.5. DODACI PREHRANI

Na policama ljekarni, svakim danom sve je više dodataka prehrani, a još više pacijenata koji ih koriste bilo samoinicijativno ili na preporuku liječnika ili farmaceuta. To su koncentrirani izvori hranjivih tvari, najčešće vitamina i minerala, ali i biljnih ekstrakata, esencijalnih masnih kiselina, aminokiselina ili vlakana. Iako dolaze u različitim oblicima na tržište, baš poput lijekova, od kapsula i tableta, sirupa, čajeva i supozitorija, bitno je naglasiti pacijentima da njihova uloga nije liječenje. Namijenjeni su ispravljanju nedostataka u prehrani, održavanju odgovarajućeg unosa određenih hranjivih tvari ili potpori određenim fiziološkim funkcijama. Prema Općoj uredbi o hrani EU (EC) br. 178/2002, dodaci prehrani smatraju se prehrambenim proizvodima. Za njihovu sigurnost odgovorna je osoba odnosno tvrtka koja stavlja proizvod na tržište. Obzirom da nisu lijekovi, već prehrambeni proizvodi, ne prolaze testove učinkovitosti, sigurnosti i kvalitete kao lijekovi. Kontrole postoje, ali definitivno ne toliko stroge kao za lijekove. Brojni dodaci prehrani nisu standardizirani na određenu djelatnu tvar, što naravno dovodi u pitanje njihovu učinkovitost. Međutim, brojni dodaci prehrani mogu pokazati benefit pri određenim bolestima, najčešće u njihovoj prevenciji (https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements). Aktivni sastojci dodataka prehrani mogu stupiti u interakciju s lijekovima različitim mehanizmima i utjecati na samu terapiju. Naravno, bitna je količina dodataka prehrani, osobito kod sokova što će kasnije biti razmotreno, koja će dovesti do određene interakcije i moguće nuspojave lijeka ili pak smanjene učinkovitosti. U politerapiji kao što je sekundarna prevencija infarkta miokarda, rizik za interakciju još je veći, obzirom na broj lijekova i različite mehanizme djelovanja. Nerijetko kardiovaskularni bolesnici posežu za dodacima prehrani poput ribljeg ulja, multivitaminskih pripravaka, ekstrakta masline, vitamina D, koenzima Q10 i brojnih ekstrakata ili čajeva biljaka korištenih u narodnoj medicini. Osim za boljitak u pogledu kardiovaskularnog stanja, uzimaju i dodatke prehrani za druge tegobe poput nesanice, depresije, bolova u kostima i mišićima. Stoga je od iznimne važnosti detaljno prikupiti medikacijsku povijest od strane liječnika i ljekarnika kako bi identificirali potencijalne interakcije s dodacima prehrani jer često ih pacijenti ne navode zdravstvenim djelatnicima obzirom da nisu propisani na recept. Važno je da farmaceuti budu upoznati s mogućim interakcijama kako bi intervenirali ako je potrebno ili, naravno, ne preporučili određeni dodatak prehrani. Upravo su oni posljednji u lancu pružanja zdravstvene skrbi, najdostupniji pacijentima, i kao takvi dužni dati informaciju temeljenu na dokazima o dodacima prehrani i njihovoj terapiji odnosno bolesti.

1.6. INTERAKCIJE

Učinak lijeka na pacijenta može biti drugačiji od očekivanog zbog interakcija – bilo lijek – lijek interakcija pri uzimanju više lijekova u terapiji, lijek – hrana interakcija koje osim samih prehrambenih namirnica uključuju i dodatke prehrani, razne biljke i nutrijente ili pak lijek – bolest interakcija. Sve nabrojene interakcije mogu dovesti do smanjenja ili povećanja djelotvornosti, ali i sigurnosti određenog lijeka. Naravno, neke mogu povoljno djelovati na učinak lijeka, ali poseban oprez i interes izazivaju one s razvojem nuspojava tj. neželjenog događaja. Razlog može biti promjena u farmakokinetici ili farmakodinamici lijeka. Farmakodinamička interakcija može biti aditivna, sinergistička, potencirajuća ili antagonistička. Aditivan učinak dobiven istovremenim djelovanjem na istu metu i ono je kumulativno, dok kod sinergističkog učinka učinak na organizam je veći nego kumulativan. Kod potencirajućeg učinka jedna tvar ima određeni učinak, a druga uopće nema, ali u kombinaciji druga pojačava učinak prve, dok u antagonizmu tvari međusobno poništavaju učinak. Farmakokinetika obuhvaća procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (ADME). Na gastrointestinalnu apsorpciju lijekova može utjecati istodobna primjena drugih agenasa koji imaju veliku površinu na kojoj se lijek može apsorbirati, primjerice aktivni ugljen; vežu ili keliraju; mijenjaju želučani pH ili mijenjaju gastrointestinalni motilitet ili utječu na transportne proteine kao što je P-glikoprotein. Metabolizam i posljedično eliminacija povezani su u najvećoj mjeri sa CYP (engl. *Cytochromes 450*) enzimima – gdje mnogi ksenobiotici mogu biti induktori ili inhibitori određenog CYP enzima preko kojeg se lijek metabolizira i time ili povećavaju ili smanjuju njegovu djelotvornost odnosno koncentraciju u krvi. Većina klinički relevantnih interakcija hrane i lijekova uzrokovana je hranom izazvanim promjenama u bioraspoloživosti lijeka tj. udjela lijeka koji doseže sistemsku cirkulaciju. Najvažnije interakcije su one povezane s visokim rizikom od neuspjeha liječenja koji proizlazi iz značajno smanjene bioraspoloživosti nakon obroka, ali i indukcije ili inhibicije metabolizma lijeka, osobito kod pacijenata koji su brzi ili spori metabolizatori određenog CYP enzima što možemo saznati farmakogenetskim testiranjem. Kod sporih metabolizatora prijeti rizik od nuspojava obzirom na veću koncentraciju lijeka, dok je kod brzih metabolizatora rizik nedjelotvornosti zbog smanjene koncentracije koja ne dovodi do farmakološkog učinka lijeka (Bushra i sur., 2011).

OBRAZLOŽENJE TEME

Infarkt miokarda ozbiljno je kardiovaskularno oboljenje s visokom stopom učestalosti širom svijeta, a sekundarna terapija infarkta miokarda igra presudnu ulogu u sprječavanju ponovnih kardiovaskularnih komplikacija. Promjena životnog stila i korištenje dodataka prehrani postaje sve učestalije u općoj populaciji, a pogotovo kod pacijenata koji su preživjeli infarkt miokarda te oni često posežu za raznim suplementima u nadi poboljšanja općeg zdravstvenog stanja. Sekundarna terapija infarkta miokarda uključuje kompleksnu multiterapiju lijekovima koji mogu ulaziti u interakcije s brojnim dodacima prehrani kojih pacijenti često nisu svjesni. Interakcije između lijekova i dodataka prehrani posebno su relevantne u ljekarničkoj praksi jer farmaceuti igraju ključnu ulogu u prevenciji, prepoznavanju i upravljanju tim interakcijama. Upravo stoga je u okviru ovog diplomskog rada napravljen sustavan pregled interakcija dodataka prehrani i lijekova korištenih u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda temeljen na dokazima.

Ova tema ne samo da je relevantna zbog visoke učestalosti infarkta miokarda, već i jer adresira konkretne izazove u ljekarničkoj praksi vezane uz složenu terapiju koja uključuje i dodatke prehrani. Diplomski rad na ovoj temi pridonosi razvoju stručnosti ljekarnika u optimalnom upravljanju terapijom pacijenata nakon infarkta miokarda, što ima neposredan utjecaj na zdravlje i kvalitetu života pacijenata.

MATERIJALI I METODE

Za izradu ovoga diplomskog rada korištene su znanstvene publikacije objavljene u posljednjih desetak godina u časopisima zastupljenim u sljedećim bazama:

- PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- ScienceDirect (https://www.sciencedirect.com/)
- NatMed (https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/)

Pregled baza znanstvenih radova i podataka učinjen je u razdoblju od 15. 10. 2023. do 15. 12. 2023.

Selekcija publikacija učinjena je prema sljedećim ključnim riječima: „*atherosclerosis*“, „*heart attack“, „myocardial infarction“, „secondary prevention“, „food-drug interaction“, „β -blockers“, „aspirin“, „acetylsalicylic acid“, „statins“, „ACE-inhibitors“.*

4. RASPRAVA

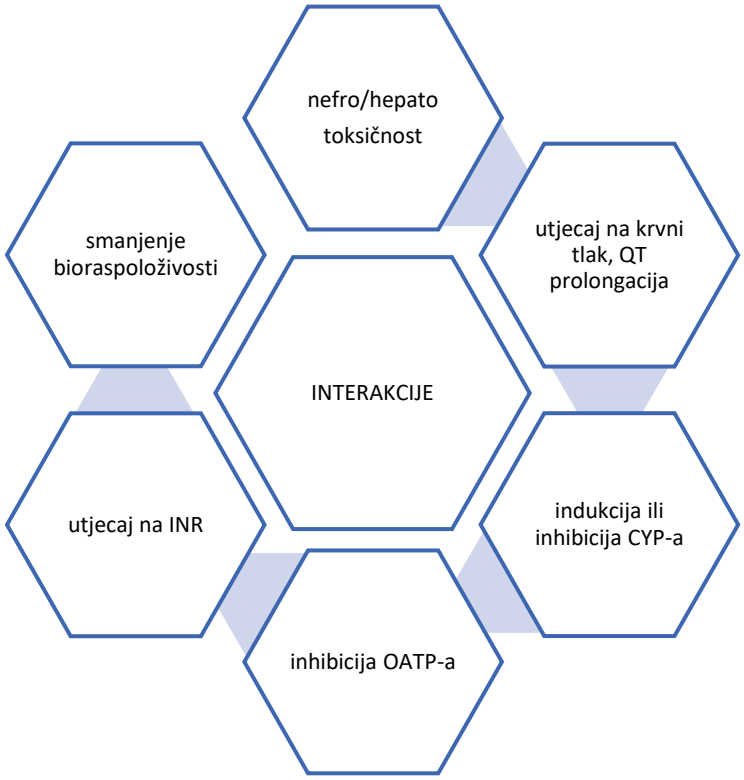
Uvodno su objašnjene interakcije općenito, kao i utjecaj na farmakodinamiku ili farmakokinetiku lijeka. U nastavku su navedene interakcije dodataka prehrani, njihovih aktivnih sastojaka, ali i raznih pića s lijekovima korištenim u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda. Rad je fokusiran na interakcije koje za posljedicu imaju promjenu učinkovitosti i/ili sigurnosti korištenih lijekova kojih bi farmaceuti trebali biti svjesni kako bi spriječili istovremenu primjenu dodataka prehrani i lijekova. Navedene interakcije mogu uzrokovati nuspojave raznim mehanizmima koji će također biti navedeni. Potom će se detaljno opisati upotreba pojedinog dodatka prehrani (najčešće tradicionalno), njegovi potencijalni benefiti generalno, ali s fokusom i na sekundarnu prevenciju infarkta miokarda odnosno kardiovaskularnih bolesti. I na kraju, naveden je mehanizam od interesa odnosno interakcija s lijekovima navedenim u Tablici 4.

