



ISSN 2241-3081

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
A QUARTERLY EDITION ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS

ΤΟΜΟΣ 26 | ΤΕΥΧΟΣ IV
VOLUME 26 | ISSUE IV

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014
OCTOBER - DECEMBER 2014

ΣΥΝΤΕΤΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: SILDENAFIL/PFIZER. ΕΠΙΚΑΛΥΨΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 25, 50 και 100 mg. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Θεραπεία ανδρών με διπλούτιο που σταύρωσε την ουράνη είναι η ανακανόντα να επιπλέξει και να διατηρήσει ο ασθενής επαρκή στάυρη ώστε να έχει ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα. Για να φέρει αποτέλεσμα το Sildenafil/Pfizer πρέπει να υπάρχει σεξουαλική διέγερση. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΙΣ: Υπερασμοθεία στη δραστική ουρά ή σε οποιδήποτε από τα έξι άδονα. Συμφωνα με τη γνωστή επίδραση του επί της μεταβολής σόδα μονοεδιέσιο του αώντου [όπως το νιτρώδες αμύλο] ή νιτρικά σε οποιδήποτε μορφή. Τα φάρμακα για τη θεραπεία της διπλούτιος γενιάς στάυρης, συμπεριλαμβανομένου του Sildenafil, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από άνδρες στους οποίους δεν συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα (π.χ. ασθενείς με σοφάρες καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως ασταθή στηθαλήγη ή ασθενή καρδιακή ανεπάρκεια). Το Sildenafil/Pfizer αντενδέκενται σε ασθενείς με απώλεια της δράσης στον ένα φραγμό λόγω μη-αρτηριακής προθύσιας Ιχακών οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβαίνει από τον ίδιο συσχετιζόταν ή ο ίδιο προηγούμενη ρήρηγμα ένων αναστολές της PDES (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφλακτικές της χρήσης). Η ασφάλεια του Sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις ακαλύπτουσες πιπαροκαρδινών και επιδεύμνων αντενδέκεται τη χρήση του στους ασθενείς αυτούς: σοβαρή πτυκτική ανεπάρκεια, πιπάστα (ωπαρική πίεση < 90/50 mmHg), πρόσθια αιτορική εγκεφαλική επιειδομέλια ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και λικόνων, εκφυλιστικές αιμοφλήστροποιότητες ή πιος η μελαχρυστική αιμοφλήστροποιότητα (μειοψηφήρια των ασθενών αυτών παροιστάζουν γενετικές ανομοιαίς στης αιμοφλήστροποιότητας φυσιοφρεστεράσες). ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ: Πρέπει να προηγηθεί λήψη ωτικού ιστορικού και φυσικής εξέτασης του ασθενή, ούτως ώστε να διαγνωστεί η διπλούτιο ψύρια στάυρης και να καθοριστούν τα πιθανά υποείδησμα αιτίας, πριν εξεταστούν το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικής αγωγής. Ο ιατρός πρέπει να κάνει εκτίμηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς πριν την έναρξη αποδιδούσας θεραπείας για τη διπλούτιο ψύρια στάυρης, εφόσον υπάρχει κάποια πιθανότητα εφαρμογής καρδιαγγειακών επιειδομάτων. Οι αιτορικές πρέπει να κάνεται με προσοχή εναντίον της καρδιαγγειακής ιδιότητας που προκαλούν ή παραδίδουν με την έκδοση του φραγμού και λικείται σε συσχετισμό με σεξουαλική δραστηριότητα. Στους ασθενείς με αιδημένη ευασθέτηση στα αγγειοδιασταλτικά αιμοπρελαμβανούνται και αυτοί με αποφρακτικές παθήσεις του χώρου εκδόσης της αιτορικής κοιλάς (π.χ. στάνωση της προτροφής αιτοφρακτικής) ή εκείνοι με το πάνω ανώντα στον παραγράφο Αντενδέξεις. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμπάντα, συσχετίζονται με ταυτόχρονη χρήση του Sildenafil/Pfizer, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασθενάσιον, απτηγγνήσια, αγγειακής εγκεφαλίτης αυραρρώση, παροδική ιχακώνη επειδομάτου, υπέτρεσης και υπότασης. Οι περισσότεροι, επίσης όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είναι πρότυποι υπάρχοντας καρδιαγγειακών πάρανότας κινδύνων. Πολλά από τα συμβάντα αναφέρθηκαν ότι συνεβαίνουν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επιστροφής και ή αμερός μετά από αυτήν και μερική αναφέρθηκε ότι συνεβαίνουν μετά τη χρήση του Sildenafil/Pfizer, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συμετεχτούν αμέσως με τους παράνοτας αυτούς ή με άλλους παρέγοντες. Τα φάρμακα για τη θεραπεία της διπλούτιο ψύρια στάυρης, συμπεριλαμβανομένου του Sildenafil, πρέπει να προσοχούνται με προσοχή σε ασθενείς με ανοτομικές δυσωμορφίες του πενεύς (όπως γνωστή, ίωση του Peyronie's) ή σε ασθενείς που ή κατάταση τους μπορεί να προδιδέστει για πριωτόποιο ή διαταραχή της δράσης, πρέπει να σταματήσει τη λήψη του Sildenafil/Pfizer και να συμβουλευτεί άμεσα ιατρό (βλ. παραγράφο Αντενδέξεις). Δεν συντιστάται η συγχρόνη λήψη Sildenafil με ριτσόνων (βλ. παραγράφο Αντενδέξεις). Συνιστάται προσοχή, τον οποίον πρέπει να μειωθεί στο ενδεχόμενο εμβράσιμης αρθροτακτικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλλα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με Sildenafil. Ωστόπερ, πρέπει να εξετάσεται τη δύση των 25 mg. Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς να λάβουν τα κάνουν σε περίπτωση αιτοφρακτικής διαταραχής της δράσης, πρέπει να επιτίμηση με ανθρώπινη συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδουλεύμαντα ασφαλεία, οι συγχρήτες αυτών των συμβατώντων δεν μπορούν να καθοριστούν με αξιοπιστία. Παρακάτω παρατίθενται ανά συχνότητα (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), ολοκληρωτικές (≤ 1/1000 έως < 1/10000), ή μεγαλύτερες) διαταραχές στη γαλακτοΐδη, αντεπίκληση της Lapp λάσπης ή διαποτρωφόρημα γαλακτού-γαλακτόζης. Δεν ενδέκενται τη χρήση του Sildenafil/Pfizer περιέχει αναγνώστες. Το Sildenafil/Pfizer δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τον άντρα, δεν παρούσασται κανεύτελλης με το φράκτο ανεπιθύμησης ενέργειας. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Το προφίλ ασφαλείας του Sildenafil/Pfizer βασίζεται σε 8691 ασθενείς, οι οποίοι ελάβαν το συνιστώντα δοσολογικό σχήμα σε 67, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με Sildenafil, ήταν κεφαλαγγία, έξαρψη, δυσπάτηση, οφθαλμικές διαταραχές, ρηνική συμφόρηση, ζάλη και οπτική χρωματική παρομόφωση, έξαρψη, ρηνική συμφόρηση, δυσπάτηση. Οχι συχνές: Υπηργία, υπασθασία, διαταραχές του επιπεξικού, οφθαλμικές διαταραχές, διαταραχές δικυρώσιας, λαγός, εμβούς, αισθημα πάλων, ταχικαρδία, δερματική εξάνθημα, μιαλγία, θεραπευτικός ρυθμός. Σπάνιες: Αντιδράσεις υπερεμπισθίασης, αγγειακό εγκεφαλικό επειδομάτου, συγκοπή, κάψωση, έμφραγμα μυοκαρδίου, κόπωτη παραμορφή, υπέτρεση, υπάτηση, έμετος, κάπως, καύση, έρεστοστιά. Μη γνωστές: Πρόσδικο ιχακώνη επειδομάτου, επιλήπτης κρίσης, μη αρτηριακή πρόσδικη αιμοφλήστροποιότητα (NAION), αποφράξη των αιμοφλήστροικων αγγειών, άλειψη αποτικών πεδίων, κοιλακή αρρυθμία, ασθενής στηθαλήγη, ή ασθενής αιτοφρακτικής παθήσεως, προστατική εγκεφαλική νευροπάθεια, πραπτησίας, παρατεταμήν στήνυχα. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Pfizer Hellas A.E. Λ.Μεσογείου 243, 154 51 N. Ψυχικό, Ελλάδα. Τηλ.: 210 6785800. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 25 mg: 21740/10-29-12-2011, 50 mg: 23252/10-29-12-2011, 100 mg: 23253/10-29-12-2011. ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 425mg: 16,17 €, 450mg: 19,81 €, 4x100mg Α.Τ.: 23,77 €. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 05/2012. ΓΛΗΝΑΙΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΣΙΩΝ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΕΤΕ ΣΤΗΝ ΕΤΑΙΡΙΑ.

ΣΥΝΤΕΤΗΜΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ VIAGRA (sildenafil). ΕΠΙΚΑΛΥΨΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 25, 50 και 100 mg. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το VIAGRA ενδείκνυται για ενήλικες άνδρες με στοιχική διυλεύσηγά, η οποία είναι η ανακοντική επίπτωση ή διατήρησης μεγάλων στάνυσας στην ουρανοποίηση σεξουαλική δραστηριότητα. Για να είναι αποτελεσματικό το VIAGRA πρέπει να υπάρχει σεξουαλική διέγερση. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερεμβασιά στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδυτα. Σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της επί της μεταβολικής οδού του μονοξειδίου του αζετού/κυαλικής μονοφασφορικής υαλοανάσης (cGMP), έχει δειχθεί ότι η σιλντεναφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρώδων, και επομένως αντενδέικνυται η υποχρήση της με δύτις μονοξειδίου του αζετού (όπως το νιτρώδες αμύλο) ή το νιτρώδη στο οποιοδήποτε μορφή. Τα φάρμακα για τη θεραπεία της στοιχικής διυλεύσης, η σοβαρή καρδιακή ανεπάσταση. Το VIAGRA αντενδέικνυται σε αποθέσεις της δράσης στον άντρα μόλις λαγών με-απτριοπλικής προθύματος ισχυρακής οπτικής υεροποτίδων (NAION), ανενέρευτα από το αν το συμβάλ αυτό έχει ουσιεστεί ή όχι με προηγουμένη χρήση την ανεπάσταση της προθύματος και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Η ασφαλεία της σιλντεναφίλης θετεί μελετηθεί στις ακόλουθες υποκατηνορίες ασθενών και επομένως αντενδέικνυται η χρήση της σε: σοβαρή ηπατική διυλεύση, υπόταση ιστορικού εφεδρικού επιστοιχίου του μοικρασού και γνωστές κληρονομίες, εκφυλιστικές αυμφιβλητοπροειδοποιήσεις, ίσως η μελαχρινωτική αυμφιβλητοσειδεπαύεια (μέμοντσαντα των ασθενών αυτών παρουσιάζουν γενετικές διαταρραίς των αυμφιβλητοπροειδοπροστατευτικών επιστοιχίων). **ΕΠΙΛΕΚΣ ΠΡΟΕΠΟΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Πρέπει να προηγείται λήψη ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση του ασθενή, ίσως ώστε να διαγνωστεί η στοιχική διυλεύση και να καθοριστούν τα πιθανά υποκείμενα αίτια, πριν εξεταστούν το ενδέχομενο χρήσης της φαρμακευτικής αγωγής. Καρδιαγγειακοί παρόντες κινδύνου. Πριν την έναρξη οποιαδήποτε θεραπεία για τη στοιχική διυλεύση, ο γιατρός πρέπει να κάνει εκτίμηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς, δεδουλεύοντας η αεσθενική δραστηριότητα. Στους ασθενείς με αιχμηρή εμασθοσία στα αγγειοδασταλτικά συμπεριφέρονται και αυτοί με αποφρακτικές παθήσεις του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλαίνης (π.χ. στένωση της αριστερής πτερυγίδης) ή υπερτροφική αιμορραγία στην πτερυγίδα. Μετά την κυλωφορία του πρώτον, στην αγορά αναφέρθηκαν συδαμένα καρδιαγγειακά συμβάτα συσχετίζονταν με ταυτόχρονη χρήση του VIAGRA. Συμπεριλαμβανόμενων εμφράσματος του μοικρασού, αισθάνομος στην απόσταση, αιφνιδιώματος καρδιαγγειακού θανάτου, κολιάκης αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλίτης αιμορραγίας, παρούσου ισχαιμικού επειδούσιου, υπέτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Πολλά από τα συμβάτα αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επανησής ή λίγο μετά από αυτή και μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν λίγο μετά τη χρήση του VIAGRA. χωρίς εξουσιαστική δραστηριότητα. Δεν είναι θετόντων να προσθοισθεί εδώ τα συμβάτα αυτά συνιστάνονται με τους παράγοντες ώστος (όπως γνωστά, ίνωση των στραγγαδών συμμάτων ή ράσος του Ρεγκιέτ) ή σε ασθενείς που η κατάσταση τους μπορεί να προδιαθέτει για πριασματική (όπως η δραπετοκυτταρική) αναγνώση, το πολλαπλόν μιελώμα ή η λευκηματική. **Ταυτόχρονη χρήση με άλλες θεραπείες της διυλεύσης στάσης:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης, αυμφεριλαμβανόμενής της σιλντεναφίλης, πρέπει να κρητηνοποιήσεται με προσοχή σε ασθενείς με δυναμικούς δυναμορρόφους που πένεις (όπως γνωστά, ίνωση των στραγγαδών συμμάτων ή ράσος του Ρεγκιέτ). Παραπομπής: Τα φάρμακα για την θεραπεία της στοιχικής διυλεύσης, αυμφεριλαμβανόμενής της σιλντεναφίλης, πρέπει να κρητηνοποιήσεται με προσοχή σε ασθενείς με αυταντικές δυναμορρόφους που πένεις (όπως γνωστά, ίνωση των στραγγαδών συμμάτων ή ράσος του Ρεγκιέτ). Ταυτόχρονη χρήση με αδρενεργικούς πολλαπλετών: Συνιστάται προσοχή, στανη σιλντεναφίλη χρηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν αδρενεργικό πολλαπλετό, οφερούντας μπαρέτη με δημητριακά υπότασης. Απότομη παρατηρήσεις στη σιλντεναφίλη χρήσης σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν αδρενεργικό πολλαπλετό τριν από την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδέχομενο έναρξης χρήσης της σιλντεναφίλης στη δύση των 25 mg. Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβούλευσονται στη σιλντεναφίλη ωστόσο με αιμορραγία Μελέτες με ανθρώπινα αιμορραγήτα πολλαπλετών ότι η σιλντεναφίλη ενισχύει την αντισυντολητική επιδρούση την πτυρωτοποιητική νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποφύλακτη χρήση της σιλντεναφίλης με ηνεγρή ποσημάτη πληρώματος. Επομένως, η σιλντεναφίλη πρέπει να χρητείται σε αιτίας τους ασθενείς μόνο μετά από προπετική αιδολήρηση των αναμνεύοντων φρεσκών σε σχέση προς τους πιθανούς κινδύνους. Το λεπτό αιώνιο που αποκτήσεται το διάκο περιέχει λατκότη. Το VIAGRA δεν θα πρέπει να χρητείται σε άνδρες με σπάνιες κληρονομικές διυλεύσεις στη γαλακτάτη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάτης ή δυσαπορόφητη γλυκαρτής-γλακατότης. **Συναίκες:** Δεν ενδέκνυται η χρήση του VIAGRA από γυναίκες. **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΥΤΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ:** Το VIAGRA δεν ενδέκνυται για χρήση στις γυναίκες. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχμένες σε γυναίκες η σε γυναίκες που θηλαστήσαν. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κοινωνείας μετά από χρήση, από τους στόματού, απλών δόσεων 100 mg σιλντεναφίλης σε γυνες εθελοντές. **ΑΝΕΠΙΓΥΜΗΤΙΚΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σύνοψη του ποσού ασφαλείας: Το προφιλ ασφαλείας του VIAGRA βασείται σε 8691 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν το συντόμων δοσολογικό σχήμα σε 67 ελεγχμένες με εκονικό φάρμακο κλίνικές μελέτες. Οι πιστυμένης ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοσορεία του φαρμάκου στην αγορά έχουν συγκεντρωθεί, καλύπτονται μέλα περιόδου > 9 χρόνια, κατ' έκτιμην. Επειδή δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον κάτοικο Αξέδια Κυκλοφορίας και δε συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι συγκάτετες αυτών των συμβατών δεν μπορούν να κωθορίζονται με εξιστηματική ποσημάτη. Παράκατα παρατηρήθηκαν από την επιπλέον στην αγορά κλίνικές μελέτες, αποτυπωμένες σε γυναίκες που αναφέρθηκαν από τη μετατροπή μετά από την παρατηρήση της κυκλοφορίας του φαρμάκου. Το προφιλ ασφαλείας του VIAGRA περιέχει λατκότη. **Μη γνωστές:** Παραδοσιακή επιστοχή, επιληπτική κρίση, υπερτροφική μοικρασία, κολιάκη μαρμαρώση, υπέταση, πατέστηση, επιστάση, θυραΐδωμα, κάπηλη, αιματορρία, αιμορραγία πεύσεως, θυραΐδωμα όλγως, κόπωση, αιμορραγία καρδιακού ρυθμού, σπόνδιος Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλωση, πριασμός, παραταπέμπνη στήση. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενέργειων: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενέργειων μετά από τη χρήση μέσων κυκλοφορίας των επικονιαστικών φαρμάκων είναι σημαντική. Επιπλέον τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφελουσ/κινδύνου του φαρμάκου προϊόντων είναι σημαντική. Επιπλέον τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφελουσ/κινδύνου του φαρμάκου προϊόντων είναι σημαντική.

Ελλάδα Εθνικό Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15652 Χαλαρώς, Αθήνα Φαξ: + 30 21 06549585, Τηλ: + 30 21 32040380/337 Ιστότοπος: http://www.eof.gr	Κύπρος Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείο Υγείας CY-1475 Λευκωσία Φαξ: +357 22508649 Ιστότοπος: www.moph.gov.cy/phs
---	---

ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Ηνωμένο Βασίλειο. EU/1/98/077/002-004, EU/1/98/077/013, EU/1/98/077/006-008, EU/1/98/077/014, EU/1/98/077/016-019, EU/1/98/077/010-012, EU/1/98/077/015. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Μεσογείου 243, 154 51 Νέο Ψυχικό, Τήλ: +30 210 6785800. **ΛΙΑΝΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ:** 4x25mg Λ.Τ.: 20,21 €, 4x50mg Α.Τ.: 24,77 €, 4x100mg Α.Τ.: 29,70 €, 8x25mg Λ.Τ.: 40,46 €, 8x50mg Α.Τ.: 49,54 €, 8x100mg Α.Τ.: 59,44 €. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.** ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΟΡΝΗΣΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 17 Απριλίου 2013. **ΓΙΑ ΠΑΝΗΣ ΣΥΝΤΑΓΑΡΧΕΙΣ ΛΑΙΦΟΡΜΟΥΣ ΠΑΡΑΔΟΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ**

Η ΣΚΛΗΡΟΤΗΤΑ ΤΟΥ VIAGRA®¹

τώρα διαθέσιμη και σε λευκό



Νέα όψη, απαράλλαχτη ποιότητα VIAGRA®²

Παρασκευάζεται ακολουθώντας τα ίδια υψηλά πρότυπα
και την ίδια προσοχή στη λεπτομέρεια²

Sildenafil Pfizer® (sildenafil citrate) tablets

Αυθεντική Ποιότητα από την Pfizer

Παραπομπή: 1. Kadioglu A, Grohmann W, Depko A et al. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: Multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. J Sex Med. 2008;5:726–734. 2. Marketing Authorizations Viagra & Sildenafil Pfizer

Pfizer Limited 2013. All rights reserved.



Pfizer Established Products

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Η συντομευμένη Περιήληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περιήληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από:
PFIZER HELLAS A.E. Λεωφ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Τηλ.: 210 6785800, Τηλ. Παραγγελιών: 210 8199060



Ποιοτική & Ποσοτική Σύνθεση

Symbicort® Turbuhaler® 160 µg/4,5 µg/εισπνοή, κόνις για εισπνοή.

Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει:

βουδεσονίδη 160 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 4,5 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Κάθε μετρούμενη δόση περιέχει: βουδεσονίδη 200 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 6 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Έκδοxa: Λακτόζη μονοϋδρική 730 μικρογραμμάρια ανά δόση.

Symbicort® Turbuhaler® 320 µg/9µg /εισπνοή, κόνις για εισπνοή.

Κάθε εισπνεόμενη δόση (δηλαδή η δόση που απελευθερώνεται από το επιστόμιο της συσκευής) περιέχει:

βουδεσονίδη 320 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 9 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Κάθε μετρούμενη δόση περιέχει: βουδεσονίδη 400 μικρογραμμάρια/εισπνοή και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη 12 μικρογραμμάρια/εισπνοή.

Έκδοxa: Λακτόζη μονοϋδρική 491 μικρογραμμάρια ανά δόση.

Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθυνθείτε στην εταιρεία AstraZeneca



Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναύτων, 151 25 Μαρούσι, Τηλ.: 210 68 71 500, Fax: 210 68 59 195,
Τηλ. Παραγγελιών: 210 55 96 970-2, Fax: 210 55 96 973, wwwastrazeneca.gr

Symbicort®
budesonide/formoterol

Welcome ΖΩ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΥΓΕΙΑ ΟΜΟΡΦΙΑ
Έρχεται για να αλλάξει τη ζωή μας!

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ
& ΕΝΤΥΠΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

2ο τεύχος
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2015

Με την επιστημονική υποστήριξη των εταιρειών:

- Αθλητιατρικής Ελλάδος
- Ακαδημίας Αντιγήρανσης
- Άνοιας
- Διαβήτη, Μεταβολικού Συνδρόμου και Παχυσαρκίας
- Διατροφολογικής
- Ιατρικής Γενετικής
- Μαιευτικής και Γυναικολογικής
- Μαστολογίας
- Ουρολογικής
- Ρομποτικής Χειρουργικής
- Φαρμακευτικής
- Χειρουργών Παίδων



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 26, ΤΕΥΧΟΣ IV,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2014

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
tsantili@pharm.uoa.gr

ΑΡΧΙΣΥΝΤΑΚΤΗΣ

Γ.Α. Καρίκας

Καθηγητής, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό
Ίδρυμα Αθηνών, karikasg@teiath.gr

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Δεμέτζος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών
Β. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

N. Κόλμαν

Galenica SA

X. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Μαχαίρας

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάτιρας

Επίκ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

E. Παντερή

Αναπλ. Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

E-mail για κατάθεση εργασιών:

tsantili@pharm.uoa.gr , karikasg@teiath.gr

**Για την ηλεκτρονική έκδοση της «Φαρμακευτικής»
και οδηγίες προς συγγραφείς
επισκεφτείτε την διεύθυνση: www.hsmc.gr**

*Tα άρθρα που δημοσιεύονται στην "Φαρμακευτική"
καταχωρούνται στα Chemicals Abstracts,
EMBASE και SCOPUS*

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 26, ISSUE IV,
OCTOBER - DECEMBER 2014

EDITOR

A. Tsantili

Professor, University of Athens,
tsantili@pharm.uoa.gr

CO EDITOR

G.A. Karikas

Professor, Technological Educational
Institute of Athens, karikasg@teiath.gr

EDITORIAL BOARD

C. Demetzos

Professor, University of Athens

V.J. Demopoulos

Professor, University of Thessaloniki

N. Kolman

Galenica SA

Ch. Kontogiorgis

PhD, University of Thessaloniki

P. Kourounakis

Emeritus Professor,
University of Thessaloniki

P. Macheras

Professor, University of Athens

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Assistant Professor, University of Patras

I. Panderi

Associate Professor, University of Athens

D. Rekkas

Associate Professor, University of Athens

E-mail for manuscript submission:

tsantili@pharm.uoa.gr , karikasg@teiath.gr

**For "Pharmakeftiki" electronic edition
and instructions to authors
please visit www.hsmc.gr**

*Articles published in "Pharmakeftiki" are indexed
in Chemical Abstracts, EMBASE and SCOPUS*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Η συμβολή των “omics” στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων <i>Νατάσσα Πίππα και Κώστας Δημέτζος</i>	128-138	The contribution of “omics” to the development of new medicines <i>Natassa Pippa and Costas Demetzos</i> 128-138	
Αιωρούμενα Εισπνεόμενα Σωματίδια σε Αστικές Περιοχές και Κίνδυνος για Καρδιοπνευμονική Θνητιμότητα και Καρκίνο του Πνεύμονα. Αντιοξειδωτικά και Συμπληρώματα Διατροφής για την Πρόληψη των Αρνητικών Επιπτώσεων στην Υγεία <i>Αθανάσιος Βαλαβανίδης, Θωμαΐς Βλαχογιάννη, Κωνσταντίνος Φιωτάκης</i>	139-156	Airborne Particulate Matter in Urban Areas and Risk for Cardiopulmonary Mortality and Lung Cancer. Dietary Antioxidants and Supplementation for Prevention of Adverse Health Effects <i>Athanasiros Valavanidis, Thomaïs Vlachogianni, Konstantinos Fiotakis</i> 139 -156	
Εισαγωγή στη φωτοχημική αποικοδόμηση <i>Ολγα Γαλανοπούλου,</i> <i>Αικατερίνη Αντωνιάδου - Βυζά</i>	157-161	Introduction to Photochemical Degradation <i>Olga Galanopoulou, Ekaterini Antoniadou - Vyza</i> 157 -161	
Εις Μνήμην	162	Memorial	162
Report on the 1st International Congress «From Drug Discovery to Drug Delivery»	163-164	Report on the 1st International Congress «From Drug Discovery to Drug Delivery»	163-164
Εκδηλώσεις	165-166	Meetings	165-166
Νέα - Εξελίξεις	167-168	News & Developments	167-168

Γραφείο Διοίκησης Ελληνικής Εταιρείας
Φαρμακοχημείας
ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 211 100 1764
E-mail: f.karaoulani@zita-management.com

Hellenic Society of Medicinal Chemistry
Management Office
ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1st klm Peanias - Markopoulou
19002, Peania, Greece
Tel.: + 30 211 100 1764
E-mail: f.karaoulani@zita-management.com

Η συμβολή των “omics” στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων

Νατάσσα Πίππα και Κώστας Δεμέτζος*

Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15784, Αθήνα

Περίληψη

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για ένα ευρύ φάσμα σοβαρών και ανίατων νόσων. Νέα φάρμακα απαιτούνται για την καταπολέμηση πολλών σοβαρών νόσων. Η «συστημική προσέγγιση» (“systems approach”) προτείνεται ως μία επιστημονική βάση για την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων τροποποιητικών παραγόντων της νόσου, δηλαδή νέων φαρμάκων, ασφαλών και

αποτελεσματικών βασισμένων στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Η πλήρης ολοκλήρωση του στόχου της Συστημικής Βιολογίας και η ανακάλυψη καινοτόμων φαρμάκων με πολυφαρμακολογική δράση θα επιτρέψει τον ορθολογικό σχεδιασμό των συνδυαστικών θεραπειών που είναι ικανές και αποτελεσματικές για την αποκατάσταση της ισορροπίας σε διαταραχή που προκαλεί μία νόσος.

1. Τα νέα δεδομένα στην ανάπτυξη φαρμάκων

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για ένα ευρύ φάσμα σοβαρών και ανίατων νόσων. Τα λοιμώδη νοσήματα είναι ένας πρωταρχικός στόχος σε αυτήν την επιτακτική ανάγκη. Η ταχεία ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά έχουν οδηγήσει στην εξάντληση των αποτελεσματικών παραγόντων και συνεπώς λοιμωδών διαταραχών αποτελούν σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία. Η αύξηση της αναλογίας των ηλικιωμένων στον πληθυσμό των δυτικών χωρών ωθεί σε μία μεγάλη επιβάρυνση της κοινωνίας σε νόσους.^{1,2} Παραδείγματα χρόνιων προϊουσών διαταραχών περιλαμβάνουν:

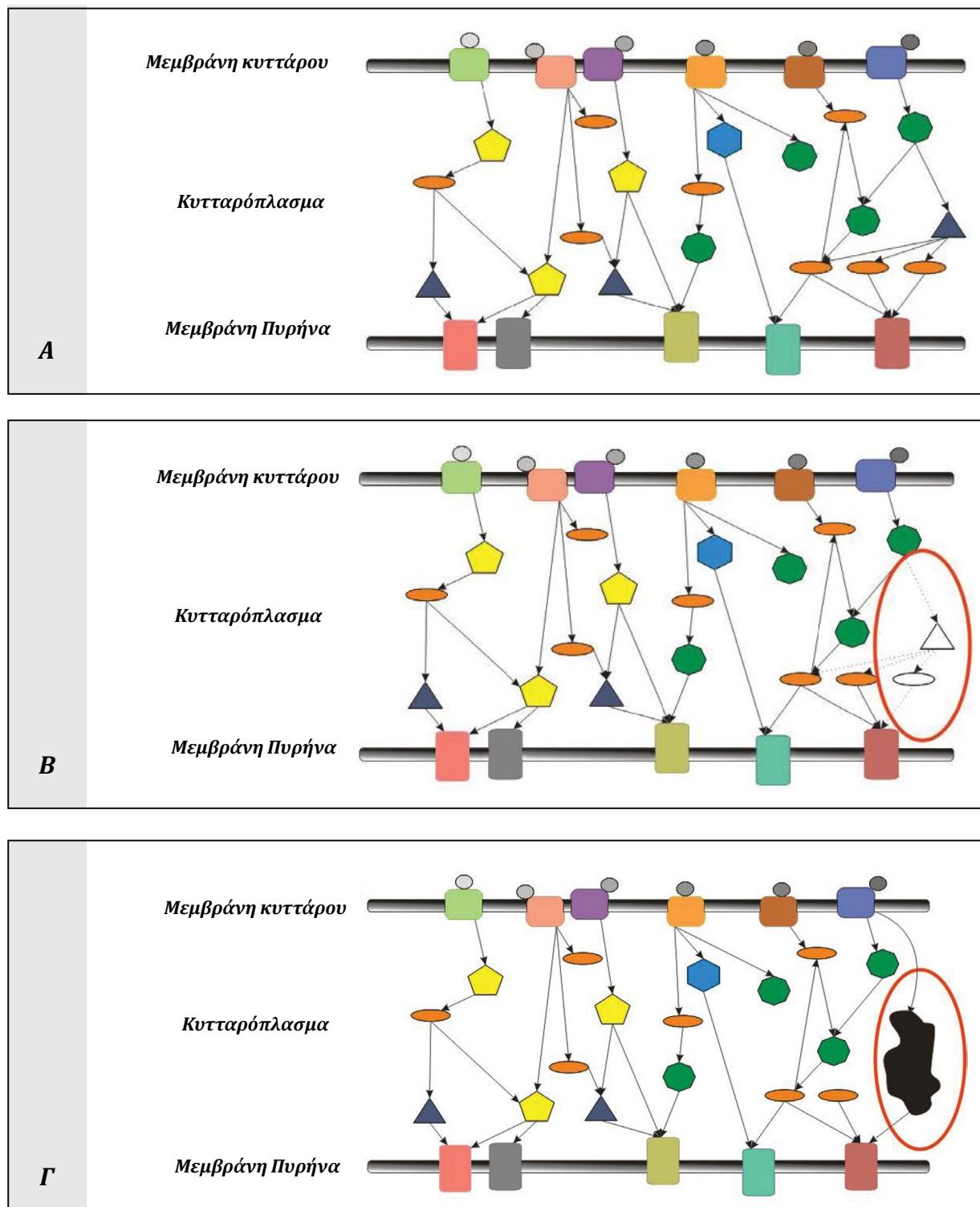
- καρδιαγγειακές παθήσεις
- νευροεκφυλιστικές παθήσεις (π.χ. νόσος του Alzheimer, νόσος του Parkinson)
- ψυχιατρικές διαταραχές (π.χ. διαταραχές άγχους, κατάθλιψη και σχιζοφρένεια)