Tablica 4. Skupine lijekova i interakcije u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda

SKUPINA	LIJEK	INTERAKCIJE
β-BLOKATORI	METOPROLOL	aktivni ugljen, reserpina, tiramin
	ATENOLOL	
	PROPRANOLOL	
	TIMOLOL	
SALICILATI	ACETILSALICILNA KISELINA	aktivni ugljen, pivo, crvena kadulja, dikica, kora vrbe
(+P2Y12 ANTAGONISTI)	KLOPIDROGEL	aktivni ugljen, crvena kadulja, grejp, gospina trava, kora vrbe
	PRASUGREL	
	TIKAGRELOR	
(+KUMARINI)	VARFARIN	aktivni ugljen, lucerna, ginseng, pivo, kanabis, crvena kadulja, kineska anđelika, post, glukozamin, goji bobice, grejp, gospina trava, vitamin K, kora vrbe, vino, zimzelen
STATINI	ATORVASTATIN	aktivni ugljen, sok jabuke, pivo, grejp, dikica, gospina trava, sok slatke naranče, vino, zeleni čaj
	ROSUVASTATIN	aktivni ugljen, pivo, grejp, dikica, vino
	SIMVASTATIN	aktivni ugljen, sok jabuke, pivo, grejp, dikica, gospina trava, slatka naranča, vino
	FLUVASTATIN	aktivni ugljen, sok jabuke, grejp, pivo, dikica, slatka naranča, vino
(+PCSK9 INHIBITOR)	EZETIMIB	aktivni ugljen
ACE-INHIBITORI	LIZINOPRIL	aktivni ugljen, dikica, tiramin
	RAMIPRIL	
	TRANDOLAPRIL	
	PERINDOPRIL	aktivni ugljen, dikica, tiramin, kolej, grejp, gospina trava
	MOEXIPRIL	aktivni ugljen, dikica, tiramin, arsen, cezij, sok grejpa, baršunica, efedra
(+ARB)	VALSARTAN	aktivni ugljen, tiramin

4.1. MEHANIZMI INTERAKCIJA

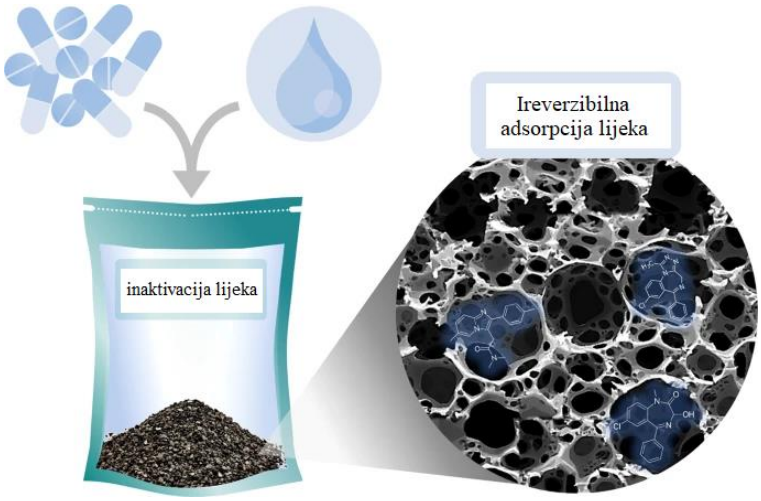
Neki od najčešćih mehanizama kojima dolazi do interakcija odnosno promjena u učinkovitosti i sigurnosti lijekova jesu sumirane na Slici 7. Primjerice aktivni ugljen adsorbira lijekove, obična dikica uz određene lijekove uzrokuje nefrotoksičnost, a pivo i vino odnosno alkohol hepatotoksičnost. Indukcija CYP3A4 zabilježena je kod koleja i gospine trave, a inhibicija kod grejpa. U konoplje, kadulje i gojia zamijećena je inhibicija CYP2C9. Osim učinka na citokrome, zabilježen je i učinak na P-gp (P-glikoprotein) i OATP (engl. *Organic anion-transporting polypeptide*). Sok jabuke, grejpa i slatke naranče, ekstrakt zelenog čaja inhibiraju OATP i time je smanjen učinak lijekova. Moguću QT prolongaciju (vrijeme od početka Q vala do kraja T vala koje uključuje ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju) pokazuju arsen, cezij, efedra, grejp i baršunica, dok je suprotan učinak na krvni tlak vidljiv kod tiramina koji ga povećava i kod rezerpine koja ga snižava. Različit učinak na INR (engl. *International normalized ratio*) pokazuju ginseng, kineska anđelika, glukozamin, post, zimzelen i goji, a pažnju treba obratiti i na sam vitamin K i lucernu zbog antagonizma varfarina.



Slika 7. Podjela interakcija prema mehanizmima.

4.1. AKTIVNI UGLJEN

Pravi se od treseta, ugljena, drva, kokosove ljuske ili nafte. Aktivira se povećanjem površine pomoću visoke temperature u prisutnosti pare ili ugljičnog dioksida, ili s aktivacijskim sredstvom kao što su fosforna kiselina i cinkov klorid. Koristi se pri trovanju, kolestazi, dijareji, nadutosti, snižavanju razine kolesterola, cijeljenju rane. Aktivni ugljen uzet oralno 25 – 100 g u odraslih nakon ingestije određenog lijeka smanjuje njegovu sistemsku izloženost odnosno prevenira apsorpciju lijeka (Gude AB i sur., 2010). Adsorbira mnoge lijekove zahvaljujući velikoj aktivnoj površini, one koji se nisu apsorbirali ili koji difundiraju ili se transportiraju iz cirkulacije u crijevo prekidajući tako enterohepatičku cirkulaciju lijekova. Povećava im klirens i skraćuje poluvrijeme eliminacije. Važnost vremena uzimanja, primjerice uzet unutar 1 h od akutnog trovanja smanjuje izloženost lijeku 38 – 52 %, unutar 2 – 4 h 21 – 35 %, a samo 14 % ako je uzet 6 h nakon ingestije (Skov K, i sur., 2021).



Slika 5. Djelovanje aktivnog ugljena (preuzeto i prilagođeno prema Bozorg i sur. (2020) uz dozvolu izdavača).

Reducira sistemsku izloženost mnogih lijekova, adsorbirajući ih zahvaljujući svojoj velikoj aktivnoj površini i time smanjuje njihovu apsorpciju i poluvrijeme eliminacije. Ova interakcija poželjna je kod predoziranja i otrovanja lijekovima, međutim u slučaju sekundarne terapije infarkta miokarda smanjuje se učinkovitost lijekova, tj. njihov učinak je minimaliziran. Takva interakcija zabilježena je kod gotovo svih lijekova navedenih u Tablici 4.

4.2. LUCERNA (*Medicago sativa, Fabaceae*)

Koristi se u dijabetesu, dispepsiji, hiperkolesterolemiji (nedovoljno ispitano), simptomima menopauze. Primjenjivi dio lucerne čitava je biljka, a sadrži vitamine A, C, E i K, fitoestrogen kumestrol, flavonoide, mangan. Postiže antimikrobni, hipoglikemijski učinak, kao i učinak na imunološki sustav, lipidni status i cijeljenje rana. Što se tiče hipoglikemijskog učinka, studija na miševima sa streptozocinom induciranim dijabetesom pokazala je značajno smanjenje koncentracije glukoze u plazmi (Swanston-Flatt SK i sur., 1990). Sadrži L-kanavanin,

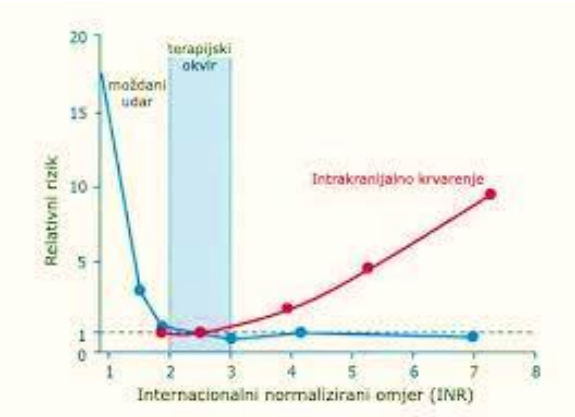
aminokiselinu povezanu s razvojem sindroma sličnog lupusu. Saponin iz biljke pri studiji na majmunima smanjio je kolesterolemiju bez promjene u HDL-u, odnosno intestinalnu apsorpciju čime se povećala ekskrecija kolesterola.

Lucerna sadrži veliku količinu vitamina K pa smanjuje aktivnost varfarina tj. njegovu antikoagulantnu aktivnost.

4.3. GINSENG (*Panax quinquefolius, Araliaceae*)

Tradicionalno korišten kao diuretik, stimulans za poboljšanje imunološkog sustava i kao adaptogen – pomoć pri psihičkom i fizičkom stresu. Moguć učinak pri infekcijama gornjeg dišnog sustava, anemiji, atletskim performansima, shizofreniji, poboljšanju kognitivnih funkcija, kardiovaskularnim i malignim bolestima (nedovoljno dokaza). Korišten je u dozi 200 – 400 mg 2x dnevno kroz 3 – 6 mj. Primjenjuje se korijen koji sadrži triterpenske saponine, ginsenozide. Laboratorijska istraživanja pokazala su da saponini koji se nalaze u stabljici i lišću američkog ginsenga mogu smanjiti oksidaciju lipoproteina niske gustoće (LDL-a). Vrući vodeni ekstrakt korijena američkog ginsenga smanjuje stezanje endotela potičući oslobađanje dušikovog oksida (Yuan CS i sur., 1999). Imunomodulatorno djelovanje očituje se kroz aktivaciju monocita, indukciju TNF-α, interferona gama, aktivnosti NK (engl. *Natural killer*) stanica i drugih faktora uključenih u stanično posredovanu imunost.

Američki ginseng smanjuje učinkovitost terapije varfarinom. Pri uzimanju 5 mg varfarina dnevno i ginsenga 1 g dva puta dnevno, smanjen je INR što može dovesti do moždanog udara (Janetzky i Morreale, 1997).



Slika 6. Terapijski okvir INR-a u terapiji varfarinom (preuzeto sa: http://www.atrialfibrillation.org.uk/)

4.4. JABUKA (*Malus domestica, Rosaceae*)

Koristi se u liječenju Alzheimerove bolesti, raka, dentalnog plaka, dijabetesa, dijareje, metaboličkog sindroma, jačanja mišića, pretilosti zbog antibakterijskog, antidijabetičkog, kardiovaskularnog, protuupalnog, atialergijskog učinka. U humanim istraživanjima, konzumacijom sušene jabuke smanjena je razina CRP-a što ukazuje na potencijal za sistemski protuupalni učinak. Povećan CRP povezan je i s aterosklerozom. Polifenoli pokazuju kardiovaskularni učinak zbog poboljšanja endotelne funkcije. Utjecaj na razinu kolesterola pak ovisi o obliku koji je konzumiran. Sok ili prah jabuke može povećati razinu kolesterola i triglicerida (Davidson MH i sur., 1998; Mahalko JR i sur., 1984), a ako je povećan udio vitamina C i polifenola ne utječe toliko na kolesterol, što bi dovelo do zaključka da rafiniranje utječe na učinak. Konzumacija suhe jabuke pokazala je smanjenje razine kolesterola u postmenopauzalnih žena vjerojatno zbog vlakana. Pektin smanjuje razinu kolesterola povećanjem viskoznosti crijeva pa se smanjuje reapsorpcija kolesterola u žuči i potiče veća proizvodnja žuči iz kolesterola. Ali opet, učinak ovisi o molekulskoj težini i stupnju esterifikacije samog pektina. Također sadrži ursolnu kiselinu, triterpen za koji je u animalnim studijama pokazano da povećava količinu smeđeg masnog tkiva, a što utječe na gubitak težine i poboljšavanje tolerancije glukoze (Kunkel SD i sur., 2012).

Sok jabuke može značajno smanjiti oralnu apsorpciju i krvnu razinu supstrata OATP-a zbog inhibicije OATP-a. Supstrati jesu primjerice atorvastatin i atenolol, a u kliničkim studijama pokazano je da istovremenom primjenom soka jabuke i atenolola, bioraspoloživost lijeka smanjuje se do 82 % (Jeon i sur., 2012). Taj učinak zabilježen je pri konzumaciji veće količine soka jabuke i traje samo kratko vrijeme, tako da je rješenje vremensko odvajanje konzumacije lijeka i soka jabuke barem 4 sata kako bi se izbjegla interakcija. Takvi lijekovi u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda jesu svi statini, osim rosuvastatina zbog drugačijeg metabolizma.

4.5. ARSEN

Element u tragovima, organski oblik netoksičan, a anorganski može imati toksičan učinak (maksimalna dopuštena razina u vodi za piće 10 mcg/L) (Ratnaike RN, 2003). Namirnice koje ga sadrže su perad, morski plodovi, žitarice, osobito riža, kruh, gljive, mliječni proizvodi i preko njih je unos cca 12 – 50 mcg. Koristi se u tradicionalnoj kineskoj medicini kao homeopatski pripravak u liječenju upalnih stanja. Efektivan u liječenju akutne promijelocitne leukemije i.v. kao arsenov trioksid gdje inducira apoptozu otpuštajući apoptoza-inducirajući faktor iz mitohondrija stanica. Pretpostavlja se i da ima ulogu u metabolizmu i obnovi

metionina, funkciji taurina i regulaciji genske ekspresije (www.nap.edu/books/0309072794/html/).

Uzrokuje prolongaciju QT intervala što može povećati rizik od ventrikularnih aritmija, osobito kod moeksiprila.

4.6. CEZIJ

Alkalni metal, oralna suplementacija naziva se i „visoka pH terapija“, a radioaktivni se koristi za terapiju određenih karcinoma. Može stimulirati otpuštanje kateholamina (Pinsky i Bose, 1984).

Oprez je potreban pri uzimanju s lijekovima koji prolongiraju QT interval zbog sinergističkog učinka i povećanog rizika ventrikularnih aritmija što je slučaj kod ACE-inhibitora moeksiprila.

4.7. EFEDRA (*Ephedra sinica, Ephedraceae*)

Još jedna u nizu biljaka tradicionalne kineske medicine, čije su stabljike i listovi bogati efedrinom. Tradicionalno se koristi za simptome alergije, artritis, astmu, bol u kostima, bronhitis, edem, glavobolju, nefritis te simptome obične prehlade i gripe. Moguća je efektivnost u poboljšanju gubitka na težini od 0,9 kg mjesečno kroz 6 mjeseci 15 – 40 mg efedrina (Shekelle PG i sur., 2003). Pojavljuje se u obliku suhog ekstrakta ili u praškastom obliku, pri čemu suhi ekstrakt sadrži više alkaloida po jedinici težine. Osim efedrina prisutni su i pseudoefedrin, fenilpropanolamin, norefedrin i tanini. I efedrin i pseudoefedrin su neselektivni agonisti alfa i beta receptora, mogu izravno i neizravno stimulirati simpatički živčani sustav, povećati sistolički i dijastolički krvni tlak, puls, kontraktilnost srca i uzrokovati perifernu vazokonstrikciju, bronhodilataciju i stimulaciju centralnog živčanog sustava (Haller CA i sur., 2002). Alkaloidi efedre povezuju se sa infarkom miokarda zbog vazokonstrikcije koronarnih arterija.