νόσους του μεταβολισμού (σακχαρώδης διαβήτης και οστεοπόρωση)

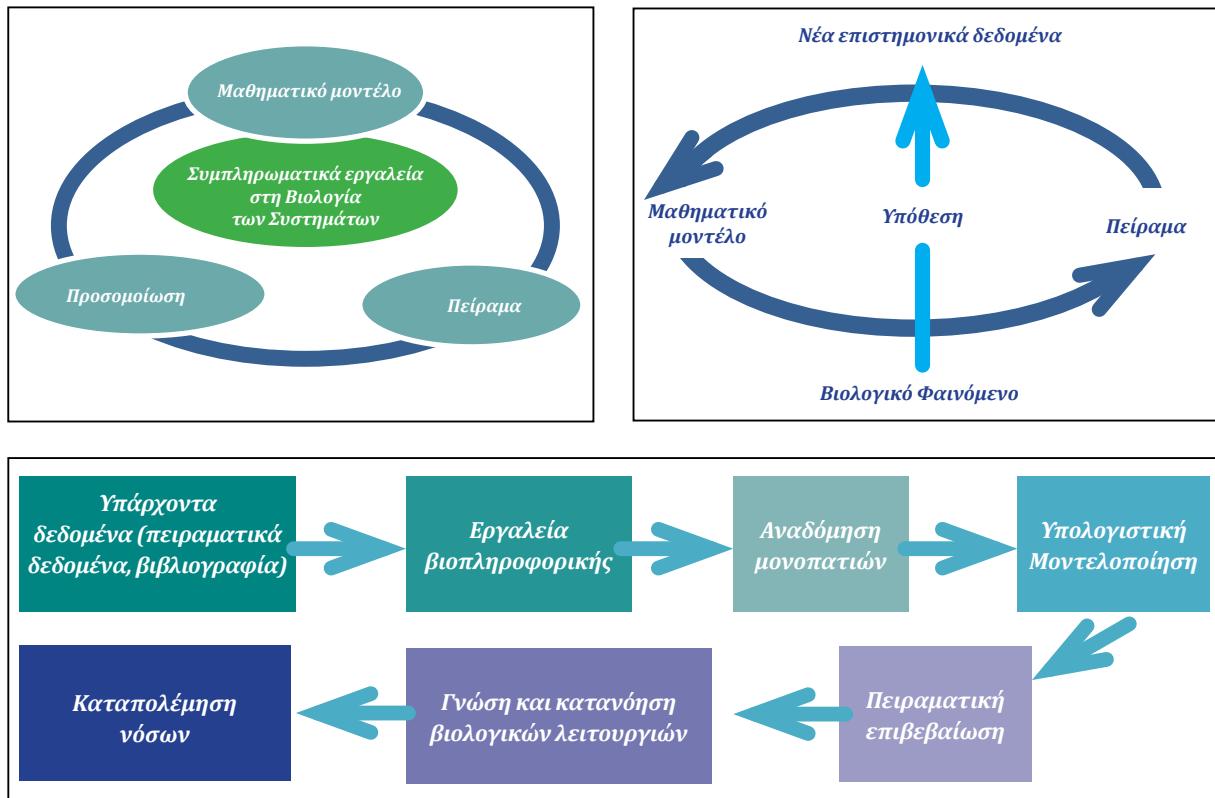
■ καρκίνος

Νέα φάρμακα που απαιτούνται επειγόντως για την καταπολέμηση πολλών σοβαρών νόσων σε αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπρόσθετα, εμφανίζονται χαρακτηριστικές νόσοι που σχετίζονται με το χαμηλό βιοτικό επίπεδο (poverty - related diseases). Η αύξηση του βιοτικού επιπέδου έχει εισάγει το σακχαρώδη διαβήτη και τον καρκίνο, ως νόσους υψηλού κινδύνου που δεν μπορούν εύκολα να διαχειριστούν λόγω ανεπαρκών υποδομών. Η τρέχουσα ανακάλυψη φαρμακομορίων και έρευνα για την ανάπτυξή τους εξακολουθεί να επικεντρώνεται στην προσέγγιση ότι «ένα φάρμακο» αλληλεπιδρά με «έναν στόχο» (δηλαδή οι ερευνητικοί προσανατολισμοί του «ενός φαρμάκου για έναν στόχο» / “single target-single drug” concept).^{1,2} Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτά τα φάρμακα είναι μόρια μικρού μοριακού βάρους, που λαμβάνονται με χημική σύνθεση ακόμη και αν τα βιοφαρμακευτι-

* Συγγραφέας υπεύθυνος για την αλληλογραφία: demetzos@pharm.uoa.gr



Σχήμα 1: **A.** Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων **B.** Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων ασθενών κυττάρων και **Γ.** Σχηματικό δίκτυο διακίνησης σημάτων παρουσία φαρμάκου



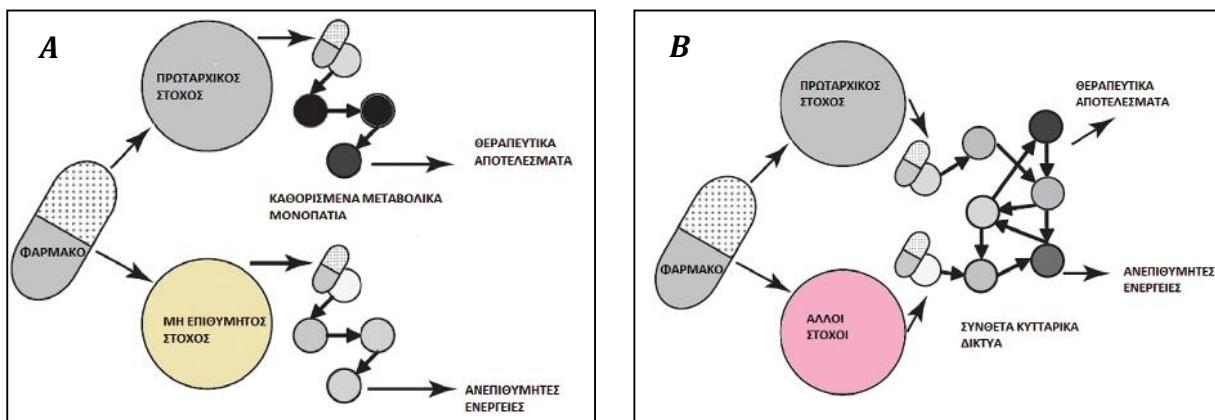
Σχήμα 2: Συμπληρωματικά εργαλεία στη Βιολογία των Συστημάτων

κά προϊόντα (bio-pharmaceutical products) βρίσκονται στο επίκεντρο των νέων ανακαλύψεων και των στρατηγικών ανάπτυξης. Επιπρόσθετα, κατά κανόνα τα φάρμακα αυτά διαθέτουν ευρύ «θεραπευτικό παράθυρο» (τα θεραπευτικά απέχουν από τα τοξικά επίπεδα του φαρμάκου), επιτρέποντας τη χρήση της ίδιας δόσης από όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τη γενετική τους ποικιλότητα, την ηλικία, το φύλο, τη χορήγηση άλλων φαρμάκων κλπ. («ένα μέγεθος που ταιριάζει σε όλους» / 'one size fits all').

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η προσέγγιση του ενός φαρμάκου για ένα στόχο υπήρξε πολύ γόνιμη, δίνοντας τα λεγόμενα *block buster* φάρμακα.^{1,2} Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων που πραγματικά τροποποιούν τη διαδικασία της νόσου (δηλ. δρουν ως τροποποιητικά της νόσου περισσότερο σε σύγκριση με τη μείωση των συμπτωμάτων) αποτελεί μία μεγάλη επιστημονική προσέγγιση. Η θεραπεία σοβαρών νόσων μπορεί όμως να απαιτεί πολύπλοκες παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, οι εξατομικευμένες θε-

ραπευτικές παρεμβάσεις, με βάση το γονοτυπικό χαρακτηρισμό των μεμονωμένων νόσων μπορεί να χρειαστούν για την αντιμετώπιση της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων στην παθολογία, καθώς και τη μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία σε ειδικές ομάδες ασθενών (παιδιά, ηλικιωμένοι). Επιπλέον, λόγω της πλαστικότητας των βιολογικών συστημάτων (plasticity of biological systems), ορθολογικοί συνδυασμοί των φαρμάκων μπορούν να απαιτούνται. Τέλος, οι έγκαιρες προληπτικές παρεμβάσεις, με βάση τις ανταποκρίσεις των βιοδεικτών / τα επίπεδα των βιοδεικτών στο πλάσμα, βοηθούν στον καθορισμό του θεραπευτικού σχήματος.^{3,4}

Τέτοιες πολύπλοκες παρεμβάσεις στην κλινική πρακτική με βάση τους βιοδεικτες προβλέπονται από τη μοντελοποίηση και την προσομοίωση της λειτουργίας του βιολογικού περιβάλλοντος. Η «συστημική προσέγγιση» ("systems approach") που προτείνεται ως μία επιστημονική βάση για την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων τροποποιητικών παραγόντων της νόσου.



Σχήμα 3: A. Κλασσική θεώρηση της δράσης του φαρμάκου. B. Θεώρηση της δράσης του φαρμάκου μέσω της Συστημικής Φαρμακολογίας

Λαμβάνοντας υπόψη τις εξελίξεις της επιστήμης για την ανάπτυξη των νέων στρατηγικών στην περίθαλψη, η φαρμακευτική έρευνα εμφανίζεται να κατέχει κεντρική θέση μεταξύ βιολογίας, χημείας, φυσικής, μαθηματικών, φαρμακευτικών και ιατρικών επιστημών αλλά και άλλων επιστημονικών κλάδων όπως της Βιοθημικής, της Κοινωνιολογίας και της Νομικής.

2. Η συστημική Βιολογία και η συμβολή της στην ανακάλυψη φαρμάκων

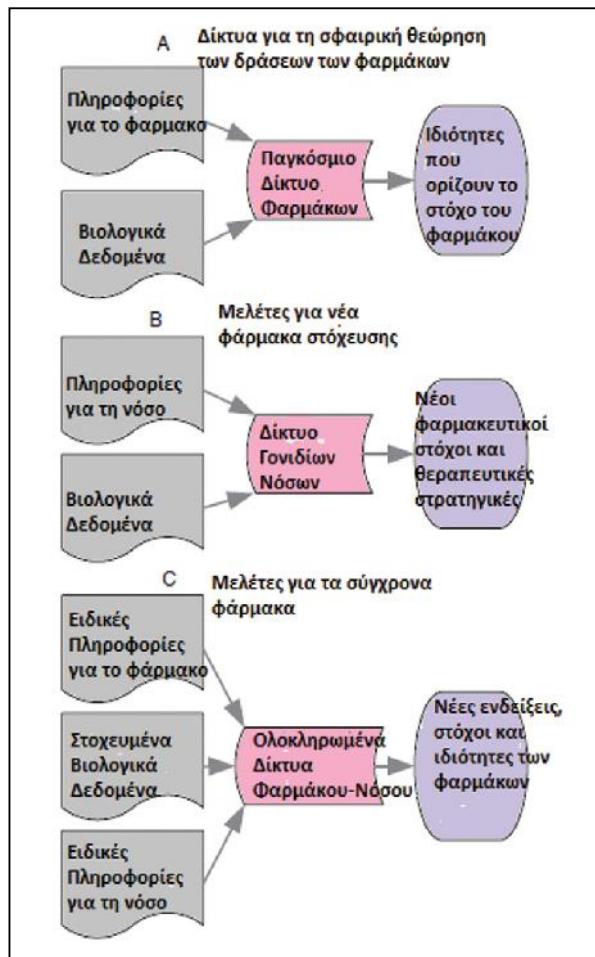
Η συστημική βιολογία έχει το χαρακτηριστικό της συνεργασίας επιστημόνων από διάφορα πεδία, καθώς για τη δόμηση και επαλήθευση κάθε θεωρίας απαιτούνται γινώσεις από το πεδίο της βιολογία, τα μαθηματικά, τη φυσική και την επιστήμη της πληροφορικής, καθώς και άλλους επιμέρους τομείς (Σχήματα 1 και 2). Η μεγάλη διαφοροποίηση, διερευνώντας ένα βιολογικό συμβάν από πλευράς συστημικής βιολογίας, έγκειται στο ότι δεν έχουμε απλά μια συσχέτιση συμβάντων. Αντίθετα, με βάση τις πληροφορίες και τα δεδομένα που παράγονται, δομείται ολόκληρο το βιολογικό σύστημα. Στο σύστημα αυτό ελέγχεται η επικοινωνία μεταξύ των μερών καθώς και τα αποτελέσματα που έχει εν τέλει η ενεργοποίηση κάθε μέρους χωριστά.³⁻⁶

Η συστημική βιολογία θα συμβάλει τόσο στην αναγνώριση πιθανών στόχων για τα φάρμακα (drug target prediction), όσο και στην εξοικονόμηση χρημάτων από μη στοχευόμενες έρευνες. Πέρα από την ιδιαίτερα εμφανή σημασία της συστημικής βιολογίας

Πίνακας 1: Οι μέθοδοι της Συστημικής Βιολογίας

Μέθοδοι της βιολογίας των συστημάτων
Γονιδιοματική
• Άλληλούχιση γονιδιωμάτων
• Μαζική ανάλυση έκφρασης mRNA
• Γενετικές αλληλεπιδράσεις
Πρωτεομική
• ChIPs πρωτεΐνων
• Υβριδικές αναλύσεις
• Φασματογραφία μάζας
Χημικές βιβλιοθήκες
Μεταβολομική
Ανάλυση δεδομένων
• Βιοπληροφορική/ανάλυση μικροσυστοιχιών
• Ανάλυση δικτύων και μαθηματική μοντελοποίηση

στην βιομηχανία φαρμάκων για την καταπολέμηση νόσων. όπως ο καρκίνος και τα αυτοάνοσα νοσήματα, υπάρχει και μεγάλο ενδιαφέρον για την αποκρυπτογράφηση των λειτουργιών των κυττάρων και εν τέλει των οργανισμών. Χρησιμοποιώντας τις νέες μαζικές μεθόδους μέτρησης πρωτεΐνων και DNA, οι ερευνητές διαθέτουν μεγάλη ποσότητα δεδομένων, αλλά και το εργαλείο, τη συστημική βιολογία δηλαδή, για να τα αξιοποιήσουν. Αποκρυπτογραφώντας τις οδούς διάδοσης σημάτων στα κύτταρα και τον οργανισμό ολόκληρο, μπορούν οι ερευνητές να προβλέψουν την επίδραση διαφόρων ουσιών. Έτσι όσο πιο ακριβή και αξιόπιστα γίνονται τα συστημικά μοντέλα, τόσο πιο



Σχήμα 4: Τύποι των μελετών δικτύων στη Συστημική Φαρμακολογία. Οι μελέτες δικτύων στη Συστημική Φαρμακολογία μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις ευρείες κατηγορίες: (A) Παγκόσμια μελέτες του δικτύου των φαρμάκων που ενσωματώνουν πληροφορίες για πολλούς τύπους φαρμάκων και βιολογικών δεδομένων, όπως η αλληλεπίδραση πρωτεΐνων. Αυτές οι ιδιότητες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις ιστορικές τάσεις ανάπτυξης φαρμάκων και ζ μπορεί να προτείνουν ιδιότητες που σχετίζονται με το στόχο του φαρμάκου. (B) Δίκτυο μελετών συγκεκριμένων νόσων που χρησιμοποιούν πληροφορίες σχετικά με μια συγκεκριμένη ασθένεια για τον εντοπισμό δυνητικών νέων φαρμάκων στόχων καθώς και θεραπευτικών στρατηγικών. (C) Μελέτες που ενσωματώνουν πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένες νόσους και τα δίκτυα που μπορούν να εντοπίσουν νέες ενδείξεις για τα φάρμακα, άγνωστους στόχους των φαρμάκων, και άλλα δυνητικά ενδιαφέρουσες νέες ιδιότητες των φαρμάκων

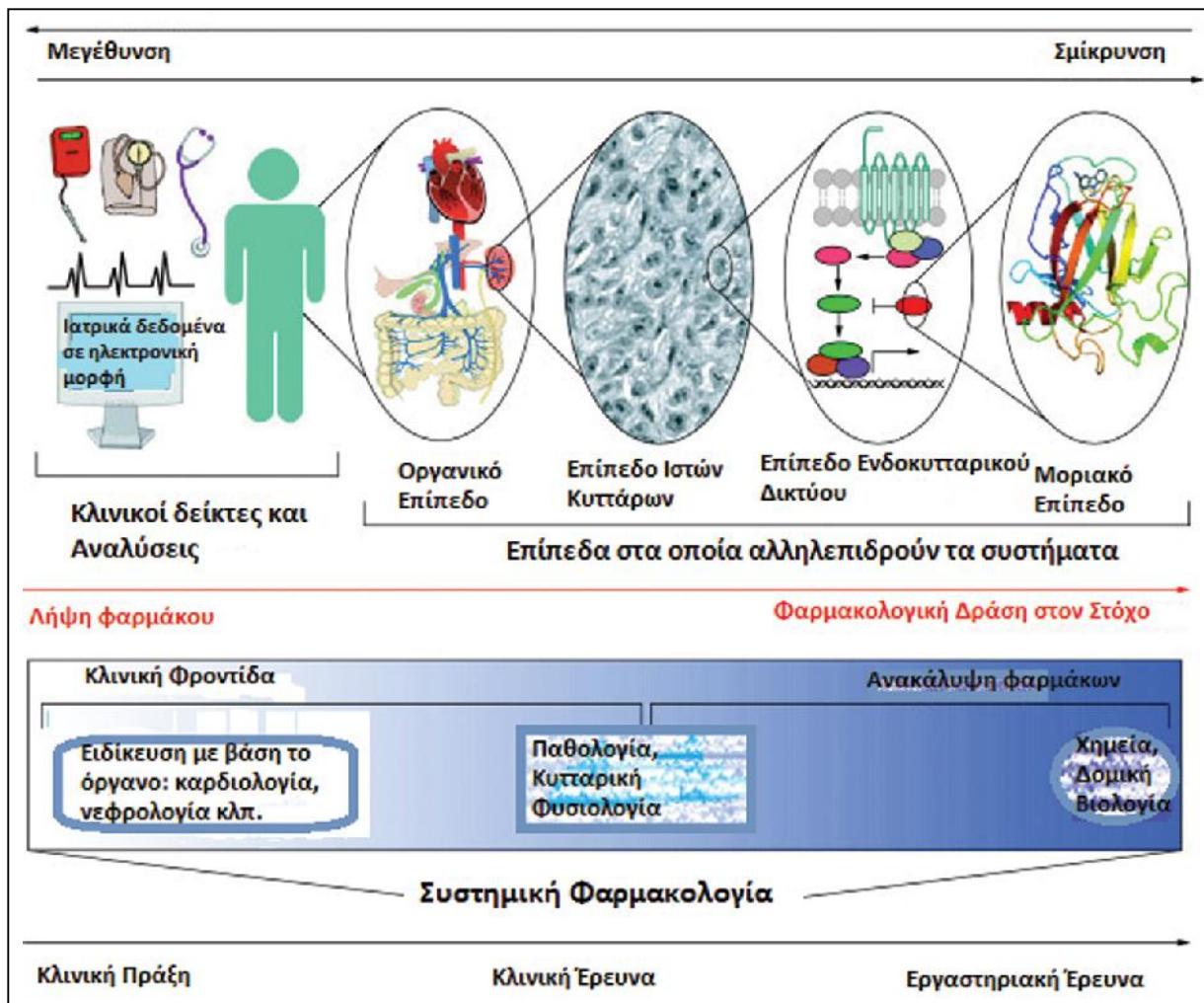
κοντά στην επίλυση διαφόρων βιολογικών προβλημάτων θα φθάνουμε. Επίσης, θα μπορεί να προβλεφθεί και η επίδραση διάφορων εξωτερικών παραγόντων στην υγεία μας, όπως ρύποι ή επεξεργασμένες χημικά τροφές. Μαζί με τα παραπάνω, μπορεί κανείς να σκεφτεί κανείς πολλές ακόμα εφαρμογές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη ζωή του ανθρώπου.

Το επίκεντρο της Βιολογικής έρευνας μετατοπίζεται σταδιακά από την ποιοτική ανάλυση των Βιολογικών μηχανισμών στον ποσοτικό προσδιορισμό όσον αφορά:

- τα επίπεδα έκφρασης του γονότυπου ενός οργανισμού
- τον τρόπο με τον οποίο αυτή η έκφραση ρυθμίζεται
- τις συνέπειες των παραπάνω ενεργειών στο επίπεδο της πρωτεΐνικής έκφρασης και
- τους τρόπους με τους οποίους οι πρωτεΐνες δρουν ταυτόχρονα ή συνεργατικά σε διαφορετικά βιοχημικά μονοπάτια, τα οποία δύναται να οριστούν ως λειτουργικά δίκτυα που συντηρούν και αναπτύσσουν βιολογικές πληροφορίες. Στη βιολογική έρευνα έχει γίνει το πέρασμα από τη γενετική στη γενωμική και γενικότερα στην εποχή των -omics (-ομική), δηλαδή χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι γενομική αντί της γενετικής, πρωτεομική αντί της πρωτεΐνικής, μεταβολομική αντί της μεταβολικής (Πίνακες 1 και 2). Με άλλα λόγια το αντικείμενο μελέτης πλέον είναι η ταυτόχρονη μελέτη όλων των γονιδίων, όλων των πρωτεϊνών και όλων των μεταβολιτών του κάθε συστήματος.

Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος έχει χαρτογραφήσει το σύνολο σχεδόν των γονιδίων που περιέχονται στο ανθρώπινο DNA και αποτελεί τη βάση για τη συσχέτιση τους με την πρωτεΐνοσύνθεση, τη μεταβολική ρύθμιση και τις φυσιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο. Έως τώρα, η πρόοδος για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα συγκεκριμένα αυτά μέρη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ώστε να διαμορφώνουν συστήματα που εκτελούν πολύπλοκες βιολογικές λειτουργίες, ακολουθεί έναν αργό ρυθμό. Η πολυεπίπεδη θεώρηση ενός συστήματος, είναι απαραίτητη για την κατανόηση της δυναμικής πολυπλοκότητας που υποκρύπτει η φυσιολογία των κανονικών και των παθολογικών καταστάσεων (Σχήματα 3 και 4).

Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας



Σχήμα 5: Από την ανακάλυψη φαρμάκων στην Συστημική Φαρμακολογία και στην κλινική πράξη

έχει οδηγήσει στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης αποτύπωσης της χαρτογράφησης των λειτουργιών της ζωής. Η επόμενη πρόκληση που αναδύεται είναι η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αναρίθμητων υποκυτταρικών συστατικών. Η γνώση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και η πρόσφατη πρόοδος στα πεδία της Πρωτεομικής, η γνώση δηλαδή της λειτουργικής συμπεριφοράς και της δομής όλων των πρωτεΐνων που συμμετέχουν σε ένα υπό μελέτη σύστημα, της ανάλυσης των μεταβολικών δικτύων (μεταβολομική) και στην τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του DNA (γενομική), η γνώση του πόσο και ποια γονίδια υπέρ- ή υπό- εκφράζονται

αναδεικνύουν την αναγκαιότητα της συστημικής ενσωμάτωσης των δεδομένων των πειραμάτων και της θεωρίας, ώστε να αποκωδικοποιηθεί λειτουργία της ζωής. Στη βιολογία συστημάτων, επιστημονικά πεδία που δεν συνδέονται μεταξύ τους, όπως η χημεία, η βιοχημεία, η μοριακή βιολογία, η κυτταρική φυσιολογία και η λειτουργία των πολυκυτταρικών οργανισμών, ενωποιούνται μέσω υπολογιστικών πρότυπων, μοντέλων, σύμφωνα με τις αρχές της εφαρμοσμένης μηχανικής.

Στόχο της συστημικής ή βιολογίας συστημάτων αποτελεί η ακριβής πρόβλεψη και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς των βιολογικών συστημάτων. Το

Πίνακας 2: Ορισμοί των βασικών όρων της Συστημικής Φαρμακολογίας

Όρος	Ορισμός
Στόχος Φαρμάκου	Μία πρωτεΐνη, τυπικά ένα ένζυμο και /ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας, στην οποία ένα φάρμακο δεσμεύεται και προκαλεί μια αλλαγή (θετική ή αρνητική) της δράσης του.
Druggability	Η πιθανότητα του επιτυχούς σχεδιασμού ενός μικρού μορίου ή ενός βιολογικού μορίου που μπορεί να παρεμβαίνει ή να προωθεί τη δράση ενός δεδομένου στόχου με φαρμακολογικό αποτέλεσμα.
Γονιδίωμα	Το συνολικό γενετικό υλικό ενός οργανισμού. Αυτό περιλαμβάνει περιοχές κωδικοποίησης καθώς και περιοχές μη κωδικοποίησης.
Πρωτέωμα (Proteome)	Το σύνολο των πρωτεΐνων που εκφράζονται από το γονιδίωμα.
Druggome	Το σύνολο των πρωτεΐνων που είναι στόχοι των φαρμάκων.
Δίκτυο βιολογικής Σηματοδότησης (Biological signaling network)	Οδοί κυτταρικής σηματοδότησης που αναπαρίστανται ως αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του συστήματος ως αικμές και κόμβοι. Αυτές οι αναπαραστάσεις μας επιτρέπουν να υπολογίσουμε τις ιδιότητες του συστήματος.
Διμερές γράφημα (Bipartite graph)	Ένα γράφημα-θεωρητικός όρος που περιγράφει ένα δίκτυο όπου οι κόμβοι που προέρχονται από 2 ανεξάρτητα σύνολα (παραδείγματα που αναφέρθηκαν στο κείμενο είναι τα σύνολα των φαρμάκων και των φαρμακευτικών στόχων ή των γονιδίων και των νόσων) και κάθε αικμή συνδέει έναν κόμβο από την πρώτη ομάδα στην άλλη ομάδα.
Κόμβοι (Nodes)	Μια αναπαράσταση ενός στοιχείου μέσα σε ένα δίκτυο που παίρνει μέρος σε μια αλληλεπίδραση με ένα άλλο συστατικό στο δίκτυο. Βιολογικοί κόμβοι σηματοδότησης του δικτύου μπορεί να είναι τα ένζυμα, οι πρωτεΐνες, δίαιυλοι ιόντων, υποδοχείς, παράγοντες μεταγραφής, τα γονίδια, τα ίόντα, τα μικρά μόρια, ή τα λιπίδια.
Αικμές (Edges)	Μια αναπαράσταση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των 2 συστατικών (κόμβων) μέσα σε ένα βιολογικό δίκτυο σηματοδότησης. Οι αικμές αντιπροσωπεύουν δεσμευτικές αντιδράσεις, έκφραση γονιδίου, ή ενζυματικές αντιδράσεις, όπως μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, μοριακή μετατροπές (δηλαδή, του ATP σε cAMP).
Πρότυπο Σηματοδοσίας (Signaling motif)	Ένα πρότυπο σηματοδότησης της ροής μέσα σε ένα δίκτυο. Τα πρότυπα περιλαμβάνουν βρόχους ανάδρασης, πρόσθιας φοράς βρόχους, και bifan βρόγχους.
Πλεόνασμα Δικτύων (Network redundancy)	Όταν > 1 μονοπάτια συμμετέχουν στη σηματοδότηση, η ροή των γεγονότων οδηγεί στο ίδιο αποτέλεσμα.

παραπάνω προαπαιτεί την ικανότητα της περιγραφής όλων των αποκρίσεων των στοιχείων που ορίζει το σύστημα χρησιμοποιώντας:

1. Συστημικές, γενετικές και περιβαλλοντικές διαταραχές ενός πρότυπου συστήματος.
2. Την ακριβή παρακολούθηση όλων των αποκρίσεων που συνεπάγονται οι παραπάνω διαταραχές σε επίπεδο γονιδιακό, πρωτεϊνικό, πληροφοριακό για τα διάφορα προκύπτοντα μονοπάτια καθώς και φαινοτυπικό.
3. Την ενσωμάτωση αυτών των μετρήσεων σε μια δυναμική δομή πληροφοριών.
4. Τη διατύπωση και τον επαναληπτικό έλεγχο των μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν το σύστημα. Ακόμη, τα Σύγχρονα Διαγνωστικά

Εργαλεία ο δηγούν στη δυνατότητα προσυμπτωματικών ελέγχων με προφανή ευεργετήματα λόγω της πρώιμης διάγνωσης όσον αφορά τον ασθενή.