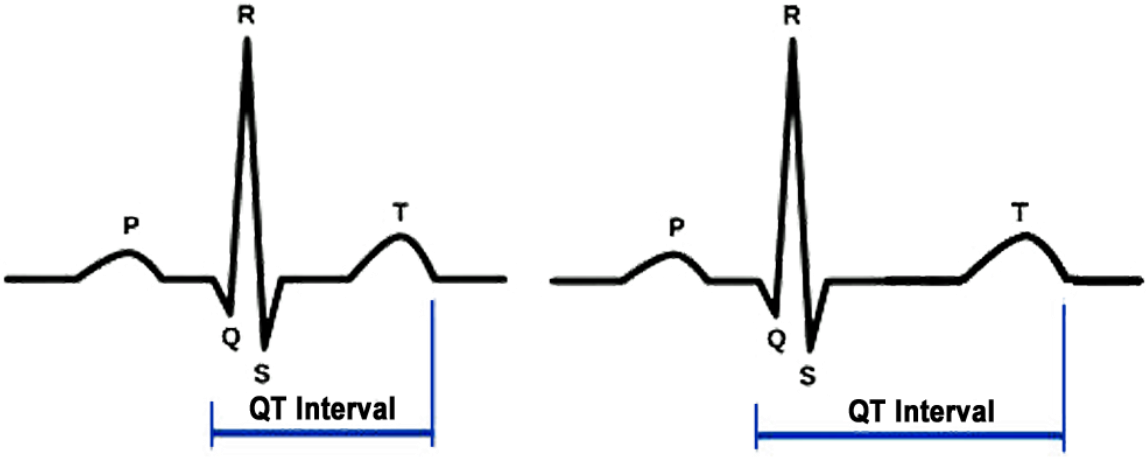
Potreban je oprez pri istodobnom uzimanju sa moeksiprilom zbog prolongacije QT intervala.

4.8. BARŠUNICA (*Sida cordifolia, Malvaceae*)

Diljem svijeta poznata kao invazivna vrsta, a tradicionalno korištena kao abortiv, analgetik, antidijabetik, antipiretik i kardioprotektiv. Sadrži efedrin koji je povezan sa srčanim i moždanim udarom, hipertenzijom. Zbog potencijala za ozbiljne događaje, baršunica je zabranjena za prodaju u SAD-u od travnja 2004. (Food and Drug Administration, HHS, 2004). Korišteni dijelovi su korijen, listovi i sjemenke koji sadrže alkaloide efedrin, pseudoefedrin,

fenetilamin, vazikinon, vazikin, vascinol, flavonoide, saponine, betain i kolin pri čemu listovi i stabljike sadrže više koncentracije efedrina. Animalna istraživanja pokazuju adaptogenu i antistresnu aktivnost (Sumanth i Mustafa, 2009). Zbog inhibicije ciklooksigenaze (COX) pokazuje analgetski učinak, kao i protuupalni učinak. Animalne studije s ekstraktom listova dokaz su hipotenzivnog učinka direktnom stimulacijom endotelnih vaskularnih muskarinskih receptora. Uzrokuje i bradikardiju, indirektnom muskarinskom aktivacijom (Medeiros i sur., 2006). Efedrin i pseudoefedrin su neselektivni agonisti alfa i beta receptora koji uzrokuju stimulaciju simpatičkog živčanog sustava, mogu povećati krvni tlak, puls, kontraktilnost srca i uzrokovati perifernu vazokonstrikciju, bronhodilataciju i stimulaciju centralnog živčanog sustava.

Arsenov trioksid može prolongirati QT interval, kao i cezij, efedra, baršunica i grejp. Uporaba njih, svakog zasebno, zajedno sa primjerice ACE-inhibitorom moexiprilom koji također produljuje QT interval na elektrokardiogramu, daje aditivan učinak. Time se povećava rizik ventrikularnih aritmija i smrti. Moexipril nije registriran na našem tržištu, međutim jedini je od ACE-inhibitora koji ima upravo ovu potencijalnu interakciju i nuspojavu.



Slika 8. Lijevo je prikazan normalan QT interval, a desno prolongirani.

4.9. PIVO

I alkoholni i bezalkoholni oblik sadrže ječam (slad), hmelj, vodu i kvasac. Kronično uzimanje alkohola (3 i više pića dnevno) povezano je s povećanim rizikom od atrijske fibrilacije, hipertenzije, moždanog udara, infarkta miokarda. Konzumacije bilo koje količine povećava rizik od hemoragijskog moždanog udara. S druge strane, studije u ljudi pokazale su da mala do

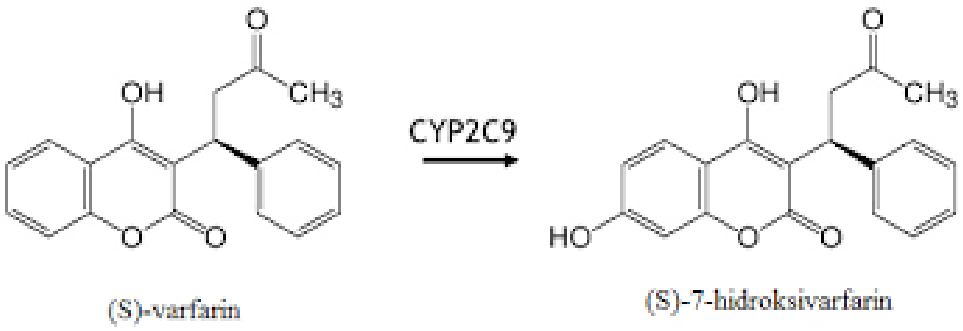
umjerena konzumacija alkohola smanjuje rizik razvoja koronarne srčane bolesti, ateroskleroze, infarkta miokarda, moždanog udara. No, mjera umjerene konzumacije nije posve definirana (Kiechl S i sur., 1998). Osim navedenog, sadrži i magnezij, natrij, vitamine B kompleksa, flavonoide (osobito crno pivo), ksantohumol, izoksantohumol zaslužni za antioksidativni i antikoagulantni učinak. Smanjuje agregaciju trombocita inhibirajući sintezu prostaglandina (Goldberg i sur., 2001). Polifenoli osobito iz crnog piva imaju protektivan učinak kod ateroskleroze. Primjećeno je povećanje plazmatskih antioksidansa (tokoferola i alfa tokoferola) u muškaraca s koronarnom srčanom bolesti nakon 30 dana umjerene konzumacije. Polifenoli (kojih je još više u crvenom vinu) imaju antioksidativna svojstva pa smanjuju oksidaciju LDL-a i time štite od srčanih bolesti (Klatsky AL i sur., 1997). Moguć mehanizam protektivnog učinka je povišenje HDL-a i prostaciklina, smanjenje razine fibrinogena i inhibicija agregacije trombocita što sprječava moždani udar (Sacco RL i sur., 1999).

Iako interakcija s ASK-om zahtjeva potreban oprez, simultano uzimanje alkohola i acetilsalicilne kiseline može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Pojedina klinička istraživanja sugeriraju da pivo može smanjiti bioraspoloživost i maksimalnu plazmatsku koncentraciju ASK-e. Kod varfarina, ovisno o učestalosti konzumacije alkohola, učinak može biti različit. Pri akutnoj intoksikaciji alkoholom, može smanjiti metabolizam i povećati učinak varfarina, dok pri kroničnoj konzumaciji, alkohol inducira metabolizam varfarina i smanjuje njegovu učinkovitost. Kod statina, hepatotoksičnih lijekova, istodobno uzimanje s alkoholom može povećati rizik od hepatotoksičnosti i povećati rizik od oštećenja jetre.

4.10. KONOPLJA (*Canabis sativa, Cannabaceae*)

Koriste se aktivni sastojci THC (tetrahidrokanabinol) i kanabidiol (CBD), te cvjetovi i listovi gdje je količina THC-a najveća. THC može ulaziti u interakcije s lipidima u staničnom zidu ili utjecati na sintezu prostaglandina (Gruenwald J i sur., 1998). Koristi se u liječenju multiple skleroze zbog redukcije spazma, neuropatske boli uzrokovane HIV-om, traumom, dijabetesom, kemoterapijom i ostalim stanjima. Ima potencijal izazivanja tahikardije i hipertenzije te povećanja rizika za infarkt miokarda (Cappelli i sur., 2008). Uglavnom sve svoje učinke postiže vežući se na kanabinoidne receptore. Akutna uporaba povećava brzinu otkucaja srca.

In vitro istraživanja pokazala su da THC i CBD inhibiraju CYP2C9 posredovanu 7-hidroksilaciju S-varfarina čime se on inaktivira, tako da povećavaju rizik od krvarenja.



Slika 9. Inaktivacija varfarina hidroksilacijom uz CYP2C9.

4.11. KOLEJ (*Coleus amboinicus, Lamiaceae*)

Koristi se korijen osobito u ajurvedskoj medicini i indijskoj kuhinji. Tradicionalna uporaba kao diuretika, „pročišćivača krvi“ i za snižavanje krvnog tlaka. Korišten je i kod astme, atopijskog dermatitisa, psorijaze, pretilosti, dismenoreje, tromboze, insomnije. Preliminarna klinička ispitivanja pokazala su da uzimanje kolejevog korijena 1 g 3x dnevno nakon obroka kroz 2 mjeseca skromno smanjuje krvni tlak (Jagtap i sur., 2011). Korijen sadrži forskolin, diterpen, glavni aktivni sastojak koji stimulira i aktivira adenilat ciklazu u srčanom mišiću i glatkim mišićima. Dolazi do povećane produkcije cAMP (engl. *Cyclic Adenosine monophosphate*) koja uzrokuje otvaranje kalcijevih kanala i povećanje unutarstanične koncentracije kalcija što dovodi do povećane kontraktilnosti srčanog mišića – tahikardije, ali relaksacije glatkih mišića – vazodilatacije i smanjenja krvnog tlaka (Lebedinsky i sur., 1992).

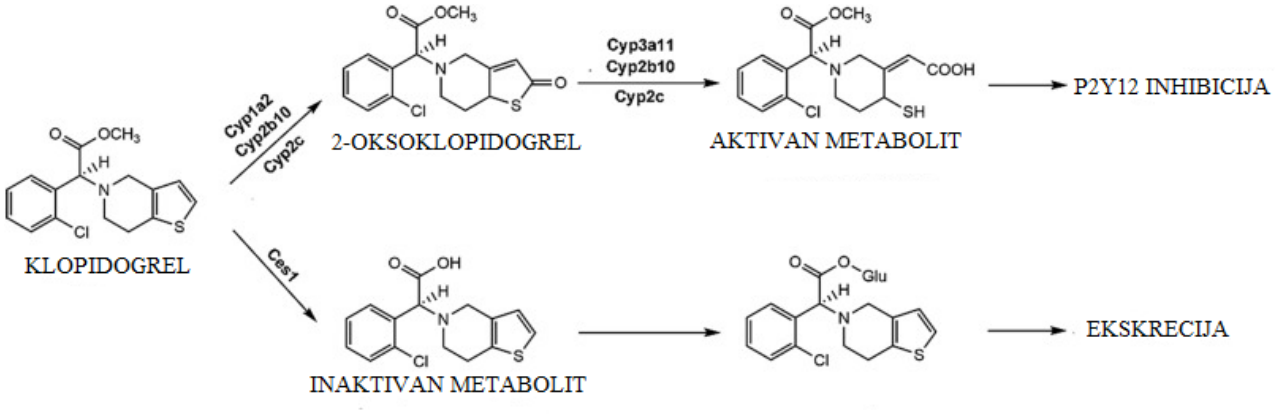
In vitro istraživanja pokazala su da kolej aktivira nuklearni receptor PXR (pregnanolski X receptor) što povećava ekspresiju CYP3A4. Samim time, teoretski bi kolej mogao inducirati CYP3A4 i smanjiti razinu lijekova koji se metaboliziraju tim enzimom, a primjer su Ca-blokatori, propranolol, valsartan i brojni drugi (Ding i Staudinger, 2005). Od ACE-inhibitora, perindopril može doći u kombinaciji s amlodipinom – blokatorom kalcijevih kanala koji može uzrokovati aditivni koronarni vazodilatatorni učinak, smanjenje krvnog tlaka i dovesti do hipotenzije. Takav učinak zabilježen je i kod samih ACE-inhibitora ili ARB-ova, međutim takva interakcija karakterizirana je kao interakcija kod koje je potreban oprez, a ne interakcija pri kojoj treba izbjegavati simultano korištenje kakav je slučaj s Ca-blokatorima.