3. Οι επιστημονικοί κλάδοι των -omics και η εξατομικευμένη θεραπεία

Το γεγονός οι οργανισμοί δεν αποτελούνται από μεμονωμένα αθροίσματα γονιδίων, πρωτεϊνών, μεταβολιτών οδήγησε στην εισαγωγή του όρου: **συστημική βιολογία** (Systems biology). Η βιολογία συστημάτων επιχειρεί να εξετάσει τα βιολογικά συστήματα στην ολότητα τους λαμβάνοντας υπόψη και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιπέδων της κυττα-

Πίνακας 3: Μελέτες Συστημικής Βιολογίας, οι οποίες διασαφηνίζουν την Παθοφυσιολογία και τη Φαρμακολογική Δράση

Μεθοδολογία	Περιγραφή
Γονιδιοματική και Πρωτεομική	Μεγάλης κλίμακας πειραματική ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης, γενωμικών ή επιγενετικών παραλλαγές, μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων που προκύπτουν από διαφορετικές συνθήκες, περιλαμβάνει φωσφοπρωτεωμική και την χημική πρωτεωμική. Τα κύτταρα ή τα δείγματα ιστού, υπόκεινται σε συνθήκες (π.χ. φαρμακευτική αγωγή, στρεσσογόνες καταστάσεις, παθολογικά έναντι του φυσικού τύπου / κανονική) και την απόκριση που αναλύεται σε σύγκριση με έναν έλεγχο. Το επίπεδο της έκφρασης, της γενετική παραλλαγής, το φαινόμενο της φωσφορύλωσης, και άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις μπορεί να παρακολουθούνται.
Μεγάλης κλίμακας μοριακός έλεγχος και ανάλυση δομής φαρμάκου-στόχου	Πειραματικές και υπολογιστικές μέθοδοι αποκαλύπτουν τους αγγωνατες στόχους και /ή την πληθώρα των φαρμάκων. Οι αναλύσεις αυτές μπορεί να επιτρέψουν την περαιτέρω χαρακτηρισμό των στόχων που αναστέλλονται από κοινά φάρμακα, ή και αντίστροφα.
Αναλύσεις shRNA/siRNA (shRNA/siRNA screens)	Μια υψηλής απόδοσης έκδοση της αδρανοποίησης ενός μεμονωμένου γονιδίου και αναλύοντας την επίδραση του στα κύτταρα. Πληροφορίες που προκύπτουν μπορεί να εξηγήσουν / προβλέψουν τη λειτουργία μιας πρωτεΐνης στη νόσο ή το αποτέλεσμα της αναστολής της πρωτεΐνης ως ένα μέσο αξιολόγησης της δράσης φαρμάκου-στόχου.
Ανάλυση Δικτύου και Υπολογιστές Μέθοδοι (Network analysis and computational methods)	Ο προσδιορισμός και η κατανόηση των δικτύων που περιβάλλουν έναν στόχο φαρμάκου, συχνά χρησιμοποιώντας δημοσιευμένα δεδομένα από υψηλής απόδοσης μελέτες ή βάσεις δεδομένων.

Πίνακας 4: Σύγκριση της θεραπευτικής και της ανεπιθύμητης πολυφαρμακολογίας (*Comparison of therapeutic and adverse polypharmacology*)

Τύποι της πολυφαρμακολογίας	Περιγραφή	Ρόλος της Συστημικής Βιολογίας
Θεραπευτικής πολυφαρμακολογία	Η θεραπεία των πολυγονιδιακών, πολύπλοκων νόσων που βασίζονται για την ανάλυση των δικτύων της σηματοδότησης της νόσου και τα συστήματα επιπέδων καθώς και των επιπτώσεων, διαμορφώνοντας πολλαπλούς στόχους πρωτεΐνης με ένα ή περισσότερα φάρμακα.	Επιτρέπει το σχεδιασμό φαρμάκων με βάση τα συστήματα επιπέδου γνώσεων: περιλαμβάνει τη διαμόρφωση/σχεδιασμό των πολλαπλών κόμβων σε ένα ή περισσότερα ρυθμιστικά δίκτυα.
Ανεπιθύμητης πολυφαρμακολογίας - Πολυφαρμακία	Η ανεπιθύμητη φυσιολογική επίδραση που προκαλείται από τα φάρμακα κατά σύνδεση με τους στόχους πρωτεΐνες πλην του θεραπευτικού στόχου ή σύνδεση με το θεραπευτικό στόχο σε μη στοχευμένο ιστό.	Επιτρέπει την κατανόηση του δυσμενούς γεγονότος, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μιας αλληλεπίδρασης με ένα μη-στόχο και της ρυθμιστικής διάδοσης του δικτύου ή σήμαντός του κανονιστικού δικτύου που οδηγούν σε μια δυσμενείς φαινοτύπους.

ρικής λειτουργίας.⁷⁻¹² Η επανάσταση της συστημικής βιολογίας έγινε δυνατή μέσω της ανάπτυξης των υψηλής απόδοσης (-omics) τεχνικών που άλλαξαν ριζικά τον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζονται προβλήματα στις επιστήμες ζωής.

Ενώ η επανάσταση στο χώρο της βιολογίας συστημάτων ξεκίνησε με την ανάπτυξη της

γονιδιοματικής (Genomics), την ανάλυση του μεταγραφικού προτύπου με μικροσυστοιχίες DNA (Transcriptomics), και την πρωτεομική που αναφέρεται στην υψηλής απόδοσης ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των πρωτεΐνων, γίνεται πιο ξεκάθαρο ότι η συστημική μελέτη της κυτταρικής λειτουργίας απαιτεί υψηλής απόδοσης ανάλυση και

του τελικού προϊόντος ενός βιολογικού συστήματος, δηλαδή του μεταβολισμού. Η Μεταβολομική έρχεται, λοιπόν να συμπληρώσει τις υψηλής απόδοσης τεχνικές, γεφυρώνοντας την απόσταση μεταξύ γενοτύπου και φαινοτύπου.

Με τον όρο Μεταβολομική (**Metabolomics**) αναφερόμαστε στον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων όλων κυτταρικών μεταβολιτών (υδρογονάνθρακες, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, οργανικά οξέα, στεροειδή, πεπτίδια) ενός βιολογικού συστήματος που παρατηρούνται την δεδομένη χρονική στιγμή, ενώ με τον όρο μεταβόλομα στο σύνολο των μεταβολιτών. Έτσι λοιπόν μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές τους λόγω φυσιολογικών ή μη παραγόντων μέσω του μεταβολικού προτύπου (metabolic fingerprint).^{7,8}

Η Μεταβολομική περιλαμβάνει όλα τα επίπεδα κυτταρικής ρύθμισης, δηλαδή την ρύθμιση που συντελείται σε επίπεδο μεταγραφής, μετάφρασης και μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων. Ο μεταβολισμός αποτελεί το τελικό προϊόν του κυττάρου και δείχνειτι πραγματικά συμβαίνει σε αυτό. Λόγω του πολύπλοκου μεταβολικού δικτύου που αποτελείται από πολλές στενά συνδεδεμένες αντιδράσεις ακόμη και ελάχιστες διαφοροποιήσεις στο πρωτέομα (αλλαγή στις συγκεντρώσεις λίγων ένζυμων) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση πολλών μεταβολιτών. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση δεδομένων είναι πολύπλοκες και δεν έχουν βελτιστοποιηθεί ακόμη για να διακρίνουν τις διάφορες αιτίες διακύμανσης μεταξύ των δειγμάτων και ο αριθμός των διαφορετικών μεταβολιτών είναι τεράστιος σε σχέση με τον αριθμό των βάσεων ή των αμινοξέων και πολλοί είναι άγνωστοι.⁷⁻¹⁰

Η Μεταβολική Μηχανική είναι η κατευθυνόμενη βελτίωση των κυττάρων ως προς το σχηματισμό προϊόντος ή τις ιδιότητές τους, μέσω της τροποποίησης συγκεκριμένων βιοχημικών αντιδράσεων ή την εισαγωγή νέων με τη χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA¹⁰⁻¹²

4. Η Συστημική Φαρμακολογία και Νανοϊατρική

Συστημική φαρμακολογία είναι μια αναδυόμενη περιοχή της φαρμακολογίας που χρησιμοποιεί στην

ανάλυση του δικτύου της δράσης των φαρμάκων (Εικόνα 5).¹³ Η Συστημική φαρμακολογία μπορεί να προσφέρει νέες προσεγγίσεις για την ανακάλυψη φαρμάκων για πολύπλοκες νόσους και μάλιστα η νανοϊατρική κατέχει κυριαρχηθέση στον τομέα αυτό.¹⁴⁻

¹⁶ Η ολοκληρωμένη προσέγγιση που χρησιμοποιείται στη Συστημική Φαρμακολογία μπορεί να επιτρέψει την εξέταση της δράσης ταυτόχρονα όμως με την εξέταση ολόκληρου του γονιδιώματος. Με βάση το δίκτυο, μελέτες που γίνονται, διαμορφώνουν ολοένα και πιο σημαντικό εργαλείο για την πλήρη κατανόηση των σχέσεις μεταξύ της δράσης των φαρμάκων και την ευαισθησία της νόσου σε επίπεδο γονιδίων (Πίνακες 3 και 4). Ο τρόπος ανάλυσης των βιολογικών δικτύων συνέβαλε στη γένεση της Συστημικής Φαρμακολογίας και αυτές οι μελέτες έχουν βελτιώσει την παγκόσμια κατανόηση των στόχων των φαρμάκων. Οι τύποι των αναλύσεων σε επίπεδο δικτύων μπορούν να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές επιλογές και ταυτόχρονη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των υπαρχόντων/κυκλοφορούντων φαρμάκων.

Όσο μεγαλύτερη γίνεται αυτή η κατανόηση και η κατάκτηση της γνώσης σε βιολογικό επίπεδο, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη για την ενσωμάτωση αυτής της γνώσης για την ενίσχυση της ανακάλυψης νέων φαρμάκων. Ενώ το πρότυπο ανακάλυψης νέων φαρμάκων έχουν προχωρήσει προς την ταυτοποίηση των στοχευμένων θεραπειών, τα ποσοστά παραμένουν σε υψηλά επίπεδα, ιδίως για τις θεραπείες με νέους μηχανισμούς. Η προοπτική της Συστημικής Βιολογίας παρέχει μια ολοκληρωμένη βάση για την κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών της νόσου και στοχευμένη δράση για τη θεραπείας.

5. Συμπεράσματα

Κλείνοντας και συνοψίζοντας όσα προαναφέρθηκαν, η πλήρης ολοκλήρωση του στόχου της Συστημικής Βιολογίας και η ανακάλυψη καινοτόμων φαρμάκων με πολυφαρμακολογική δράση θα επιτρέψει τον ορθολογικό σχεδιασμό των συνδυαστικών θεραπειών που είναι ικανές και αποτελεσματικές για την αποκατάσταση της ισορροπίας σε διαταραχή που προκαλεί μία νόσος. Οι μεθοδολογίες που αναπτύσ-

σονται και στους δύο τομείς και που μπορεί να βοηθήσουν αυτή τη διαδικασία κατευθύνεται στη Βιο-νανοτεχνολογία και στα βιο-εμπνευσμένα (bio-inspired) συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, όπως ορίζεται από τη συστημική προσέγγιση.^{17,18} □

The contribution of “omics” to the development of new medicines

Natassa Pippa and Costas Demetzos *

Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, University of Athens, Panepistimioupolis, Zografou, Athens 15771, Greece

Summary

Globally, there is an urgent need to develop new drugs for a wide range of serious and incurable diseases. New drugs needed to fight many serious diseases. The “systems approach” is proposed as a scientific basis for the discovery and development of new modifiers agents of diseases, i.e. new medicines safe and effective based on the human genome. The full integration of the goal of Systems Biology and the discovery of innovative medicines with polypharmacology’s action will enable the rational design of combination therapies that are capable and effective in restoring balance disorder that causes a disease.

*Author for correspondence:
demetzos@pharm.uoa.gr

Βιβλιογραφία

- Gaspar R., Aksu B., Cuine A., Danhof M., Takac M.J., Linden H.H., Link A., Muchitsch E.M., Wilson C.G., Ohrngren P., Dencker L. Towards a European strategy for medicines research (2014-2020): The EUFEPS position paper on Horizon 2020. *Eur. J. Pharm. Sci.* 47, 979-987, 2012.
- Crommelin D.J., Florence A.T., Towards more effective advanced drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 454, 496-511, 2013.
- Robinson S.W., Fernandes M., Husi H. Current advances in systems and integrative biology. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 11, 35-46, 2014.
- Seoane J.A., López-Campos G., Dorado J., Martin-Sánchez F. New approaches in data integration for systems chemical biology. *Curr. Top Med Chem.* 13, 591-601, 2013.
- Caberlotto L., Lauria M. Systems biology meets -omic technologies: novel approaches to biomarker discovery and companion diagnostic development. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 1, 1-11, 2014.
- Egea R.R., Puchalt N.G., Escrivá M.M., Varghese A.C., OMICS: Current and future perspectives in reproductive medicine and technology. *J. Hum. Reprod. Sci.* 7, 73-92, 2014.
- Fisher A.K., Freedman B.G., Bevan D.R., Senger R.S. A review of metabolic and enzymatic engineering strategies for designing and optimizing performance of microbial cell factories. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 11, 91-9, 2014.
- Titz B., Elamin A., Martin F., Schneider T., Dijon S., Ivanov N.V., Hoeng J., Peitsch M.C. Proteomics for systems toxicology. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 11, 73-90, 2014.
- Chan A.W., Gill R.S., Schilte D., Sawyer M.B. Potential role of metabolomics in diagnosis and surveillance of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 20, 12874-12882, 2014.
- Weiss R.H., Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 22-33, 2011.
- Aboud O.A., Weiss R.H. New opportunities from the cancer metabolome. *Clin. Chem.* 59, 138-146, 2013.
- Stransky B., Barrera J., Ohno-Machado L., De Souza S.J. Modeling cancer:integration of “omics” information in dynamic systems. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 5, 977-986, 2007.

13. Vallianatou T, Tsantili-Kakoulidou A. In silico methods of ADME(T) prediction: a brief review. *Pharmakeftiki*, 25, 55-67, 2013.
14. Vizirianakis I.S. Nanomedicine and personalized medicine toward the application of pharmacotyping in clinical practice to improve drug-delivery outcomes. *Nanomedicine* 7, 11-7, 2011.
15. Vizirianakis I.S., Fatouros D.G. Personalized nanomedicine: paving the way to the practical clinical utility of genomics and nanotechnology advancements. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 64, 1359-62, 2012.
16. Gaspar R. Regulatory issues surrounding nano-medicines: settling the scene for the next generation of nanopharmaceuticals. *Nanomedicine (Lond)*. 2, 143-147, 2007.
17. Pippa N., Pispas S., Demetzos C. (2013) Bio-Inspired Chimeric Drug Delivery Nano Systems (chi-DDnSs): Their Fractal Morphology and Regulatory Aspects. (Chapter 4) In: Recent Advances in Drug Delivery Research. Nova Science Publishers, Inc. New York, USA.
18. Δεμέτζος Κ. (2014) Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία: Βασικές Αρχές και Πρακτικές Εφαρμογές, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.

Airborne Particulate Matter in Urban Areas and Risk for Cardiopulmonary Mortality and Lung Cancer

Dietary Antioxidants and Supplementation for Prevention of Adverse Health Effects

Athanasiou Valavanidis*, Thomaia Vlachogianni, Konstantinos Fiotakis

Department of Chemistry, University of Athens, University Campus Zografou, 15784 Athens, Greece

Summary

Air pollution in big cities represent a substantial health threat for premature morbidity and mortality. Epidemiologists evaluating health effects of PM air pollution concluded that respirable particles (with aerodynamic diameter 10 and 2.5 μm) are important contributing factors to increasing respiratory diseases and premature mortality. Adverse health effects include decreased lung function, increased hospitalizations from respiratory ailments, increased risk for cardiovascular diseases and premature deaths for cardiopulmonary diseases and lung cancer. Epidemiological studies established that acute short-term and long-term PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$ exposures aggravated asthma attacks and caused chronic respiratory diseases. Airborne

PM can cause oxidative stress, initiate pro-inflammatory injury and cause oxidative damage to proteins, enzymes, membrane lipids and cellular DNA. In this respect health specialists are proposing dietary antioxidants and vitamin supplementation as a valuable tool to prevent adverse health effects, like oxidative stress, in the respiratory and circulatory systems. This review includes the most recent epidemiological studies for acute short-term and long - term PM exposures and risk assessment for cardiopulmonary and lung cancer morbidity and mortality in population cohorts of urban inhabitants. The review includes studies on antioxidant supplementation and dietary practices to prevent adverse health effects of air pollutants.