4.12. CRVENA KADULJA (*Salvia bowleyana, Salvaceae*)

Koristi se korijen, osobito u kineskoj medicini, a često i u kombinaciji s ginsengom i borneolom, za liječenje kardiovaskularnih bolesti uključujući aterosklerozu, anginu, hiperlipidemiju, hipertenziju, infarkt miokarda, koronarnu srčanu bolest, kao i za dijabetes,

preeklamsiju itd. Preliminarna klinička ispitivanja dovela su do zaključka da uzimanje 1 mL i.v. u 2 – 4 mjesta kroz 30 dana, smanjuje ukupni kolesterol, LDL i trigliceride i povećava HDL. Međutim poboljšanje je zamijećeno u 90 % pacijenata koji su uz to koristili i terapiju za dislipidemiju, a u 44 % pacijenata koji su injektirali samo crvenu kadulju (Wang H., 1997). Glavni sastojci uključuju diterpenske kinone topive u mastima kriptotanshinon, tanshinon i dihidrotanshinon, fenolne kiseline, ružmarinsku kiselinu. Komercijalno dostupni proizvodi koji sadrže crvenu kadulju razlikuju se u razinama ovih spojeva, vjerojatno zbog uvjeta rasta i staništu, ili metodama ekstrakcije i prerade (Zhou X i sur., 2012). Djeluje na produkciju upalnih lipidnih medijatora te se smatra da djeluje na kardiovaskularne bolesti širenjem koronarnih arterija, hipotenzivne učinke ovisne o dozi, pozitivne inotropne učinke i negativne kronotropne učinke. Diterpeni miltiron, salvinon i derivati tanshinona imaju antikoagulantna svojstva. Uzrokuju vazodilataciju, inhibiraju agregaciju trombocita, smanjuju zgrušavanje, ometaju koagulaciju krvi i potiču fibrinolitičku aktivnost (Chan TY., 2001). Kombinacija crvene kadulje, borneola i ginsenga ima antitrombotička svojstva.

Uzimanje kadulje zajedno s antikoagulansima, antiagregacijskim lijekovima poput ASK-e, klopidogrela, tikagrelora i prasugrela ili varfarina, može povećati rizik od krvarenja zbog smanjene agregacije trombocita. Klopidogrel je antitrombotik koji je metaboliziran s CES1 (engl. *Carboxylesterase 1*) u svoj inaktivan metabolit, a učinak postiže aktivacijom iz prolijeka u aktivan metabolit i tada djeluje kao inhibitor P2Y12. Animalna istraživanja pokazuju da kadulja smanjuje aktivnost CES1 i dovodi do nuspojava klopidogrela – krvarenja. Također inhibira i aktivnost CYP1A2, CYP2C9, a inducira CYP3A4.



Slika 10. Metabolizam klopidogrela do inaktivnog metabolita uz CES1 ili do aktivnog uz CYP enzime.

4.13. KINESKA ANĐELIKA (*Angelica sinensis, Apiaceae*)

Popularna u kineskoj medicini, posebno u ženskim zdravstvenim problemima – poput menopauzalnih simptoma, dismenoreje, preuranjene ejakulacije, anemije, migrena, ali i koronarnoj bolesti srca, atopijskom dermatitisu i hipertenziji. Preliminarna klinička ispitivanja u pacijenata s KBS-om pokazala su da injektiranjem 20 mL dnevno intravenske otopine koja sadrži kinesku anđeliku, ginseng i kozlinac smanjuje učestalost anginalnih epizoda usporedno s placebom. Također je povećana mogućnost vježbanja i poboljšana lijeva ventrikularna funkcija, međutim nejasno je jesu li benefiti uzrokovani anđelikom, ostalim sastojcima ili kombinacijom (Liao, J. Z. I sur., 1989). Primjenjuje se korijen, a sadrži ferulinsku kiselinu, ligustilid, angelicid, brefeldin A, nikotinsku kiselinu, jantarnu kiselinu, beta sitosterol, safrol, izosafrol, palmitinsku kiselinu, miristinsku kiselinu, psoralene, vitamine A, C, E, B12, B9, biotin, Ca, Mg, Zn, ali i nekoliko kumarina – angelol, angelikon, psoralen, bergapten. Pretpostavlja se da ferulinska kiselina, kumarini poput ligustilida i ostola imaju antiagregacijski i antitrombotski učinak (Page i Lawrence, 1999). Studije na životinjama pokazale su inhibiciju ADP (engl. *Adenosine diphosphate)* inducirane agregacije trombocita s ligustilidom. Nasuprot tome, klinička ispitivanja u zdravih odraslih ljudi pokazuju da uzimanje 1 g korijena anđelike kroz 3 tjedna ne uzrokuje krvarenje niti značajno inhibira agregaciju trombocita (Fung FY i sur., 2017). Ferulinska kiselina inhibira agregaciju trombocita inhibirajući sintezu ciklooksigenaze i tromboksana A2 što je dokazano *in vitro* studijama, ali ista doza od 1 g u tri tjedna pokazala je inhibiciju agregacije u 2 od 24 ispitanika. Isto tako, kombinacijom s ASK-om nije bio povećan antiagregacijski učinak ASK-e (Fung FY i sur., 2017). Neki kumarini, uključujući ostol, djeluju kao vazodilatatori i pokazuju antihipertenzivni učinak antagonizmom kalcija i stimulacijom β2 receptora (Sun, R. Y. I sur., 1989).

U jednoj studiji trajanja 4 tjedna, uzimanjem 565 mg anđelike jednom do dva puta dnevno, INR je porastao na 4,9, a nakon prestanka uzimanja se normalizirao nakon 4 tjedna. Time je dokazan rizik od krvarenja (Page i Lawrence, 1999) i neupitna interakcija s varfarinom u terapiji.

4.14. POST

Post označava dobrovoljno ograničenje unosa energije tijekom određenog vremenskog razdoblja, bilo iz terapeutskih, vjerskih ili političkih razloga. Povremeni post, uključujući vremenski ograničeno hranjenje, vrsta je posta koji uključuje razdoblja ograničenog unosa energije nakon kojeg slijedi razdoblje jedenja po volji, a postao je popularan kao strategija za

poboljšanje zdravlja i mršavljenje. Klinička i opservacijska istraživanja u odraslih osoba s metaboličkim sindromom pokazuju da povremeni post 14 – 16 sati dnevno tijekom 4 – 12 tjedana smanjuje tjelesnu težinu za 3 – 8 kg i opseg struka za 5 cm u usporedbi s početnom vrijednošću (Mindikoglu AL i sur., 2020). Ovaj gubitak težine bio je 33 % veći nego uz kontinuiranu energetsku restrikciju. Kroz istraživanja pokazano je da povremeni post od 14 – 16 sati dnevno tijekom 4 – 12 tjedana smanjuje razinu glukoze na tašte za 12 %, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 7 – 8 mmHg, odnosno 4 – 8 mmHg, te LDL kolesterola i razine triglicerida za 12 %, odnosno 19 %, u usporedbi s početnom vrijednošću. Te su promjene bile slične onima koje se vide uz kontinuiranu restrikciju energije (Kunduraci i Ozbek, 2020). Meta-analiza kliničkih ispitivanja u odraslih pokazuje da povremeni post smanjuje razinu leptina – hormona koji se oslobađa iz masnog tkiva, a regulira energetsku homeostazu i povezan je s višim tjelesnim postotkom masti i indeksom tjelesne mase. Međutim dovodi do opasnosti od hipoglikemije kod pacijenata na antidijabetskoj terapiji, povećanja rizika od krvarenja u pacijenata s antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom. Meta analiza randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazala je da povremeni post smanjuje razinu CRP-a (Li C i sur., 2021). Antioksidativni mehanizam pokazan je izravnim smanjenjem reaktivnih kisikovih radikala ili posredno stvaranjem ketona katabolizmom masti. Observacijska istraživanja pokazala su da povremeni post 2x tjedno poboljšava razine markera oksidativnog stresa – niža razina malondialdehida i viša superoksid dismutaze – usporedno s osobama koje ne poste (Ooi i sur., 2020). Učinak na kontrolu glukoze nije jasan, prisutna su oprečna istraživanja i njihovi rezultati.

Post također može povećati rizik od krvarenja, povećava INR kod pacijenata kojima je INR prethodno bio u granicama normale pa samim time dolazi u interakciju s varfarinom.

4.15. GLUKOZAMIN

Aminošećer potreban za sintezu glikozaminoglikana, proteoglikana i hijaluronske kiseline. Dio staničnog zida gljiva i polisaharida kitozana i hitina, prirodno se proizvodi i u ljudi. Najviše se koristi u liječenju osteoartritisa što opravdava meta analiza istraživanja provedena na odraslima s osteoartritisom koljena gdje je uzimanjem glukozamin sulfata 1500 mg dnevno kroz 3 godine smanjena bol i funkcija usporedno s placebom (Towheed i sur., 2005). Također se koristi pri starenju kože, bolova u leđima, kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu kod kojeg učinci nisu jasni. Preliminarni dokazi sugeriraju da bi glukozamin mogao imati zaštitni učinak protiv

ateroskleroze i to sprječavanjem oksidacije lipoproteina, uklanjanjem reaktivnih karbonilnih intermedijera proizvedenih od oksidiranih lipoproteina.

Glukozamin je mala komponenta heparina, ali ne smatra se da ima antikoagulantnu aktivnost, no pokazuje antitrombotski učinak što potvrđuje povećani INR u brojnim studijama pri uzimanju glukozamina zajedno s kondroitinom u suplementima od 500/400 mg dnevno do 500/1200 mg dnevno (Knudsen i Sokol, 2008). Zbog utjecaja na INR, značajna je interakcija s varfarinom.

4.16. GOJI (*Lycium barbarum, Solanaceae)*

Kora korijena i crveni plodovi koriste se u tradicionalnoj kineskoj medicini. Sadrže beta-sitosterol i betain. Kora korijena sadrži kukoamin, a bobice karotenoide, lutein, zeaksantin, kumarinsku kiselinu, beta karoten, niacin, piridoksin, askorbinsku kiselinu (u suhom plodu i 0,5 % što je ekvivalentno sadržaju u svježem limunu), kompleksne glikopeptide (Toyoda-Ono i sur., 2004). Kukoamin može imati učinak na smanjenje kolesterola i antihipertenzivni učinak. Beta-sitosterol može reducirati razinu kolesterola preveniranjem njegove apsorpcije u gastrointestinalnom traktu. Istraživanja na životinjama pokazuju da polisaharidi mogu zaštititi srce od ishemijsko-reperfuzijske ozljede smanjenjem razine miokardijalne laktat dehidrogenaze, povećavanjem aktivnost Na^+/K^+-ATPaze i Ca-ATPaze, te inhibicijom apoptoze kardiomiocita (Cheng i sur., 2014). Međutim, rana klinička istraživanja nisu pokazala dobrobiti za kardiovaskularni sustav. Isto tako animalne studije pokazuju hipotenzivni učinak kore korijena, dok sok plodova ne smanjuje niti sistolički niti dijastolički tlak u ljudi.

Goji inhibira metabolizam varfarina preko CYP2C9 i time povećava INR i dovodi do povećanog rizika od krvarenja. Promjena u INR-u zabilježena je u pacijenata stabiliziranih terapijom varfarinom, a koji su počeli konzumirati goji sok, čaj ili vino (Lam i sur., 2001).

4.17. GREJP (*Citrus × paradisi, Rutaceae)*

Koristi se plod, sok, ulje kore i ekstrakt sjemenki. Bogat je vlaknima i sadrži značajne količine Na, vitamina C, pektina. Aktivne komponente su flavonoidi kao naringin, furanokumarini – bergamotin, bergaptol, bergapten. Pokazuje anti-astmatični, antikancerogeni, antimikrobni, antioksidativni učinak i kardiovaskularni učinak. Za antioksidativni učinak vežu se flavonoidi koji uklanjaju slobodne radikale. Što se prevencije kardiovaskularne bolesti tiče, naringenin antagonizira Na kanale i smanjuje repolarizaciju – moguć antiartmogeni učinak. Osobe koje konzumiraju grejp imale su prolongirani QT interval. Učinak soka od grejpa na lijekove teško

je predvidjeti jer unos spojeva kao što su naringenin i drugih sastojaka uvelike varira među pojedincima (Ameer i Weintraub, 1997; Erlund i sur., 2001; Ho i sur., 2000). Flavonoidi soka grejpa, uključujući naringin, naringenin, limonin, kvercetin, kemferol i obakunon, inhibiraju ljudske jetrene mikrosome (Chan i sur., 1998). Furanokumarini, uključujući bergamotin i dihidroksibergamotin, inhibiraju citokrom P450 3A4 (CYP3A4) (Fukuda i sur., 1997). Osim toga, bergamotin inhibira CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 (He i sur., 1998). Međutim, vjerojatno je da su mnogi sastojci soka grejpa odgovorni za inhibiciju CYP3A4.

Sok grejpa može povećati krvnu razinu oralnih blokatora Ca-kanala, povećavajući time učinak i nuspojave lijekova. Mehanizam tog učinka je inhibicija CYP3A4 i metabolizma lijekova i takav učinak traje i do 48 h. Također je bitno uzeti u obzir pacijentovu dob, medicinska stanja, dodatne lijekove i potencijal za ovu interakciju, obzirom da se najveći dio lijekova metabolizira upravo ovim enzimom. Iako su svi pacijenti u riziku za ovu interakciju, pacijenti stariji od 70 godina i s politerapijom su u povećanom riziku za ozbiljnu interakciju (Bailey, 2017). Tikagrelor je metaboliziran uz CYP3A4, povećan je antiagregacijski učinak. Nasuprot tome, klopidogrel je prolijek koji se uz pomoć CYP2C19 metabolizira u aktivni metabolit, a njegovu aktivnost također inhibira sok grejpa. Mala klinička studija pokazala je da uzimanje soka grejpa s klopidogrelom smanjuje plazmatsku razinu aktivnog metabolita više od 80 % i smanjuje njegov učinak (Holmberg i sur., 2014). Neki se statini metaboliziraju uz CYP3A4 (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) pa dolazi do njihove povećane apsorpcije i plazmatske koncentracije. Drugi statini pak se ne metaboliziraju uz navedeni enzim (rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin), ali su supstrati OATP-a. Sok grejpa može inhibirati i OATP i smanjiti učinak lijekova, međutim učinak traje do 4 h pa vremenskim razdvajanjem primjene, interakcija se može izbjeći. Sumarno, interakcija grejpa značajna je kod svih statina, perindoprila i moexiprila od ACE-inhibitora, tikagrelora, prasugrela i kangrelora kao antitrombotika, ali i kod varfarina.

4.18. ZELENI ČAJ (*Thea sinensis, Theaceae)*

Pripravlja se od listova i lisnih pupova biljke Camelia sinensis. Akutno ili kratkoročno oralno uzimanje može izazvati hipertenziju (Laurie i sur., 2005). Rizik je povećan za zeleni čaj koji sadrži 200 mg epigalokatehin galata (Onakpoya i sur., 2014). Drugi pak dokazi povezuju uobičajeno pijenje čaja sa smanjenim rizikom razvoja hipertenzije (Yang i sur., 2004). U obliku masti koristi se u terapiji HPV-a (humanog papiloma virusa), u obliku čaja u kardiovaskularnih

bolesti za smanjenje rizika od pojave hiperlipidemije, karcinoma ovarija i drugih karcinoma, akni, dijabetesa i pretilosti. Zeleni čaj za razliku od crnog nije fermentiran. Pripravlja se zagrijavanjem svježih listova pri visokoj temperaturi što inaktivira oksidirajuće enzime, ali ne i polifenole poput flavanola, flavandiola, flavonoida, fenolne kiseline. Od flavanola najviše je epigalokatehin galata (EGCG), epigalokatehina (EGC), epikatehin galata (ECG) i epikatehina (EC) – katehina koji su zaslužni za najviše benefita zelenog čaja (Nemecz, 2000). Količina katehina, ali i flavonoida ovisi o uvjetima rasta, starosti listova, skladištenju i transportu. Osim njih, prisutni su i kofein, beta sitosterol, L-teanin. Postoje određeni dokazi da zeleni čaj smanjuje formaciju tromboksana tijekom stvaranja ugruška inhibirajući otpuštanje arahidonske kiseline iz trombocita pa ima antikoagulantni i antitrombocitni učinak. Protuupalni učinak katehina prepoznat je i oni su zapravo laboratorijski standard za COX-1 inhibiciju (Mohseni i sur., 2004). Također, mogu inhibirati produkciju leukotriena B4 i aktivnost 5-lipooksigenaze. EGCG inhibira aktivnost interleukin 1 beta inducirane COX-2 i NO sintaze kao što i smanjuje upalu i štiti hrskavicu inhibirajući rupturu proteoglikana i kolagena (Adcocks i sur., 2002). Uzrokuju supresiju migracije i aktivnosti upalnih stanica inhibirajući citokine ili proteine koji promoviraju kemotaksiju (Melgarejo i sur., 2009). U humanim studijama, zeleni čaj oralno smanjuje ukupni i LDL kolesterol mehanizmom inhibicije ilealnog apikalnog transportera žučne kiseline ovisnog o natriju (ASBT, engl. *Apical sodium dependent bile acid transporter*) što je dokazano *in vitro* (Annaba i sur., 2010). Antioksidativno djelovanje zelenog čaja i njegovih sastojaka mogu biti povezani s njihovom sposobnošću hvatanja slobodnih radikala, keliranja redoks aktivnih iona prijelaznih metala, inhibiranjem redoks aktivnih faktora transkripcije, prooksidativnih enzima i induciranjem antioksidativnih enzima, iako druge studije to ne potvrđuju. Isto tako, kontradiktorni su dokazi za hipertenzivni učinak. Neka preliminarna ispitivanja pokazala su da flavonoidi mogu reducirati i oksidaciju lipoproteina (Leenen i sur., 2000). Blokadom adenozinskog receptora i inhibicijom fosfodiesteraze, povećanim otpuštanjem neurotransmitora poput dopamina kofein ima pozitivni inotropni i kronotropni učinak na srce.

Ekstrakt zelenog čaja može smanjiti koncentraciju i klinički učinak atorvastatina. Zamjećeno je smanjenje koncentracije atorvastatina za oko 24 % pri uzimanju 300 – 600 mg ekstrakta. Katehini u zelenom čaju – ECG i EGCG inhibiraju OATP. Oni su eksprimirani u tankom crijevu i jetri, a odgovorni su za *uptake* lijekova pa inhibicijom dolazi do smanjenja razina lijekova u plazmi (Roth i sur., 2011).

4.19. REZERPINA (*Rauvolfia serpentina, Apocynaceae)*

Suhi korijen tradicionalno je korišten kao antipiretik i stimulans uterusa. Najviše u kori korijena nalaze se alkaloidi. Sadrži male količine reserpina, johimbina, serpentina, ajmalina. Johimbin uzrokuje tahikardiju, povećan krvni tlak i brojne kardiovaskularne neželjene događaje, a reserpin može reducirati i sistolički i dijastolički tlak tako da se preporuča izbjegavati reserpinu u bolesnika s kadiovaskularnom bolesti ili rizičnim čimbenicima (Foster i Tyler, 1999). Ajmalin uzrokuje membransku stabilizaciju pa smanjuje srčani ritam i ima anti-aritmogeni učinak. Pokazuje i hipotenzivni učinak deplecijom kateholamina i serotonina i prevencijom ponovnog povrata u živčane završetke (Robbers JE i sur., 1996).

Aktivan sastojak rezerpin uzrokuje depleciju kateholamina, sniženje sistoličkog i dijastoličkog tlaka i time povećan rizik od bradikardije i/ili hipotenzije pri uzimanju zajedno sa svim β-blokatorima.

4.20. N-ACETIL CISTEIN

U tijelu je izvor sulfhidrilnih skupina koje omogućuju antioksidativni učinak. Povećava razine glutationa u tijelu, koji je prirodni antioksidans. Obzirom da je prekursor glutationa, može nadoknaditi glutation i smanjiti štetu uzrokovanu ROS-ovima (engl. *Reactive oxygen species*). Efektivan je kod trovanja paracetamolom, atelektazije, a moguće efektivan kod angine, KOPB-a (kronične opstruktivne plućne bolesti), hiperlipidemije i infarkta miokarda. N-acetil cistein povećava sintezu NO, inhibitora funkcije trombocita pa ima antikoagulantni učinak (Niemi i sur., 2006). Protuupalni učinak očituje se kroz smanjenu staničnu produkciju proinflamatornih medijatora poput TNF-α, interleukina 1, inhibiciju kemotaksije monocita. Nedvojben je antioksidativni učinak ostvaren prevencijom oksidacije eritrocita i proteina. Potencijalno može inhibirati i LDL oksidaciju, usporiti progresiju aterosklerotske lezije i povećati ekspresiju NO sintaze u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama (Jiang i sur., 1999). Međutim, preliminarni klinički podaci ukazuju da 1200 − 2400 mg dnevno N-acetil cisteina ne poboljšava razinu serumskih lipida u zdravih dobrovoljaca (Kleinveld i sur., 1992). Postoji interes za korištenjem zajedno s nitroglicerinom za zaštitu srca nakon infarkta miokarda zbog povećane razine mijeloperoksidaze i smanjene malondialdehida (Pasupathy i sur., 2017).

4.21. PIRACETAM

Sintetska molekula, derivat gama-aminomaslačne kiseline (GABA), oralno korišten kod glavobolje, migrene, gubitka kose, epilepsije, vertiga, tardivne diskinezije, ataksije, moždanog

udara, ishemije, depresije, shizofrenije, demencije. Iako je derivat GABA-e općenito je prihvaćeno da njegova aktivnost nije povezana s aktivnosti GABA-e. Neki znanstvenici smatraju da utječe na membransku fluidnost indukcijom reorganizacije lipida membrane pa je pokazan interes u liječenju i prevenciji vaskularnih bolesti (Winblad, 2005). Poboljšava krvnu cirkulaciju povećanjem deformabilnosti eritrocita i smanjenjem hiperagregacije trombocita (Kampman i sur., 2003). Neki dokazi sugeriraju da inhibira produkciju tromboksana A2 koji je važan u indukciji agregacije trombocita, međutim njih je malo i ne možemo govoriti sa sigurnošću o tom učinku.

Piracetam ulazi u interakcije s ASK-om i svim antitromboticima te je potrebno izbjegavati njihovu istovremenu primjenu.

4.22. OBIČNA DIKICA (*Xanthium sibiricum, Asteraceae)*

Otrovna za mnoge domaće životinje i ljude, korištena u tradicionalnoj kineskoj medicini za liječenje rinitisa. Također je korištena kod kroničnog bronhitisa, prehlade, rinosinusitisa, svrbeža, urtikarije, reumatoidnog artritisa, bolova u leđima, konstipacije, dijareje, dijabetesa. Može uzrokovati hipoglikemiju pa se ne preporuča primjena zajedno s antidijabeticima. Koristi se cijela biljka, plodovi i nadzemni dijelovi sadrže ksantiazinon, ksantiazon, siberolide, klorogensku kiselinu, cinarin, seskviterpenske laktone ksanatin, ksantinosin. Toksične komponente u sjemenkama su atraktilozid, karboksiatraktilozid i 40-desulfat-atraktilozid. Produkcija inflamatornih medijatora je inhibirana u raznim *in vitro* modelima (An i sur., 2004). Kofeinska kiselina pokazuje antidijabetički učinak u animalnim modelima poboljšanjem razina glukoze i inzulinske osjetljivosti. Neka laboratorijska istraživanja pokazala su da ekstrakt plodova ima hepatoprotektivan učinak, smanjujući lipogenezu i upalu (Li i sur., 2013).

Utječe na bubrežnu funkciju, odnosno kombinacijom s potencijalno nefrotoksičnim lijekom može imati aditivan neželjen učinak na funkciju bubrega, a takvi su u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda svi ACE-inhibitori, acetilsalicilna kiselina, kao i svi statini.

4.23. GOSPINA TRAVA – KANTARION *(Hypericum perforatum, Hypericaceae)*

Autohtona biljka Europe sa žutim zvjezdastim cvjetovima povezana s potencijalnim ozbiljnim interakcijama s određenim lijekovima. Zbog toga, Francuska je zabranila njeno korištenje. Koristi se u liječenju depresije – meta analiza i individualna klinička istraživanja pokazala su da ekstrakti gospine trave pokazuju veću učinkovitost nego placebo i jednaku učinkovitost od niske doze tricikličkih antidepresiva, tetracikličkih antidepresiva i SIPPS-ova (selektivnih

inhibitora ponovne pohrane serotonina) uključujući fluoketin, sertralin, paroksetin (Linde i sur., 2008). Aktivne tvari su naftodiantroni – hipericin i pseudohipericin, floroglucinoli hiperforin, flavonoidi kvercetin, kemferol i luteolin. Za antidepresivni učinak zaslužni su hiperforin i adhiperforin modulacijom učinka serotonina, dopamina i norepinefrina, inhibicijom ponovnog povrata tih neurotransmitora (Muller i sur., 1998). Također djeluju kao antagonisti 5-HT3 (engl. *5-Hydroxytryptamine*) i 5-HT4 receptora. Hipericin inhibira COMT (engl. *Catechol-O-methyltransferase*) i MAO (monoaminooksidazu) *in vitro*, no u ljudskom tkivu ne postiže adekvatne koncentracije za postizanje tih učinaka (Suzuki i sur., 1984). Također, *in vitro* testovi sugeriraju da hiperforin stimulira ekspresiju interleukina 8 i ekspresiju mRNA za ICAM-1 čime se ostvaruje protuupalni učinak. Hiperozid i kvercetin – flavonoidi – povezani su s utišavanjem slobodnih radikala. Gospina trava potentan je induktor CYP-ova što uzrokuje povećan metabolizam i smanjenje plazmatske koncetracije mnogih lijekova. Pretpostavlja se da je hiperforin odgovoran za interakcije, a ne hipericin (Komoroski i sur., 2004). Povećava aktivnost CYP3A4 i do 98 %, a manje CYP2C9 i CYP1A2. Hiperforin se veže na nuklearni receptor PXR što rezultira povećanom ekspresijom CYP3A4. Inducira i intestinalni P-glikoprotein. Indukcijom transportera i CYP3A4 smanjuje se intestinalna apsorpcija i povećava prvi prolazak kroz jetru brojnih lijekova.