1. Introduction: Air pollution and airborne particulate matter

Air pollution is a dangerous environmental health problem affecting urban populations in developed countries. From the 1960s scientific investigations focused on gaseous air pollutants (sulphur dioxide, SO_2 , nitrogen oxides, NO_x , ozone, O_3 , and carbon

monoxide, CO) and black smoke for their associations with adverse health effects on humans. But from the 1980's air pollution studies shifted their attention to adverse health effects of inhalable particulates. Already, by the 1970s, a link had been established between respiratory diseases and ambient particulate matter (PM) and the level of damaging concentrations was resolved by Holland and other researchers

*Corresponding author: Prof. Athanasiou Valavanidis, E-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

reviewing studies in the period 1968-1977.¹

Clinical and *in vivo* studies showed that airborne PM can penetrate into the lungs' alveoli carrying highly toxic substances and depending from their size can be trapped in the pulmonary parenchyma. Scientific interest focused mainly on PM₁₀ (particles with aerodynamic diameter 10 μm, 1 μm=10⁻⁶ m) and other coarse particles of soot from vehicular traffic and industrial air pollution in the urban areas (especially in megacities) of the U.S.A. and developed European countries.²⁻⁴

World Health Organization (WHO) using large epidemiological studies released global estimates on indoor and outdoor air pollution and premature deaths. It is estimated that in 2012, around, 7 million people died prematurely as a result of air pollution exposure (mainly PM). 3.3 million deaths linked to indoor air quality (smoke and soot from leaky coal and wood cook stoves) and 2.6 million deaths related to outdoor air pollution [<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>, accessed 7.3.2014]. Analysis of data showed that the main causes of these deaths were: lung cancers (6%), heart diseases (40%), stroke (40%), Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) (11%) and acute lower respiratory infections in children (3%). In 2014, WHO released a database containing results of ambient (outdoor) air pollution monitoring in 1.600 cities in 91 countries. Measurements (2008-2013) represented PM₁₀ and PM_{2.5} airborne particulate matter. The world's average PM₁₀ levels by region ranged from 26 to 208 μg/m³ with world's average of 71 μg/m³. There were substantial increases in PM concentrations, compared to previous years. [http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/, accessed 7.5.2014].

Investigations in big cities of the developed world started accumulating evidence from time-series and prospective cohort studies that gave a positive association of increased morbidity and mortality from acute and chronic exposures to airborne PM. Epidemiological studies in many U.S. cities evaluating health effects of particulate air pollution concluded that respirable PM is an important contributing factor to respiratory diseases. Health effects included decreased lung function, increased hospitalizations,

increased cardiovascular and lung cancer mortality.⁵⁻⁸ Similar evaluations and epidemiological findings on adverse health effects were established for PM air pollution in urban areas of big European cities.^{9,10} The Environmental Protection Agency (EPA) in the U.S. promulgated tighter controls on PM air pollution as a precautionary measure. The major revisions of Clean Air Act (1977 and 1990) required EPA to set National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) for six criteria pollutants; including PM. The maximum allowable concentrations of Total Suspended Particulate (TSP) was replaced in 1987 by a new standard for particles smaller than 10 μm diameter (PM₁₀) based on dosimetric studies. Pressure was added by the American Lung Association, which sued EPA at the federal court in 1994 to force the agency to review the PM₁₀ standard. In 1997 the EPA promulgated a new standard for PM_{2.5}. These new air pollution standards initiated a scientific debate among scientists and air pollution regulators, providing interesting lessons on the use of epidemiological data in setting public health policy issues.¹¹ The EPA reduced through the years the PM primary (health) annual and 24 - h standards for PM. The PM₁₀ primary standards for 24 - hour is 150 μg/m³ and the annual primary standard 50 μg/m³. The PM_{2.5} annual primary standard from 15 μg/m³ (2006) it was proposed in 2013 to be revised to 12 μg/m³.¹²

Air quality standards in the European Union (EU) were established in 2008 by the Directive on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe, 2008/50/EC. The first limit value, a 24 - hour value to protect human health, was set at 50 micrograms (μg) of PM₁₀ per m³ not be exceeded for more than 35 times a year. The first daughter directive dates from 1999 (1999/30/EC) and settled limit values for five substances including PM₁₀. It also made reference to PM_{2.5} and instructed the member states to commission research into these PM air pollutants. European standards for PM_{2.5} were finally set out in the new Directive AAQCAE. A general limit value (25 μg of PM_{2.5} per m³ in 2015) started off as a target value in 2010.¹³ Similar air quality standards for PM have been established in most advanced industrial countries. For example, Japan (1970s, Basic Environmental Law) established environmental standards according to the minimal

requirement to protect human health, based on evidence from epidemiological studies.¹⁴

The association of exposure to airborne PM and increased morbidity and mortality needed a large number of participants to establish the epidemiological significance. But, for the first time in 1974 the '*Harvard Six Cities*' research project produced enough data to reveal the relationship between air pollution by PM and deaths from lung cancer and cardiac and pulmonary diseases.¹⁵ Later, Samet and co-workers in the U.S. showed that out of the five potentially toxic substances in urban air (PM, ozone, CO, SO₂ and NO₂) PM alone were clearly to blame for extra mortality.¹⁶ In the last two decades a large number of *in vivo* and clinical studies focused to the adverse health effects of airborne fine particles penetrating deep into the lung alveoli. Many scientific studies linked PM exposure for inhabitants of big cities to a variety of health problems, including: premature deaths from cardiovascular or pulmonary diseases, including lung cancer, aggravated asthma, and chronic respiratory diseases (bronchitis, etc).¹⁷⁻¹⁹ While other epidemiologic studies (time - series and prospective) examined the adverse health associations between acute short-term and chronic exposure to PM₁₀ and PM_{2.5} air pollution in urban areas. Results showed that there is a positive association and increased risk for morbidity and mortality from cardiopulmonary and cerebrovascular diseases.²⁰⁻²³

2. Is respirable particulate matter dangerous like smoking to human health?

Research on morbidity and mortality of smokers have established without doubt that tobacco smoking is the world's leading environmental cause of premature morbidity and mortality, reflecting the potent toxicity and carcinogenetic potential of tobacco smoke in the respiratory system. Lung cancer incident and mortality was an early sentinel of the emergence of the still persisting epidemic of tobacco - caused diseases.²⁴ Tobacco smoke contains more than 4,000 hazardous substances, some of these chemicals are extremely potent carcinogenic and mutagenic, carcinogenic metals, oxidative persistent free radicals, as well as radioactive compounds.²⁵⁻²⁷ Numerous

epidemiological studies established beyond doubt that lung cancer in humans is associated by 80-85% with active and passive smoking.^{28,29}

There are many similarities of particles of tobacco smoke and airborne respirable PM in urban areas, especially from vehicular traffic emissions. Several independent groups of investigators have shown that the size of the airborne particles and their porous surface area determine the potential to elicit inflammatory injury (stimulation of proinflammatory cytokine production), cellular oxidative damage (lipids, proteins, nucleic acids), and other adverse biological effects. Studies showed that PM_{2.5} initiate stimulation of mutagenic gene expression, induce gene expression profile modulation and strand breaks or additives (such as 8-OHdG) to cellular DNA.³⁰⁻³² These effects are stronger for fine and ultrafine particles because they can penetrate deeper into the airways of the respiratory tract and can reach the alveoli in which 50% are retained by the lung parenchyma.³³⁻³⁵ Electronic microscopy data showed that human lung parenchyma effectively retains PM_{2.5}, establishing a permanent mechanism of oxidative cellular and inflammatory effects leading to chronic pulmonary damage. The oxidative effects are increasing substantially for smokers because chemicals in tobacco smoke act synergistically with PM and play an important role in inhibiting clearance of PM in lungs' alveoli.³⁶ The major components of PM are transition metals, sulphate and nitrate ions, carcinogenic organic compound (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH, nitro - PAHs), quinoid stable radicals of carbonaceous material, minerals, reactive volatile organic compounds and materials of biologic origin. All these compounds are highly toxic, with carcinogenic and mutagenic potential to pulmonary cellular constituents.³⁷⁻³⁹

3. Particulate matter: toxic and carcinogenic mechanisms. Oxidative stress

Toxicological studies have shown that PM can initiate and promote several mechanisms of adverse cellular effects. The basic mechanism is cytotoxicity through oxidative stress as a result of the production of oxygen and nitrogen free radical and other oxidants, called

reactive oxygen species and reactive nitrogen species (ROS and RNS). ROS can reach vital components in the cell and among others can cause DNA oxidative damage, mutagenicity and stimulation of pro-inflammatory factors.^{40,41} Also, ROS can cause lipid peroxidation of cell membranes, damage to cellular proteins and enzymes, and oxidative breaks to mitochondrial and cellular DNA.⁴²⁻⁴⁴

Human lungs are exposed daily to oxygen of the air (O_2), oxidants generated either endogenously or exogenously (physiological oxygen metabolism, air pollutants, cigarette smoke, etc). The physiological ROS production and removal in aerobic organisms is a complex and finely tuned phenomenon. An extensive intracellular antioxidant network and redox buffering systems prevent cellular oxidation and maintain redox homeostasis during normal metabolism.^{45,46} When this equilibrium between oxidants and antioxidants is disrupted, tilting the equilibrium toward an oxidized state produces oxidative stress. Oxidative stress is involved in the physiopathology of several diseases (cardiovascular disease, cancer, diabetes, etc) and substantially with initiation and progression mechanisms of cancer.⁴⁷⁻⁵⁰ Inhalable particles, mineral fibres, tobacco smoke and oxidants in air pollution (such as ozone and NO_x) have the potential for the generation of ROS in the lungs. Scientific evidence implicates very strongly PM₁₀ and PM_{2.5} as causing extensive oxidative stress and oxidative damage to cellular lipids, proteins and cellular DNA. All these airborne pollutants act synergistically generating excessive amounts of ROS, with high pulmonary inflammatory potential and promote carcinogenic mechanisms.⁵¹⁻⁵³

4. PM and Adverse Health Effects. Acute short term exposure and health risks and/or premature death

The U.S. Health Effects Institute is a leading research institution that started the *Integrated National Particle Component Toxicity Initiative*. An extensive program focusing on PM health effect studies. The overall findings of these studies have demonstrated the high toxicity of coarse, fine and superfine PM. These are complex interactions depending on

particle size range of pollution, geographic location, source category and seasons. The responsible components of PM and source categories vary with the health-related endpoints being assessed. Across all studies, fossil-fuel combustion was most consistently associated with both short and long - term adverse effects of PM_{2.5} exposure. The PM chemical components that originate from residual oil combustion and traffic source categories were most closely associated with short - term effects. Exposure to chemical substances in coal combustion particles were more closely associated with long - term adverse health effects on humans.⁵⁴

Bell and co - workers published an extensive review covering 108 scientific papers (1995-2013) and summarized the epidemiologic evidence regarding associations between short - term exposure to PM and the risk of premature death or hospitalization. A meta-analysis estimated mortality associations by age and sex. From the results of these studies there is consistent evidence of increasing risk for hospitalization and death for short - term exposure to PM. The meta - analysis showed a statistically higher risk of death by 0.64% (95% confidence interval (CI): 0.50, 0.78) for older populations compared with 0.34% (95% CI: 0.25, 0.42) for younger populations per 10 µg/m³ increase of PM₁₀ exposure.⁵⁵ Exposure and measurements from the EPA Chemical Speciation Network Data were used in the first national U.S. study, that was season - specific and region - specific. The study investigated associations between mortality and short-term exposure associations with PM_{2.5} constituents (seven constituents that composed 80 - 85% of PM_{2.5} mass) across 72 urban U.S. communities (2000-2005). The results showed that there are positive associations with increased mortality. The findings indicated that some constituents of PM_{2.5} are highly toxic causing extensive pulmonary cellular damage.⁵⁶

In Japan there is also a systematic epidemiologic investigation on PM adverse health effects and mortality. Japanese scientists investigated the evidence for short - term exposure to ambient PM and hemorrhagic stroke, which was inconclusive from previous epidemiological results. They evaluated the effects of suspended PM on cardiovascular disease

mortality in five selected prefectures of Western Japan, focusing on types of stroke, (for the period 2005-2010). A multicity time - series analysis was used and models were adjusted to take also into account exposure to Asian dust (as a confounder). The results showed that short - term exposure to a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in suspended PM was positively associated with stroke mortality (hemorrhagic stroke as well as ischemic stroke mortality).⁵⁷

Scientists in the Scandinavian or North Europe countries are very active in epidemiological associations for airborne PM. In the Netherlands researcher investigated the causes of specific mortality associated with short term exposure to PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$. Daily concentrations of PM were obtained from the Dutch National Ambient Air Quality Monitoring Network. All cause and cause - specific mortality rates in the Netherlands were collected from national statistics for the period 2008-2009. PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$ levels were statistically significantly ($p < 0.05$) associated with all cause and cause - specific deaths. A $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase (previous day) was associated with 0.8% excess risk in all cause mortality for $\text{PM}_{2.5}$ and a 0.6% excess risk for PM_{10} .⁵⁸ A study in Finland found that short-term exposure to ambient PM air pollution is associated with increased cardiovascular mortality and morbidity through acute systemic inflammatory processes. $\text{PM}_{2.5}$ and PM_{10} were measured daily at fixed outdoor measurement sites. Personal exposure to $\text{PM}_{2.5}$ was measured with portable photometers. Average ambient $\text{PM}_{2.5}$ concentration was $8.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Findings showed that exposure to $\text{PM}_{2.5}$ was most strongly associated with increased levels of inflammatory markers (C-reactive protein and IL-12 within a few days of exposure, and some evidence of effects on fibrogen and myeloperoxidase). Scientists suggest that their findings showed that even low levels of PM air pollution from urban sources are associated with acute systemic inflammation.⁵⁹

Global associations for air pollutants and risk to heart failure was performed by collecting more than a thousand papers (from five health databases) of which around 200 papers were reviewed in-depth. Acute exposure to gaseous pollutants (CO , SO_2 , NO_x , O_3) and airborne particles PM_{10} and $\text{PM}_{2.5}$ has been investigated for their association with high risk of

heart failure. A systematic review and meta - analysis and random - effects model were applied to derive overall risk estimates. Heart failure hospitalisation or death was associated with increases in gaseous pollutants but not for ozone. Increases in PM concentration were associated with heart failure hospitalisation or death. Especially, for $\text{PM}_{2.5}$ the increase was 2.12% per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, and for PM_{10} the increase was 1.63% per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Strongest associations were seen on the day of exposure for $\text{PM}_{2.5}$.⁶⁰

Italian scientists performed a time-stratified case-crossover study in 9 Italian cities for the period 2001-2005 aiming to estimate the short - term association between PM_{10} and cardiac hospital admissions of susceptible groups. 167,895 hospitalized subjects (≥ 65 years of age) were followed for 4 years for cardiac diseases, acute coronary syndrome, arrhythmias and conduction disorders, and heart failure. The increased risk of cardiac admissions was 1.0% per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10} and slightly higher (1.4 and 1.8%) for heart failure and acute coronary syndrome respectively. Women were at higher risk of heart failure (2.0%) and men were at higher risk of arrhythmias (1.9%). Subjects aged 75 - 84 years were at higher risk of admissions for coronary events (2.6%).⁶¹

The rapid economic development in China in the last decade resulted in choking air pollution in big cities on an unprecedented scale. In 2014 the Chinese government announced incentives for heavy polluters to reduce PM_{10} and other gas pollutants (reduction in coal use, improve vehicle fuel and limit the number of cars in big cities).⁶² Some big cities in China have the highest PM concentration levels recorded in the developed world. The largest Chinese epidemiologic study of short - term exposure to PM_{10} and its association with increased daily mortality was published recently. The averaged daily concentrations of PM_{10} in 16 Chinese cities (1996-2008) ranged from $52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ to $156 \mu\text{g}/\text{m}^3$. The 16 - city combined analysis showed significant associations of PM_{10} with daily mortality: Two - stage Bayesian hierarchical models were applied to obtain city-specific and national average estimates. A $10 - \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in 2-day moving - average PM_{10} was associated with a 0.35% increase of total mortality, 0.44% increase

of cardiovascular mortality, and 0.56% increase of respiratory mortality. Females, older people, and residents with low educational attainment appeared to be more vulnerable to PM₁₀ exposure.⁶³ The short-term association between PM_{2.5} exposure and daily mortality in Xi'an, a heavily polluted Chinese city, was established by an epidemiologic study in the period (2004 - 2008). During the study period, the mean daily average concentration of PM_{2.5} in Xi'an was 182 µg/m³. Results showed significant positive associations of certain PM constituents (organic and elemental carbon, nickel, ammonium, nitrate and chlorine ions) with cardiovascular or respiratory mortality, after adjustment for PM_{2.5} mass.⁶⁴

A time series analysis, using generalized additive modelling, determined the exposure - response effect (daily mortality) from ambient ozone O₃ and fine PM_{2.5} concentrations in Lisbon (2004 - 2006). The results for PM_{2.5} exposure showed that the relative risk for cardiovascular mortality in the population group ≥ 65 years was 2.39% for each 10 µg/m³ increase. The ozone exposures were associated with an increase of 1.11% for all - cause mortality in the population group ≥ 65 years and an increase of 0.96% for the general population.⁶⁵ Another study focused on the association of short-term exposure to PM and exacerbation of pediatric asthma in Greek children. Scientists investigated the short-term exposure effects of PM₁₀ (<10 µg/m³), SO₂, NO₂ and O₃ on pediatric asthma emergency admissions in Athens (Greece) over the period 2001- 2004. Their results showed that a 10 µg/m³ increase in PM₁₀ was associated with a 2.54% increase in the number of paediatric asthma hospital admissions, while the same increase in SO₂ was associated with a 5.98% increase. Exposure to O₃ was associated with a statistically significant increase in asthma admissions among older children in the summer, while there was limited evidence of an association between NO₂ exposure and asthma exacerbation.⁶⁶

A negative association (between PM_{2.5} and acute ischemic stroke) was recorded in an epidemiological study for 8 cities of Ontario, Canada. The study followed 9,202 patients hospitalized with acute ischemic stroke and residing within 50 km of a PM_{2.5} monitor. Scientists evaluated the risk of ischemic

stroke onset associated with PM_{2.5} in each city, using a time - stratified case - crossover design, matching on day of week and time of day. They evaluated the risk of ischemic stroke onset associated with PM_{2.5} by combining city - specific estimates using random - effects meta - analysis techniques. PM_{2.5} exposure was associated with a - 0.7% change in ischemic stroke risk per 10-µg/m³ increase. These overall negative results were robust to a number of sensitivity analyses and do not support the hypothesis that short - term increases in PM_{2.5} levels are associated with ischemic stroke risk overall.⁶⁷

5. Long - term exposure studies of PM and adverse health effects

Epidemiological evidence showed that long - term exposure to ambient air pollutants and especially superfine, fine and coarse particles and NO₂ increases rates of mortality from all - causes, but especially cardiovascular and respiratory diseases. Recent investigations on PM_{2.5} constituents' effects for urban residents have substantially enhanced scientific knowledge on the impacts of specific chemical components. Studies established the impact of long-term PM_{2.5} exposure on cardiovascular disease (CVD) effects. In this review we present the most important studies published in the year 2013 and in the beginning of 2014.⁶⁸

The European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) investigated through prospective cohort studies and meta - analysis the results for long-term exposure to airborne pollutants (PM_{2.5}, PM₁₀ and NO_x) on the incidence of acute coronary events. Populations were from Finland, Sweden, Denmark, Germany and Italy, a total of 100,166 people (1997 to 2007), was followed for an average of 11.5 years. Cohort specific hazard ratios (HRs) were calculated for incidence of acute coronary events (myocardial infarction and unstable angina) per fixed increments of the pollutants, with adjustment for socio-demographic and lifestyle risk factors. 5,157 participants experienced incident events. A 5 µg/m³ increase in estimated annual mean PM_{2.5} was associated with a 13% increased risk of coronary events and a 10 µg/m³ increase in mean PM₁₀ was

associated with a 12% increased risk of coronary events. It was concluded that long - term exposure to airborne PM is associated with incidence of coronary events, and this association persists at levels of exposure below the current European limit values.⁶⁹

Chinese epidemiologic studies establish long - term exposure of inhalable PM at very high levels and their association to adverse health effects. A 12-year retrospective cohort study (39,054 subjects from 4 cities in northern China), recorded mortality of all cause and specific cardiovascular diseases (1998 to 2009). Measurements of PM_{10} were collected from local environmental monitoring centres. The results showed that for each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} , the relative risk ratios (RRs) of all - cause mortality, cardiovascular disease mortality, ischemic heart disease mortality, heart failure disease mortality, and cerebrovascular disease mortality were 1.24, 1.23, 1.37, 1.11 and 1.23, respectively. Also, results identified that cardiovascular mortality were more pronounced in males, smokers and people with a higher socioeconomic status.⁷⁰ Another recent Chinese study investigated the association between urban residential long - term exposure to air pollutants (PM_{10} , SO_2 , NO_2 , O_3) and blood pressure and hypertension (24,845 Chinese adults in 11 districts of 3 north eastern cities from 2009 to 2010). The results showed that the odds ratio for hypertension increased by 1.12 per $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} , and slightly smaller increases for the other pollutants. The estimated increases in mean systolic and diastolic blood pressure were 0.87 mm Hg and 0.32 mm Hg per $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$.interquartile increase in PM_{10} . These associations were only statistically significant in men. Researchers concluded that long-term exposure to PM_{10} , SO_2 , and O_3 was associated with increased arterial blood pressure and hypertension.⁷¹

A recent review (2013) identified a number of research studies through the databases Medline and Scopus on long - term air pollution exposure and mortality, covering a wider geographic area, including Asian countries. The results supported associations found in previous cohort studies on long-term effects and exposure to $PM_{2.5}$. The pooled effect estimate expressed as excess risk per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $PM_{2.5}$ exposure was 6% for all -

cause and 15% for cardiovascular mortality. Long - term exposure to $PM_{2.5}$ was more associated with mortality from cardiovascular disease (particularly ischemic heart disease) than from non - malignant respiratory diseases (pooled estimate 3%).⁷² Long-term exposure to a range of air pollutants (PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , SO_2 and O_3) was linked with causes of death in a national English cohort study. A total of 835,607 patients aged 40 - 89 years registered with 205 general practices were followed from 2003 to 2007. Annual average concentrations were estimated from emission - based models and linked to residential postcode. Deaths (n = 83,103) were ascertained from linkage to death certificates, and hazard ratios (HRs) for all - and cause - specific mortality were estimated for interquartile pollutant changes from Cox models adjusting for age, sex, smoking, body mass index, and area - level socioeconomic status markers. Concentrations of all pollutants, except O_3 , were positively associated with all - cause mortality (HR, 1.02, 1.03, and 1.04 for $PM_{2.5}$, NO_2 , and SO_2 , respectively). Associations for $PM_{2.5}$, NO_2 , and SO_2 were higher for respiratory deaths (HR, 1.09 each) and lung cancer (HR, 1.02, 1.06, and 1.05 respectively). It was suggested that these results strengthen the evidence linking long - term ambient air pollution exposure to increased all - cause mortality. But the stronger associations with respiratory mortality were not consistent with most U.S. studies, in which associations with cardiovascular causes of death tend to predominate.⁷³

Also, the multicentre European Study ESCAPE investigated the association between natural - cause mortality and long - term exposure to several air pollutants. The study used data from 22 European cohort studies with residential exposure to PM ($PM_{2.5}$, PM_{10} , PM_{COARSE}). Also, the researchers included in their investigations two traffic intensity variables, vehicles on the nearest roads per day and total traffic load on all major roads. The statistical analyses used confounder models with increasing adjustment for confounder variables. The total study population consisted of 367,251 participants who contributed 5,118,039 person-years at risk with average follow-up 13.9 years. Finally, 29,076 persons died from

a natural cause during follow-up. A significantly increased hazard ratio (HR) for $PM_{2.5}$ of 1.07 per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase was recorded. The hazard ratio for $PM_{2.5}$ remained significantly raised even when the researchers included only participants exposed to pollutant concentrations lower than the European annual mean limit value of 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ or below 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Long - term exposure to $PM_{2.5}$ is associated with increased natural - cause mortality, even within concentration ranges well below the present European annual mean limit value.⁷⁴

In Italy, the largest recent study on long-term exposure to PM and mortality focused on a population-based cohort investigation. Scientists investigated the effects of long - term exposure to both fine $PM_{2.5}$ and NO_2 on mortality of Rome residents (living in the city for at least 5 years). Researchers enrolled 1,265,058 subjects (≥ 30 years of age) from the Italian 2001 census, with 9 years of follow - up. They used Cox regression models to estimate associations with cause - specific mortality adjusted for individual (sex, age, place of birth, residential history, marital status, education, occupation) and area (socioeconomic status, clustering) characteristics. Long - term exposures to both NO_2 and $PM_{2.5}$ were associated with an increase in non accidental mortality [hazard ratio (HR) = 1.03 per 10 - $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 ; HR = 1.04 per 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ $PM_{2.5}$]. The strongest association was found for ischemic heart diseases followed by cardiovascular diseases and lung cancer.⁷⁵

A cohort of 836,557 patients (40-88 years of age) that were registered with English general practices (2003) was investigated for the association between exposure to ambient PM and gaseous air pollutants and incident of myocardial infarction, stroke, arrhythmia, and heart failure over a 5 - year period (hospital admissions, death certificates). Annual average concentrations for PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , SO_2 and O_3 were derived from emission-based models and linked to residential postcode. Analyses were performed adjusting for relevant confounders (e.g. smoking, social and economic deprivation). Results showed weak relationships for adverse health effects. A hazard ratio (HR) for heart failure of 1.06 (95% confidence interval =1.01 - 1.11) after adjustment for confounders was found for PM_{10} and NO_2 increases.⁷⁶

A German study (North Rhine - Westphalia) assessed the associations of long - term exposure to PM_{10} and NO_2 with all - cause and cause-specific mortality in a cohort of 4,800 women (55 years of age) who were followed for 18 years. Geographic Information System data were used to calculate 1 - year average PM_{10} and NO_2 levels using data from the nearest air - monitoring station data to the subjects' residences. Results showed that an increase of 7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of PM_{10} was associated with an increased HR=1.15 for all - cause mortality, HR=1.39 for cardiopulmonary mortality and HR=1.84 for lung cancer mortality. An increase of 16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 exposure was associated with HR=1.18 all - cause and HR=1.55 cardiopulmonary mortality. Living close to a major road was associated with an increased relative risk for all - cause, cardiopulmonary and respiratory mortality.⁷⁷ A similar study in U.S. investigated myocardial infarction and long-term $PM_{2.5}$ exposure as an ongoing community-wide investigation (Worcester Heart Attack Study, MA) examined changes over time in myocardial infarction incidence with exposure to air pollution $PM_{2.5}$. A number of 4,467 confirmed cases of acute myocardial infarction (AMI) were diagnosed in the period 1995 - 2003 and 9,072 matched controls were selected from Massachusetts resident lists. Satellite aerosol optical depth measurements were used to generate exposure to $PM_{2.5}$ in the area under study. An increase in area $PM_{2.5}$ (0.59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) was associated with a 16% increase in the odds of AMI.⁷⁸

Similarly, a Japanese epidemiologic study investigated the long - term exposure to PM and increased risk for incident of Coronary Heart Disease (CHD) in middle - aged Japanese men and women. Scientists used data on 78,057 participants. Cox models adjusted for age, sex, smoking, environmental smoking, Body Mass Index, and alcohol consumption. Further adjustments were performed for NO_2 and SO_2 exposure, systolic blood pressure, total cholesterol, and diabetes mellitus. Results showed increased risk for men (especially smokers) with a HR= 1.39 for CHD per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM and HR=1.52 for myocardial infarction (MI). Among women the increased risk was HR=1.63 for CHD and HR=1.09 for MI: The results showed no clear association between

PM levels and lung cancer incidence and mortality. The findings of this study suggested that women and smokers are especially vulnerable to PM exposure.⁷⁹

Extensive and systematic epidemiologic studies in the last two years showed that the long-term exposure to PM (and other gaseous pollutants in urban areas) are associated with increased risk for cardiovascular and pulmonary morbidity and mortality. Smokers and old aged urban dwellers are most vulnerable for PM exposure and increased risk for pulmonary diseases.

6. Ambient PM and risk to lung cancer mortality

There is accumulating evidence that air pollution causes lung cancer in humans. This is the result of the presence of carcinogenic and mutagenic compounds, as well as persistent free radicals in PM. The most important study on the subject was by Pope and co - workers, with the cooperation of American Cancer Society which collected death data as part of the Cancer Prevention II study. It was a prospective mortality study, which enrolled approximately 1.2 million adults in the USA from 1982. Participants completed a questionnaire detailing individual confounding risk factor data (age, sex, race, weight, height, smoking history, education, marital status, diet, alcohol consumption, and occupational exposures). The risk factor data for approximately 500,000 adults were linked with air pollution data for metropolitan areas throughout the U.S. and combined with vital status and cause of death data. Fine PM and SO₂ - related pollution were associated with all - cause, lung cancer, and cardiopulmonary mortality. Results showed that for each 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM₁₀ - PM_{2.5} was associated with approximately a 4%, 6%, and 8% increased risk of all - cause, cardiopulmonary, and lung cancer mortality, respectively.¹⁹

A number of European studies in the last decade aimed to assess the association between long - term exposure to ambient PM air pollution and lung cancer incidence in European populations. The European Study of Cohorts for Air Pollution Effects used data from 17 cohort studies based in 9 European countries. The study used regression models for PM of less than 10 μm (PM₁₀), less than 2.5 μm (PM_{2.5}), and

between 2.5 and 10 μm (PM coarse), soot, nitrogen oxides (NO_x), and two traffic indicators. The total population consisted of 312,944 cohort members who contributed 4,013,131 person - years at risk (follow - up, mean 12.8 years). Finally, 2,095 lung cancer cases were recorded. The meta-analyses of data showed a statistically significant association between risk for lung cancer and PM₁₀ hazard ratio (HR) 1.22 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In the case of superfine PM_{2.5} the HR was 1.18 per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Similarly, the same increases were associated with HRs for adenocarcinomas of the lung (the most common type of lung cancer in lifelong non - smokers and a neoplasia of the epithelial tissues that has glandular origin). The lung's adenocarcinoma increase in HR is 1.51 (for PM₁₀) and 1.55 (for PM_{2.5}). An increase in road traffic of 4,000 vehicle - km per day within 100 m of the residence was associated with an HR for lung cancer of 1.09 (0.99-1.21). No association between lung cancer and NO_x concentrations.⁸⁰