Induciranjem CYP3A4 gospina trava povećava metabolizam lijekova supstrata CYP3A4 čime je smanjena razina lijekova u plazmi i njihova učinkovitost. Klinički značajna interakcija zabilježena je za pripravke s gospinom travom koji sadrže 1 mg ili više hiperforina. Interakcija je zabilježena uz simultano korištenje s perindoprilom i moexiprilom od ACE-inhibitora, varfarinom, tikagrelom, prasugrelom i klopidogrelom tj. svim antitromboticima i sa svim statinima registriranim na tržištu.

4.24. SLATKA NARANČA (*Citrus sinensis, Rutaceae*)

Kora ili plod koristi se u liječenju astme, insomnije, prehlade, depresije, hiperkolesterolemije (mala studija u osoba s hiperkolesterolemijom pokazala je da 750 mL soka dnevno kroz 4 tjedna povećava HDL za 21 % i smanjuje LDL za 16 %, a efekt nije bio viđen s 250 – 500 mL soka. Obzirom da velika količina soka zadovoljava 20 % ukupnih energetskih potreba, takav režim se nije pokazao praktičnim (Kurowska i sur., 2000). Najzastupljeniji aktivni sastojak je monoterpen limonen, a sadrži i vitamin C, karotenoide, folat, flavonoide (hesperidin, hesperitin, naringenin, naringen). Vitamin C veže se uz antioksidativna svojstva i liječenje primjerice astme. Nema utjecaja na CYP3A4, ali učinak je vidljiv na OATP – inhibira ga,

točnije za to je zaslužan hesperidin. Također inhibira i P-glikoprotein i efluks lijekova. To povećava apsorpciju određenih lijekova koji su transportirani sa P-gp-om (Tian i sur., 2002).

Sok naranče inhibira OATP što smanjuje bioraspoloživost supstrata ovog transportera, međutim opet samo do 4 h pa je vremensko odvajanje konzumacije lijekova supstrata i soka naranče učinkovito za izbjegavanje interakcije sa svim statinima osim rosuvastatina.

4.25. TIRAMIN

Amin, derivat aminokiseline tirozin. Prirodno prisutan u ljudima, životinjama i različitoj hrani – dozrijevanom siru, kobasicama, soja umaku, fermentiranom tofuu, ekstraktu kvasca i fermentiranim pićima uključujući pivo i vino. *Acacia rigidula* (crna akacija) sadrži male količine tiramina u listovima i grančicama. U kliničkim ispitivanjima, povećavao je sistolički, ali ne i dijastolički tlak (Gilliam i sur., 2007). Efektivan u liječenju pretilosti i u poboljšanju atletskog performansa. Kada je aktivno transportiran kroz živčanu membranu, stimulira živce podižući razinu norepinefrina.

Može povećati rizik od hipertenzije zbog povećanja sistoličkog tlaka i smanjiti učinak antihipertenziva. No, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdio točan mehanizam interakcije, međutim značajna je interakcija i potrebno izbjegavati istovremeno uzimanje tiramina i svih ACE-inhibitora, β-blokatora i valsartana u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda.

4.26. VITAMIN K

U mastima topljiv naftokinon K1 poznat kao fitonadion ili filokinon nalazi se u biljkama poput zelenog lisnatog povrća i biljnim uljima (Shearer i sur., 1996). Vitamin K2 – menakinon – proizvodi se pomoću bakterija u ljudskom crijevu ili se konzumira u hrani poput sira, jaja, mesa. Postoje i vitamin K3 i K4. Efektivan je za prevenciju hemoragijske bolesti u novorođenčadi oralno ili i.m. (vitamin K1), hipoprotrombinemiji, vitamin K ovisnoj deficijenciji faktora zgrušavanja, varfarin antikoagulaciji. Moguć je efekt i kod osteoporoze zbog toga što je kofaktor u karboksilaciji osteokalcina koji kao takav ima veću mogućnost vezanja kalcija i veći afinitet za hidroksiapatit. Koenzim je za hepatičku sintezu krvnog koagulacijskog faktora II (protrombina), VII (prokonvertina), IX (plazma tromboplastinske komponente), X (Stuart-Prower faktora), proteina C i S u jetri. Uključen je i u karboksilaciju gama-karboksiglutamatnih proteina koji olakšavaju vezanje koagulacijskih faktora na trombocite (Vermeer i Schurgers, 2000). Poništava učinak varfarina i drugih kumarina i

njihovih inhibitornih efekata u sintezi faktora zgrušavanja. Vitamin K može igrati ulogu u prevenciji ateroskleroze jer je njen razvoj vezan uz nisku serumsku razinu vitamina K (Jie i sur., 1996). Kofaktor je za aktivaciju Gla-proteina karboksilacijom koji je bitan u zidu krvnih žila gdje inhibira vaskularnu kalcifikaciju (Sconce i sur., 2007). Postoji povezanost između većeg unosa vitamina K2 prehranom i reduciranim rizikom koronarne kalcifikacije i mortaliteta od koronarne bolesti srca (Rees i sur., 2010).

Vitamin K antagonizira učinak varfarina tako da povećana konzumacija osobito zelenog lisnatog povrća u prehrani može smanjiti antikoagulantni učinak varfarina.

4.27. KORA VRBE (*Salix, Salicaceae)*

Podrazumijeva koru vrsta *Salix alba, Salix nigra, Salix fragilis, Salix purpurea* i drugih. Tradicionalno se koristi za smanjenje boli i temperature i zapravo je originalni izvor salicina, prolijeka salicilne kiseline (Vlachojannis i sur., 2009). Pokazuje učinkovitost pri boli u leđima – kliničko istraživanje u pacijenata s kroničnom boli u donjim leđima koji su uzimali standardizirani ekstrakt kore vrbe sa 120 mg salicina kroz 4 tjedna smanjili su bol u leđima. Druga istraživanja pokazala su da 240 mg salicina kroz 4 tjedna ima učinak jednak rofekoksibu. Aktivni sastojci osim salicilata jesu flavonoidi i tanini. Salicin se metabolizira u salicilni alkohol i potom u salicilnu kiselinu. Etanolni ekstrakt kore vrbe inhibira COX-2 ovisno otpuštanje prostaglandina, ali ne utječe direktno na aktivnost COX-1 niti COX-2 (Chrubasik i sur., 2000). Zamijećena je i inhibicija agregacije trombocita, ali manja nego kod aspirina (Krivoy i sur., 2001).

Kora vrbe ima antitrombotski učinak, iako manji nego ASK, ali u kombinaciji s antikoagulansima i antiagregacijskim lijekovima može povećati rizik krvarenja pa je potrebno izbjegavati zajedno sa ASK-om, tikagrelorom, prasugrelom i klopidogrelom, kao i s varfarinom.

4.28. VINO

Piće dobiveno fermentacijom soka grožđa gdje se šećeri prevode u alkohole. Moguća je efektivnost u kardiovaskularnim bolestima tj. smanjenju rizika od razvoja koronarne bolesti srca, infarkta miokarda i ishemijskog udara od 30 do 50 % u odnosu na osobe koje ne konzumiraju alkohol (u umjerenoj konzumaciji koja nije definirana) (Kiechl i sur., 1998). Vino normalno sadrži 10 – 14 % alkohola, najviše etanola – depresora CNS-a. Pokazuje protuupalni, antitrombocitni i antikarcenogeni učinak. Blaga do umjerena konzumacija u pacijenata s KBS-

om oslabila je sekreciju inflamatornih citokina usporedno s vinom bez alkohola (Fragopoulou i sur., 2021). Resveratrol, kvercetin, katehini – komponente crvenog vina pokazale su antitrombocitni učinak u *in vitro* studijama (Soleas i sur., 1997). Jedno do dva alkoholna pića dnevno povećavaju razinu HDL-a 12 %, smanjuju LDL za 5 – 17 %, triglicerida 5 – 10 % (Baer i sur., 2002). Utjecaj na krvni tlak u istraživanjima nije utvrđen. Konzumacija alkohola smanjuje agregaciju trombocita, inhibicijom sinteze prostaglandina (Goldberg i sur., 2001). Povezana je i s povećanom plazmatskom razinom aktivatora plazminogena, kao i redukcije u koronarnom sužavanju vezanom uz aterosklerozu. Također ima protuupalni učinak, smanjuje razinu CRP-a i ekspresiju adhezijskih molekula, markera upale povezanih s ranom aterosklerozom (Estruch i sur., 2004). Crveno vino ima više koncentracije polifenolnih komponenata nego druga alkoholna pića. Sami polifenoli (resveratrol, proantocijanidini, antocijani, kvercetin, kemferol, katehini) imaju antioksidativna svojstva i mogu biti važni u zaštiti od koronarne bolesti srca redukcijom oksidacije LDL kolesterola. Protektivan učinak na ishemijski udar uključuje povećanje razine HDL-a i prostaciklina, smanjenje fibrinogena i inhibitora agregacije trombocita, kao i povećanog cerebralnog protoka krvi (Sacco i sur., 1999).

Pri akutnoj intoksikaciji alkoholom, može se smanjiti metabolizam i povećati učinak varfarina, dok pri kroničnoj konzumaciji, alkohol inducira metabolizam varfarina i smanjuje njegovu učinkovitost. Statini kao hepatotoksični lijekovi, mogu zajedno s alkoholom povećati rizik od hepatotoksičnosti.

4.29. ZIMZELEN *(Gaultheria, Ericaceae)*

Oralno upotrebljavan kod glavobolje, abdominalne boli, nadutosti, povišene temperature, astme, gihta, reumatoidnog artritisa i dismenoreje. Topički za RA (reumatoidni artritis), bol u leđima i kao antiseptik. U proizvodnji hrane, farmaceutskih proizvoda koristi se kao aromatizirajuća tvar. Korišteni dijelovi su list, ulje i plod. Ulje se dobiva destilacijom listova pri čemu se gaulterin (monotropitozid) hidrolizira do metil salicilata. Listovi sadrže 0,5 – 0,8 % ulja zimzelena, a ono pak 96 – 98 % metilsalicilata (Wolters Kluwer, 1999). Još su prisutni procijanidin B2, flavonoidi i fenolna kiselina. Metil salicilat je strukturno sličan aspirinu i ima analgetski i protuupalni učinak. *In vitro* studije pokazale su da ekstrakt inhibira COX-2 i reducira otpuštanje neutrofila i proinflamatornih interleukina, TNF-alfa (Michel i sur., 2020). Osim toga, pokazuje antioksidativni učinak hvatanjem slobodnih radikala.

Interakcija s varfarinom zbog sistemske apsorpcije metil salicilata, povećan INR i rizik od krvarenja. Simultano korištenje topički ulja zimzelena i varfarina oralno, može povećati INR i

rizik od krvarenja zbog sistemske apsorpcije metilsalicilata sadržanog u ulju zimzelena i do 55 % (Joss i LeBlond, 2000).

ZAKLJUČAK

- S obzirom na kompleksnost sekundarne prevencije infarkta miokarda, koja uključuje terapiju β-blokatorima, antitromboticima, statinima i ACE-inhibitorima, potencira se pojavnost interakcija između lijekova i dodataka prehrani te same prehrane.
- Potreban je oprez kod aktivnog ugljena s obzirom na njegov potencijal adsorpcije ksenobiotika na svoju površinu što direktno dovodi do smanjenja bioraspoloživosti svih korištenih lijekova.
- Gospina trava (tj. njen aktivan sastojak hiperforin) kao induktor i grejp kao inhibitor CYP3A4 enzima mijenjaju farmakokinetiku većine lijekova korištenih u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda te ih tada pacijenti trebaju izbjegavati u potpunosti.
- Neki se statini metaboliziraju uz CYP3A4 (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) pa ulaze u interakcije s grejpom dok se drugi statini pak ne metaboliziraju uz navedeni enzim (rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin), ali su supstrati OATP-a. Sok grejpa može inhibirati i OATP i smanjiti učinak lijekova, međutim učinak traje do 4 h pa vremenskim razdvajanjem primjene, interakcija se može izbjeći.
- Sok crvene naranče i jabuke također mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti statina zbog učinka na OATP u trajanju od 4 sata pa se smiju konzumirati uz lijekove no uz odgodu od minimalno 4 sata prije uzimanja lijeka.
- Ekstrakt zelenog čaja može smanjiti koncentraciju i klinički učinak atorvastatina. Zamijećeno je smanjenje koncentracije atorvastatina za oko 24 % pri uzimanju 300 – 600 mg ekstrakta.
- Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom zbog interakcija s brojnim dodacima prehrani, obzirom da je varfarin lijek s uskom terapijskom širinom te i najmanja promjena u njegovoj koncentraciji može imati ozbiljan učinak na njegovu sigurnost i djelotvornost. Također, pacijente na varfarinu bi trebalo upozoriti da ne mijenjaju prehrambene navike te da ne prakticiraju post jer se time također može povećati rizik od krvarenja.
- Kora vrbe ima antitrombotski učinak, iako manji nego ASK, ali u kombinaciji s antikoagulansima i antiagregacijskim lijekovima može povećati rizik krvarenja pa je potrebno izbjegavati zajedno sa ASK-om, tikagrelorom, prasugrelom i klopidogrelom, kao i s varfarinom.

- Uzimanje crvene kadulje zajedno s antikoagulansima, antiagregacijskim lijekovima poput ASK-e, klopidogrela, tikagrelora i prasugrela ili varfarina, može povećati rizik od krvarenja zbog smanjene agregacije trombocita.
- Tiramin dovodi do pojave hipertenzije te ga treba izbjegavati uz ACE-inhibitore, β-blokatore i valsartan, dok rezerpina može dovesti do hipotenzije stoga je treba izbjegavati uz β-blokatore.
- Pacijente bi također trebalo educirati o opasnosti upotrebe alkohola zajedno s lijekovima zbog moguće pojave hepatotoksičnosti i nefrotoksičnosti.
- Mnogi dodaci prehrani koji ulaze u interakcije s lijekovima korištenim u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda pokazuju povoljan učinak upravo na uzročnike kardiovaskularnih oboljenja čime se također povećava izglednost pojave interakcija.
- Informiranost ljekarnika o relevantnim interakcijama omogućuje pružanje adekvatne i sigurne skrbi pacijentima, što izravno utječe na kvalitetu njihovog života.

POPIS KRATICA

5-HT = 5-hidroksitriptamin

ACE = angiotenzin konvertirajući enzim

ADME = apsorpcija, distribucija, metabolizam, eliminacija

ADP = adenozin difosfat

ARB = blokatori angiotenzinskog receptora

ASBT = apikalni natrij/žučna kiselina transporter

ASK= acetilsalicilna kiselina

AT1 = angiotenzin 1

AUC = engl. *area under the curve*, bioraspoloživost

BASIKOR = β-blokator, Acetilsalicilna kiselina, Statin, Inhibitor ACE, Kontrola čimbenika rizika, Omega-3 masne kliseline, Revaskularizacija

cAMP = ciklički adenozin monofosfat

CBD = kanabidiol

CNS = centralni živčani sustav

COMT = katehol-O-metil transferaza

COX = ciklooksigenaza

CRP = C-reaktivni protein

CYP = citokrom P450

EC = epikatehin

ECG = epikatehin galat

EDRF = relaksirajući faktor deriviran iz endotela

EGC = epigalokatehin

EGCG = epigalokatehin galat

FDA = engl. *Food and Drug Administration*

GABA = gama aminomaslačna kiselina

HDL = engl. *high-density lipoprotein*, lipoprotein visoke gustoće

HMG-CoA = hidroksimetilglutaril-koenzim A

HPV = humani papiloma virus

ICAM-1 = intercelularna adhezijska molekula 1

IL-1β = interleukin 1β

INR = internacionalni normalizirani razmjer

KBS = koronarna bolest srca

KOBP = kronična opstruktivna bolest pluća

LDL = engl. *low-density lipoprotein*, lipoprotein niske gustoće

MAO = monoaminooksidaza

MCP-1 = monocitni kemotaktični protein-1

MDR-1 = „*multi drug*“ rezistentan

mRNA = mikro ribonukleinska kiselina

NK = stanice ubojice

NO = dušikov oksid

OATP = organski anionski transportni polipeptid

Ox-LDL = oksidirani lipoprotein niske gustoće

PCSK9 = proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9

P-gp = P-glikoprotein

PXR = pregnanski X receptor

QT = vremenski interval između nastupa ventrikulske depolarizacije i kraja repolarizacije

RA = reumatoidni artritis

RAAS = renin-angiotenzin-aldosteronski

ROS = reaktivne kisikove vrste

SIPPS = selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

THC = tetradihrokanabinol

TNF- α = faktor nekroze tumora-α

VCAM-1 = vaskularna stanična adhezijska molekula 1

VKORC = Vitamin K epoksid reduktaza kompleks

WHO = engl. *World Health Organization*, Svjetska zdravstvena organizacija

LITERATURA

Adcocks C, Collin P, Buttle DJ. Catechins from green tea (Camellia sinensis) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation in vitro. J Nutr 2002, 132 , 341-346.

Ameer B, Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. Clin Pharmacokinet 1997, 33, 103-121.

An, H. J. Jeong, H. J., Lee, E. H., et al. Xanthii fructus inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated mouse peritoneal macrophages. Inflammation 2004, 28(5), 263-270.

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), 2023., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/, pristupljeno 30.11.2023.

Annaba F, Kumar P, Dudeja AK, et al. Green tea catechin EGCG inhibits ileal apical sodium bile acid transporter ASBT. Am.J PhysiolGastrointest. Liver Physiol 2010, 298, 467-473.

Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, et al. Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal womenfed a controlled diet. Am J Clin Nutr 2002, 75, 593-599.

Bailey DG. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. J Clin Pharm Ther. 2017, 42, 125-127.

Bethan A. Brown, Helen Williams, Sarah J. George. Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2017, 14 ,197-237.

Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. Oman Med J. 2011, 26, 77-83.

Cappelli, F., Lazzeri, C., Gensini, G. F., and Valente, S. Cannabis: a trigger for acute myocardial infarction? A case report. J Cardiovasc.Med.(Hagerstown.) 2008, 9,725-728.

Chan TY. Interaction between warfarin and danshen (Salvia miltiorrhiza). Ann Pharmacother 2001, 35, 501-504.

Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. Life Sci 1998, 62, 135-42.

Cheng J, Zhou ZW, Sheng HP, He LJ, Fan XW, He ZX, et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of Lycium barbarum polysaccharides. Drug Des Devel Ther. 2014,17, 33-78.

Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, et al. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. Am J Med 2000, 109, 9-14.

Colin J. Schwartz, Anthony J. Valente. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Natural Antioxidants in Human Health and Disease, 1994, 287-302.

Davidson MH, Dugan LD, Stocki J, et al. A low-viscosity soluble-fiber fruit juice supplement fails to lower cholesterol in hypercholesterolemic men and women. J Nutr 1998, 128, 1927-1932.

Ding, X. and Staudinger, J. L. Induction of drug metabolism by forskolin: the role of the pregnane X receptor and the protein kinase a signal transduction pathway. J Pharmacol Exp Ther 2005, 312, 849-856.

Erlund I, Meririnne E, Alfthan G, Aro A. Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice. J Nutr 2001, 131, 235-241.

Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis 2004, 175, 117-123.

Food and Drug Administration, HHS. Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk; Final rule. Fed Regist 2004, 69, 6787-6854.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2002.

Food suplements, 2022., https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements, pristupljeno 13.12.2023.

Foster S, Tyler VE. Tyler's Honest Herbal, 4th ed., Binghamton, NY: Haworth Herbal Press, 1999.

Fragopoulou E, Argyrou C, Detopoulou M, et al. The effect of moderate wine consumption on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells: A randomized clinical study in coronary heart disease patients. Cytokine 2021, 146, 155629.

Fukuda K, Ohta T, Oshima Y, et al. Specific CYP3A4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimers as components of drug interaction. Pharmacogenetics 1997, 7, 391-396.

Fung FY, Wong WH, Ang SK, et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled study on the anti-haemostatic effects of Curcuma longa,Angelica sinensis and Panax ginseng. Phytomedicine. 2017, 32, 88-96.

Gilliam LK, Palmer JP, Taborsky GJ Jr. Tyramine-mediated activation of sympathetic nerves inhibits insulin secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2007, 92, 4035-4038.

Goldberg I, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. 2001, 103, 472-475.

Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. 1st ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc.1998.

Gude AB, Hoegberg LC, Angelo HR, Christensen HR. Dose-dependent adsorptive capacity of activated charcoal for gastrointestinal decontamination of a simulated paracetamol overdose in human volunteers. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010, 106(5), 406-410.

Haller CA, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. Clin Pharmacol Ther 2002, 71, 421-432.

He K, Iyer KR, Hayes RN, et al. Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. Chem Res Toxicol 1998, 11, 252-259.

Heart Attack (Myocardial Infarction), 2022., https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16818-heart-attack-myocardial-infarction, pristupljeno 30.11.2023.

Ho PC, Ghose K, Saville D, Wanwimolruk S. Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2000, 56, 693-698.

Holmberg MT, Tornio A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. Clin Pharmacol Ther. 2014, 95(3), 307-313.

Jagtap M, Chandola HM, Ravishankar B. Clinical efficacy of Coleus forskohlii (Willd.) Briq. (Makandi) in hypertension of geriatric population. Ayu.2011, 32(1), 59-65.

Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. Am J Health Syst Pharm 1997, 54, 692-693.

Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet, Chris P Gale, Martine Gilard, Alexander Jobs, Peter Jüni, Ekaterini Lambrinou, Basil S Lewis, Julinda Mehilli, Emanuele Meliga, Béla Merkely, Christian Mueller, Marco Roffi, Frans H Rutten, Dirk Sibbing, George C M Siontis, Mohammed Chettibi, Hamlet G Hayrapetyan, Bernhard Metzler, Ruslan Najafov, Valeriy I Stelmashok, Marc Claeys, Zumreta Kušljugić, Plamen Marinov Gatzov, Bosko Skoric, Georgios Panayi, Martin Mates, Rikke Sorensen, Khaled Shokry, Toomas Marandi, Olli A Kajander, Philippe Commeau, Alexander Aladashvili, Steffen Massberg, Dimitrios Nikas, Dávid Becker, Ingibjörg J Guðmundsdóttir, Aaron J Peace, Roy Beigel, Ciro Indolfi, Nazipa Aidargaliyeva, Shpend Elezi, Medet Beishenkulov, Aija Maca, Olivija Gustiene, Philippe Degrell, Andrew Cassar Maempel, Victoria Ivanov, Peter Damman, Sasko Kedev, Terje K Steigen, Jacek Legutko, João Morais, Dragos Vinereanu, Dmitry Duplyakov, Marco Zavatta, Milan Pavlović, Marek Orban, Matjaž Bunc, Borja Ibañez, Robin Hofmann, Oliver Gaemperli, Yassin Bani Marjeh, Faouzi Addad, Eralp Tutar, Alexander Parkhomenko, Nina Karia, ESC Scientific Document Group , 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 42, 14, 2021, 1289–1367.

Jeon H, Jang IJ, Lee S, et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. Br J Clin Pharmacol 2012.

Jiang, B., Haverty, M., and Brecher, P. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1beta-induced nitric oxide synthase expression. Hypertension1999, 34, 4, 574-579.

Jie KG, Bots ML, Vermeer C, et al. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study Calcif Tissue Int 1996, 59, 352-356.

Joss JD, LeBlond RF. Potentiation of warfarin anticoagulation associated with topical methyl salicylate. Ann Pharmacother 2000, 34, 729-733.

Kampman K, Majewska MD, Tourian K, et al. A pilot trial of piracetam and ginkgo biloba for the treatment of cocaine dependence. Addict Behav2003, 28, 3, 437-448.

Kiechl S, Willeit J, Rungger G, et al. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. Stroke 1998, 29, 900-907.

Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. Am J Cardiol 1997, 80, 416-420.

Kleinveld, H. A., Demacker, P. N., and Stalenhoef, A. F. Failure of N-acetylcysteine to reduce low-density lipoprotein oxidizability in healthy subjects. Eur.J Clin Pharmacol 1992, 43, 6, 639-642.

Knudsen J, Sokol GH. Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: Case report and review of the literature and MedWatch database. Pharmacotherapy 2008, 28, 540-548.

Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, et al. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. Drug Metab Dispos 2004, 32, 512-518.

Kralj V, Čukelj P. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj u 2019. godini (Cardiovascular diseases in Croatia). Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2022.

Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, et al. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. Planta Med 2001, 67, 209-212.

Kunduraci YE, Ozbek H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial. Nutrients. 2020, 12, 10, 3213.

Kunkel SD. Elmore CJ, Bongers KS, et al. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. PLoS One 2012, 7, 9332.

Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, et al. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 2000, 72, 1095-1100.

Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible interaction between warfarin and Lycium barbarum L. Ann Pharmacother. 2001, 35, 10, 1199-1201.

Laurie, S. A., Miller, V. A., Grant, S. C., Kris, M. G., and Ng, K. K. Phase I study of green tea extract in patients with advanced lung cancer. Cancer Chemother.Pharmacol. 2005, 55, 1, 33-38.

Lebedinsky, Y., Nordstrom, S. T., Aschoff, S. E., Kapples, J. F., O'Malley, G. J., Kosley, R. W., Jr., Fielding, S., and Hubbard, J. W. Cardiotonic and coronary vasodilator responses to milrinone, forskolin, and analog P87-7692 in the anesthetized dog. J Cardiovasc.Pharmacol 1992, 19, 779-789.

Leenen R, Roodenburg AJ, Tijburg LB, et al. A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. Eur J Clin Nutr 2000, 54, 87-92.

Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. J Transl Med 2021, 19, 148.

Li X, Li Z, Xue M, et al. Fructus xanthii attenuates hepatic steatosis in rats fed on high-fat diet. PLoS One 2013, 8, 61499.

Liao, J. Z., Chen, J. J., Wu, Z. M., Guo, W. Q., Zhao, L. Y., Qin, L. M., Wang, S. R., and Zhao, Y. R. Clinical and experimental studies of coronary heart disease treated with yi-qi huo-xue injection. J Tradit.Chin Med 1989, 9, 193-198.

Linde, K., Berner, M. M., and Kriston, L. St John's wort for major depression. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2008,4.

Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature, 2000, 14, 407, 233-241.

Mahalko JR, Sandstead HH, Johnson LK, et al. Effect of consuming fiber from corn bran, soy hulls, or apple powder on glucose tolerance and plasma lipids in type II diabetes. Am J Clin Nutr 1984, 39, 25-34.

Medeiros, I. A., Santos, M. R., Nascimento, N. M., and Duarte, J. C. Cardiovascular effects of Sida cordifolia leaves extract in rats. Fitoterapia 2006, 77, 19-27.

Medication, 2021., http://www.atrialfibrillation.org.uk/, pristupljeno 1.12.2023.

Melgarejo, E., Medina, M. A., Sanchez-Jimenez, F., and Urdiales, J. L. Epigallocatechin gallate reduces human monocyte mobility and adhesion in vitro. Br.J Pharmacol. 2009, 158, 1705-1712.

Michel P, Granica S, Rosinska K, Rojek J, Poraj L, Olszewska MA. Biological and chemical insight into Gaultheria procumbens fruits: a rich source of anti-inflammatory and antioxidant salicylate glycosides and procyanidins for food and functional application. Food Funct. 2020, 11, 7532-7544.

Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for four consecutive weeks induces anticancer serum proteome response and improves metabolic syndrome. 2020, 10, 18341.

Mohseni H, Zaslau S, McFadden D, et al. COX-2 inhibition demonstrates potent anti-proliferative effects on bladder cancer in vitro. J Surg Res 2004, 119, 138-142.

Moon, H. I., Kim, T. I., Cho, H. S., and Kim, E. K. Identification of potential and selective collagenase, gelatinase inhibitors from Crataegus pinnatifida. Bioorg.Med Chem Lett. 2010, 20, 991-993.

Muller WE, Singer A, Wonnemann M, et al. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. Pharmacopsychiatry 1998, 31, 16-21.

Nemecz G. Green tea. US Pharm 2000, 67-70.

Niemi, T. T., Munsterhjelm, E., Poyhia, R., Hynninen, M. S., and Salmenpera, M. T. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients

undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. Blood Coagul.Fibrinolysis 2006, 17, 29-34.

Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014, 24, 823-823.

Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, et al. Intermittent fasting enhanced the cognitive function in older adults with mild cognitive impairment by inducing biochemical and metabolic changes: A 3-year progressive study. Nutrients. 2020, 12, 2644.

Page RL II, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. Pharmacotherapy 1999, 19, 870-876.

Pasupathy S, Tavella R, Grover S, et al. Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM Trial [N-acetylcysteine in acute myocardial infarction]). Circulation. 2017, 136, 894-903.

Pinsky C, Bose R. Pharmacological and toxicological investigations of cesium. Pharmacol Biochem Behav 1984, 21, 17-23.

Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2003,114, 665-674.

Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J 2003, 79, 391-396.

Rees, K., Guraewal, S., Wong, Y. L., Majanbu, D. L., Mavrodaris, A., Stranges, S., Kandala, N. B., Clarke, A., and Franco, O. H. Is vitamin K consumptionassociated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. Maturitas 2010, 67, 121-128.

Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE. Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996.

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

Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA 1999, 281, 53-60.

Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood 2007, 109, 2419-2423.

Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. J Nutr 1996, 126, 1181S-6S.

Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA 2003, 289, 1537-1545.

Skov K, Graudal NA, Jürgens G. The effect of activated charcoal on drug exposure following intravenous administration: A meta-analysis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2021, 128, 568-578.

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. J Clin Lab Anal 1997, 11, 287-313.

Sumanth M, Mustafa SS. Antistress, adoptogenic activity of Sida cordifolia roots in mice. Indian J Pharm Sci 2009, 71, 323-432.

Sun, R. Y., Yan, Y. Z., Zhang, H., and Li, C. C. Role of beta-receptor in the radix Angelicae sinensis attenuated hypoxic pulmonary hypertension in rats. Chin Med J (Engl.) 1989, 102, 1-6.

Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., and Wagner, H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. Planta Med 1984, 50, 272-274.

Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice.Diabetologia 1990, 33, 462-464.

The Review of Natural Products by Facts and Comparisons. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Co., 1999.

Tian R, Koyabu N, Takanaga H, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. Pharm Res2002,19, 802-809.

Tomulić V, Zaputović L. Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti. MEDIX, 2011, 97, 138-143.

Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005, CD002946.

Toyoda-Ono, Y., Maeda, M., Nakao, M., Yoshimura, M., Sugiura-Tomimori, N., and Fukami, H. 2-O-(beta-D-Glucopyranosyl)ascorbic acid, a novel ascorbic acid analogue isolated from Lycium fruit. J Agric Food Chem 2004, 52, 2092-2096.

Vermeer C, Schurgers LJ. A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. Hematol Oncol Clin North Am 2000, 14, 339-353.

Vlachojannis JE, Cameron M, Chrubasik S. A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. Phytother Res. 2009, 23, 897-900.

Wang H. Clinical analysis of 40 cases of hyperlipemia treated by acupoint-injection of Danshen. Chinese Acupuncture & Moxibustion (Chung-Kuo Chen Chiu) 1997, 17, 469-470.

Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. CNS Drug Rev. 2005, 11, 169-182.

Yang YC, Lu FH, Wu JS, et al. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. Arch Intern Med 2004, 164, 1534-1540.

Yuan CS, Attele AS, Wu JA, et al. Panax quinquefolium L. inhibits thrombin-induced endothelin release in vitro. Am J Chin Med 1999, 27, 331-338.

Zhong, L., Simard, M.J. and Huot, J. Endothelial microRNAs regulating the NF-κB pathway and cell adhesion molecules during inflammation, 2018. The FASEB Journal, 32, 4070-4084.

Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (Salvia miltiorrhiza): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. Drug Metabol Drug Interact. 2012, 27, 9-18.

SAŽETAK

Infarkt miokarda predstavlja značajno kardiovaskularno oboljenje s visokom prevalencijom širom svijeta. U svrhu prevencije ponovnih kardiovaskularnih komplikacija, pacijentima se prepisuje sekundarna terapija koja obuhvaća širok spektar lijekova, poput β-blokatora, antitrombotika, statina, ACE-inhibitora, uz istovremenu kontrolu faktora rizika. Uz to, sve češće se primjećuje da pacijenti, koji su preživjeli infarkt miokarda, mijenjaju svoje životne navike te koriste dodatke prehrani u nadi poboljšanja općeg zdravstvenog stanja.

S obzirom na kompleksnost terapije i sveprisutnu upotrebu dodataka prehrani, postaje izrazito važno prepoznati moguće interakcije između lijekova i dodataka prehrani. Upravo farmaceuti igraju ključnu ulogu u prevenciji, prepoznavanju i upravljanju tim interakcijama kako bi osigurali adekvatnu skrb za pacijente. Stoga ovaj diplomski rad pruža sustavan pregled interakcija između dodataka prehrani i lijekova korištenih u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda, temeljen na znanstvenim dokazima. Pritom su objašnjeni raznoliki mehanizmi interakcija, kao što su smanjenje bioraspoloživosti, nefrotoksičnost, hepatoksičnost, te promjene farmakokinetike lijekova.

Ova tema ne samo da je relevantna zbog česte pojavnosti infarkta miokarda, već i zbog specifičnih izazova koje donosi u ljekarničkoj praksi. Diplomski rad pridonosi razvoju stručnosti farmaceuta u optimalnom upravljanju terapijom pacijenata nakon infarkta miokarda, čime se direktno utječe na zdravstveno stanje i kvalitetu života pacijenata.

SUMMARY

Myocardial infarction is a significant cardiovascular disease with a high prevalence worldwide. In order to prevent repeated cardiovascular complications, patients are prescribed secondary therapy that includes a wide range of drugs, such as β-blockers, antithrombotics, statins, ACE-inhibitors, with simultaneous control of risk factors. In addition, it is increasingly noticed that patients, who have survived a myocardial infarction, change their lifestyle and use dietary supplements with hope of improving their general health.

Considering the complexity of therapy and the ubiquitous use of dietary supplements, it becomes extremely important to recognize possible interactions between drugs and dietary supplements. Pharmacists play a key role in the prevention, recognition and management of these interactions in order to ensure adequate care for patients. Therefore, this thesis provides a systematic review of the interactions between dietary supplements and drugs used in the secondary therapy of myocardial infarction, based on scientific evidence. Various mechanisms of interactions, such as reduction of bioavailability, nephrotoxicity, hepatotoxicity, and changes in drug pharmacokinetics were explained.

This topic is not only relevant because of the high prevalence of myocardial infarction, but also because of the specific challenges it brings in pharmaceutical practice. The diploma thesis contributes to the development of the expertise of pharmacists in the optimal management of therapy for patients after myocardial infarction, which directly affects their health status and quality of life.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za prehranu i dijetoterapiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

SUSTAVNI PREGLED INTERAKCIJA DODATAKA PREHRANI I LIJEKOVA U SEKUNDARNOJ TERAPIJI INFARKTA MIOKARDA TEMELJEN NA DOKAZIMA

Lara Vlah

SAŽETAK

Infarkt miokarda predstavlja značajno kardiovaskularno oboljenje s visokom prevalencijom širom svijeta. U svrhu prevencije ponovnih kardiovaskularnih komplikacija, pacijentima se prepisuje sekundarna terapija koja obuhvaća širok spektar lijekova, poput β-blokatora, antitrombotika, statina, ACE-inhibitora, uz istovremenu kontrolu faktora rizika. Uz to, sve češće se primjećuje da pacijenti, koji su preživjeli infarkt miokarda, mijenjaju svoje životne navike te koriste dodatke prehrani u nadi poboljšanja općeg zdravstvenog stanja. S obzirom na kompleksnost terapije i sveprisutnu upotrebu dodataka prehrani, postaje izrazito važno prepoznati moguće interakcije između lijekova i dodataka prehrani. Upravo farmaceuti igraju ključnu ulogu u prevenciji, prepoznavanju i upravljanju tim interakcijama kako bi osigurali adekvatnu skrb za pacijente. Stoga ovaj diplomski rad pruža sustavan pregled interakcija između dodataka prehrani i lijekova korištenih u sekundarnoj terapiji infarkta miokarda, temeljen na znanstvenim dokazima. Pritom su objašnjeni raznoliki mehanizmi interakcija, kao što su smanjenje bioraspoloživosti, nefrotoksičnost, hepatoksičnost, te promjene farmakokinetike lijekova. Ova tema ne samo da je relevantna zbog česte pojavnosti infarkta miokarda, već i zbog specifičnih izazova koje donosi u ljekarničkoj praksi. Diplomski rad pridonosi razvoju stručnosti farmaceuta u optimalnom upravljanju terapijom pacijenata nakon infarkta miokarda, čime se direktno utječe na zdravstveno stanje i kvalitetu života pacijenata.

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

Rad sadrži: 54 stranica, 10 grafičkih prikaza, 4 tablice i 106 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Infarkt miokarda, interakcije, dodaci prehrani, lijekovi, mehanizam, sekundarna terapija

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Andrea Brajković, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Nutrition and Dietetics
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

SYSTEMATIC REVIEW OF INTERACTIONS OF DIETARY SUPPLEMENTS AND DRUGS USED IN SECONDARY THERAPY OF MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON EVIDENCE

Lara Vlah

SUMMARY

Myocardial infarction is a significant cardiovascular disease with a high prevalence worldwide. In order to prevent repeated cardiovascular complications, patients are prescribed secondary therapy that includes a wide range of drugs, such as β-blockers, antithrombotics, statins, ACE-inhibitors, with simultaneous control of risk factors. In addition, it is increasingly noticed that patients, who have survived a myocardial infarction, change their lifestyle and use dietary supplements with hope of improving their general health. Considering the complexity of therapy and the ubiquitous use of dietary supplements, it becomes extremely important to recognize possible interactions between drugs and dietary supplements. Pharmacists play a key role in the prevention, recognition and management of these interactions in order to ensure adequate care for patients. Therefore, this thesis provides a systematic review of the interactions between dietary supplements and drugs used in the secondary therapy of myocardial infarction, based on scientific evidence. Various mechanisms of interactions, such as reduction of bioavailability, nephrotoxicity, hepatotoxicity, and changes in drug pharmacokinetics were explained. This topic is not only relevant because of the high prevalence of myocardial infarction, but also because of the specific challenges it brings in pharmaceutical practice. The diploma thesis contributes to the development of the expertise of pharmacists in the optimal management of therapy for patients after myocardial infarction, which directly affects their health status and quality of life.

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

Thesis includes: 54 pages, 10 figures, 4 tables and 106 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Myocardial infarction, interactions, dietary supplements, drugs, mechanism, secondary therapy

Mentor: **Kristina Radić**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić**, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, **Ph.D.** *Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Andrea Brajković, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February 2024.