Lung cancer incidence in relation to long-term exposure to PM_{2.5}, NO₂ and O₃ ambient air pollutants and proximity to major roads, was investigated in Canada. Researchers used 2,390 histologically confirmed lung cancer cases with 3,507 population controls in 8 Canadian provinces (in the period 1994 to 1997). The annual residential exposure measurements (for PM_{2.5}, NO₂ and O₃) were established with spatiotemporal models for the whole country. The increase in lung cancer incidence (expressed as fully adjusted odds ratios, ORs) was 1.29 with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{2.5}, 1.11 with a 10 ppb increase in NO₂ (ppb), and 1.09 with a 10 ppb increase in O₃. Lung cancer incidence in this Canadian study was increased most strongly with the combined NO₂ and PM_{2.5} exposure (it is well known for synergistic carcinogenic effects of the two pollutants).⁸¹

Epidemiologists working on the association of PM_{2.5} with cardiovascular and lung cancer mortality raised concerns regarding the sensitivity of the results for lower exposures and averaging time. They used 11 additional years of follow - up of the Harvard Six Cities study, incorporating recent lower exposures. Also, researchers included time-varying effects for smoking, sex, and education. Since 2001, average PM_{2.5} levels, for all six cities, were < 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Results showed that each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ was associated with an adjusted increased risk of all - cause mortality of 14% ($\text{PM}_{2.5}$ average on previous year). Also, it was associated with a 26% increase in cardiovascular mortality and a 37% increase in lung cancer mortality ($\text{PM}_{2.5}$ average of three previous years). The concentration - response relationship was linear down to $\text{PM}_{2.5}$ concentrations of $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Mortality rate ratios for $\text{PM}_{2.5}$ fluctuated over time.⁸² An ecologic study in North Carolina (U.S.) examined the county - level associations between exposure to $\text{PM}_{2.5}$ (2002-2006) and lung cancer incidence and mortality. Researchers took into account smoking. The results showed that the relationship between $\text{PM}_{2.5}$ and lung cancer incidence was 1.26 and 0.73 for mortality per $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2.5}$. These associations were slightly strengthened with the inclusion of variables representing socioeconomic status and smoking. The importance of tobacco smoking in increased risk was very prominent.⁸³

Chronic exposure to airborne $\text{PM}_{2.5}$ in developed countries at low concentrations ($5 - 35 \mu\text{g}/\text{m}^3$) and the association for increased risk of lung cancer in never - smokers was not very well established by previous studies. In order to clarify the association a U.S. study examined long - term ambient $\text{PM}_{2.5}$ concentrations and lung cancer mortality among 188,699 lifelong never-smokers drawn from the nearly 1.2 million Cancer Prevention Study - II participants enrolled by the American Cancer Society in 1982 and followed prospectively through 2008. A total of 1,100 lung cancer deaths were observed during the 26 - year follow - up period. Each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ concentrations was associated with a 15 - 27% increase in lung cancer mortality. The association between $\text{PM}_{2.5}$ and lung cancer mortality was similar in men and women and across categories (age and educational), but was stronger in those with a normal body mass index and a history of chronic lung disease at enrolment.²¹

The strong relationship between cigarette smoking and lung cancer risk (findings from past studies give a risk of 80 - 85% for heavy smokers), is an important confounder for the evidence of an association between $\text{PM}_{2.5}$ and lung cancer. Obviously, these results are more convincing when observed among

never-smokers, compared with current or former smokers, because of possible residual confounding by cigarette smoking.^{28,84} The combined exposure to inhalable $\text{PM}_{2.5}$ and smoking (active and passive smoking) is expected to show a steep increase in risk for lung cancer and cardiovascular (CV) disease mortality. Recent research (using the cohort data for 1.2 million adults of the Cancer Prevention Study II) showed that excess risk for lung cancer rose nearly linearly, reaching maximum relative risk (RR) > 40 among long-term heavy smokers. The exposure-response relationship associated with $\text{PM}_{2.5}$ is qualitatively different for lung cancer versus CV mortality. At high levels of $\text{PM}_{2.5}$, lung cancer becomes proportionately more important.⁸⁵

The association of long - term exposure to $\text{PM}_{2.5}$ and other air pollutants (NO_2 , SO_2) and lung cancer has been examined in a Japanese prospective cohort study (1983 - 1985). Pollution measurements were calculated for a 10-year average concentrations (1974 - 1983): $\text{PM}_{2.5}$ $16.8 - 41.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, NO_2 $2.4 - 19.0 \text{ ppb}$, and SO_2 $1.2 - 33.7 \text{ ppb}$ (inter-area range). The prospective cohort population was followed for 8.7 years. The study recorded 6,687 deaths including 518 deaths from lung cancer. The HR was 1.24 for lung cancer mortality associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$, HR = 1.26 for an increase of 10 ppb of SO_2 , and HR= 1.7 for 10 ppb increase of NO_2 . These findings were calculated after adjustment for tobacco smoking and other confounding factors. A significant increase in risk was observed for male smokers and female never smokers. Respiratory diseases, particularly pneumonia, were also significantly associated with exposure.³⁶

7. Dietary antioxidant and vitamin supplementation can modulate adverse health effects from air pollutants

Scientific evidence suggests that oxidative stress and oxygen free radical mechanisms are unifying features underlying the toxic and carcinogenic actions of particulate matter (PM) in the respiratory and circulatory systems. For many years clinical findings supported the hypothesis that dietary antioxidant and supplements of vitamins may play a role in respiratory health and that antioxidant vitamins E, C,

retinol and carotenoids appear to positively influence lung function and inflammatory effects.⁸⁷⁻⁸⁹

Many scientists and health professionals proposed the protective role of dietary antioxidant and vitamin supplementation as an effective protector from oxidative stress caused by short and long-term adverse effects of air pollutants in the respiratory system. Lung function measurements in small number of subjects were used in controlled air pollutant exposure and ambient exposure in intact humans. Also, epidemiological studies showed that supplementation strategies with antioxidant vitamins can play a preventive role of air - pollution-related adverse oxidative effects in areas where people are exposed for long periods of time.^{90,91} Antioxidant supplementation could be naturally-occurring (vitamin rich fruit, beans, vegetables, nuts, etc) or use of supplement with synthetic polyvitamins (vitamin C, vitamin E, β - carotene, etc), in any dose and form of administration, taken individually or in combination.⁹²⁻⁹⁵

An authoritative review (2011) investigated 13 studies on the role of antioxidant supplementation in attenuating adverse effects of air pollutants on lung function. The investigation divided the studies into two groups: a) lung function with *controlled* air pollutant exposures in intact humans, and b) lung function associated with *ambient* air pollutant exposures in intact humans. The review found that in the first group in 5 of these studies pollutant - induced airway hyper - responsiveness (oxidative stress) and diminution in lung function measurements were attenuated by antioxidant supplementation, and 3 studies failed to demonstrate such a moderating effect of antioxidants. In the remaining 5 studies that took place under ambient air pollution (uncontrolled) exposures, antioxidant supplementations attenuate the negative effects of urban air pollution on lung function. The reviewers concluded that there is growing evidence for the benefit of anti-oxidant supplementation in moderating the oxidative effects of air pollution on the respiratory system and might decrease premature morbidity and mortality.⁹⁶

The fact that PM and air pollutants cause oxidative stress, pulmonary inflammation and cellular damage, scientists investigated whether individual plasma

antioxidant concentrations (uric acid, vitamins C, A, and E) and 10 antioxidant genes modify the response to PM with respect to hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma. The results of the study suggested that the concentration of antioxidants in patients' serum modifies the short-term effects of PM₁₀ on asthma and COPD exacerbations.⁹⁷ To test the hypothesis, dietary antioxidants and vitamin supplementation were used in children with asthma. The results showed that supplementation with antioxidant vitamins modulated the impact of ozone (which is a highly oxidant pollutant like PM) on the small airways of children.⁹⁸ A review (2008) analysed data from clinical and epidemiological studies investigating evidence of air pollution exposure with increased pulmonary oxidative stress. Most studies showed that dietary supplementation play a modulating role on the acute effect of air pollutants.⁹⁹

A recent (2013) study was performed with 184 asthmatic children from Taiwan exposed to high and low concentrations of PM₁₀. The children completed records of dietary consumption (vitamins C and E). Their daily peak expiratory flow rate (PEFR), and daily respiratory symptoms for 1 week were recorded. The risk of declining PEFR appeared to significantly decrease for subjects with both high intake of vitamins C and E and residing in area of low PM10 levels, as compared with those with low intake of vitamins C and E and residing in high - exposure area. Results suggested that there is a beneficiary effect of vitamin C and E intake on PEFR improvement for asthmatic children.¹⁰⁰ Most of the clinical experimental results showed positive results only on a long - term antioxidant supplementation in line with a healthy diet (containing fruit, vegetables, antioxidant polyphenols and vitamins). But, there is limited evidence that supports increased benefit from vitamin and mineral and multivitamin supplementation for the prevention of pulmonary cancer (especially for smokers) or cardiovascular diseases.¹⁰¹

Taken together, these data suggest that supplementation with antioxidants such as vitamins C and E and omega - 3 fatty acids, as well as vitamins B₆ and B₁₂ and other antioxidant vitamins, can mitigate selected cardiovascular and respiratory impacts of

ozone and PM. Furthermore, a limited body of research suggests that consuming omega - 3 fatty acids, reducing salt intake, and having a predominantly vegetarian diet can reduce the baseline risk for the development of cardiovascular disease and could thereby reduce susceptibility to air pollution. Individuals who are considered at special risk of air pollution effects and those who wish to take positive action should be encouraged to follow more general dietary recommendations and increase consumption of fruits and vegetables.¹⁰²

8. Conclusions

The original predictions, ten years ago, by WHO Regional Office for Europe on adverse health aspects by short - and long-term exposure on ambient air pollution: were confirmed with numerous new epidemiological and clinical studies.¹⁰³ Results showed that particulate air pollution, especially coarse, fine and superfine particles that can get deep into the human lungs are a serious cause for adverse health effects and premature death. Numerous scientific studies have linked PM pollution exposure to increased risk for a variety of health problems, such as premature death from cardiovascular diseases and lung cancer in people with heart or lung disease, nonfatal heart attacks, aggravated asthma, hospitalization for decreased lung function, and adverse respiratory symptoms. Smokers and +65 years old people are at greater risk. Recent estimates from a substantial number of epidemiological studies suggest that the disease burden to humans due to air pollution is quite important. Especially from exposures to ambient coarse, fine and superfine PM (produced mainly from vehicular emissions, power generation, industrial; processes and household combustion, forest fires, etc).

Recent WHO estimates showed that air pollution (gaseous pollutants and PM) have contributed to 3.2 million premature deaths worldwide in 2010. These premature deaths were due largely to CVD diseases and around a quarter of a million deaths from lung cancer. The WHO has classified air pollution as a human carcinogen (like tobacco smoke, asbestos and arsenic) and is calling it a leading cause of cancer

deaths globally. The most important research data on air pollution are included in the recent publication of IARC "Air Pollution and Cancer". The book is the work of a multidisciplinary advisory group and provides an updated state-of-the-art overviews on air pollution exposure, potential toxicological mechanisms and adverse health effects. The most recent data indicate that in 2010, 223 000 deaths from lung cancer worldwide resulted from air pollution. [http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf].¹⁰⁴ □

Αιωρούμενα εισπνεόμενα σωματίδια σε αστικές περιοχές και κίνδυνος για καρδιοπνευμονική θνησιμότητα και καρκίνο του πνεύμονα

Αντιοξειδωτικά και αυμπληρώματα διατροφής για την πρόληψη των αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία

Αθανάσιος Βαλαβανίδης*, Θωμαΐς Βλαχογιάννη, Κωνσταντίνος Φιωτάκης

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, 15784 Αθήνα

Περίληψη

Η ατμοσφαιρική ρύπανση στις μεγάλες πόλεις θεωρείται σημαντικός κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου και για αυξημένη πρόωρη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επιδημιολογικές έρευνες οι οποίες εκτίμησαν τις επιπτώσεις στην υγεία των αιωρούμενων, εισπνεόμενων σωματίδιων (particulate matter, PM) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα εισπνεόμενα σωματίδια (με αεροδυναμική διάμετρο 10 και 2,5 μικρά, μμ) είναι αποτελεσματικοί παράγοντες στην αύξηση των καρδιοπνευμονικών νοσημά-

των και πρόωρης θνησιμότητας. Στις ασθένειες περιλαμβάνονται μείωση της πνευμονικής λειτουργίας, αυξημένη νοσοκομειακή περίθαλψη πνευμονικών ασθενειών, κίνδυνο για καρδιοαγγειακά νοσήματα, και αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από καρδιοπνευμονικά νοσήματα και καρκίνο του πνεύμονα. Οι επιδημιολογικές έρευνες επιβεβαίωσαν ότι οξείες, σύντομης χρονικής και μεγάλης χρονικής διάρκειας εκθέσεις σε PM₁₀ και PM_{2.5} επαυξάνουν τις ασθματικές κρίσεις και προκαλούν χρόνιες αναπνευστικές πνευμονοπάθειες. Τα εισπνεόμενα PM της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, λόγω χημικής σύστασης και μεγέθους, είναι γνωστό ότι προκαλούν οξειδωτικό stress, προωθούν ενδο-φλεγμονώδεις βλάβες και οξειδώνουν πρωτεΐνες, ένζυμα, λιπίδια μεμβρανών και το κυτταρικό DNA. Με βάση τα δεδομένα αυτά οι ειδικοί της προληπτικής ιατρικής προτείνουν αύξηση των αντιοξειδωτικών της δια-

τροφής (φρούτα, λαχανικά, φυτικά έλαια) και διατροφικά συμπληρώματα βιταμινών για να μειωθούν οι αρνητικές επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα. Η επισκόπηση αυτή περιλαμβάνει τις πλέον πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες για εκθέσεις σε PM σύντομης και μεγάλης-χρονικής διάρκειας και το βαθμό κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιοπνευμονικές ασθένειες και καρκίνο του πνεύμονα σε πληθυσμούς αστικών περιοχών. Η επισκόπηση περιλαμβάνει επίσης έρευνες για διατροφικά αντιοξειδωτικά και βιταμινούχα συμπληρώματα διατροφής για την πρόληψη αρνητικών επιπτώσεων στο αναπνευστικό σύστημα και στην υγεία από την ατμοσφαιρική ρύπανση.

*Αλληλογραφία:

Καθ. Αθανάσιος Βαλαβανίδης,
E-mail :valavanidis@chem.uoa.gr

Βιβλιογραφία

- Holland W.W., Bennette A.E., Cameron I.R., Florey C.V., Leeder S.R., Schilling R.S.F., Swan A.V. Waller R.E. Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. *Am. J. Epidemiol.* 110, 525-659, 1979.
- Brunekreef B. Health effects of air pollution observed in cohort studies in Europe. Review. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 17(Suppl. 2), S61-65, 2007.
- Katsouyanni K., Samet J.M., Anderson H.R., Atkinson R., Le Tertre A., Medina S., Samoli E., Touloumi G., Burnett R.T., Krewski D., Ramsay T., Dominici F., Peng R.D., Schwartz J., Zanobetti A. Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA). Health Review Committee. *Res Rep Health Eff Inst.* 142, 5-90, 2009.
- Parish D.D., Singh H.B., Molina L., Madronich S. Air quality progress in North American megacities: a review. *Atmos. Environ.* 46, 7015-7025, 2011.
- Ayres S.M., Evans R.G., Buehler M.E.. Air pollution: a major public health problem. *CRC Crit. Rev. Clin. Labor. Sci.* 3,1-40, 1972.
- Pope C.A. 3rd, Bates D.V., Raizenne M.E. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ. Health Perspect.* 103, 472-480, 1995.
- Seaton A., Godden D., MacNee W., Donaldson K. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 345,176-178, 1995.
- Schwartz J., Spix C., Touloumi G., Bachárová L., Barumamdzadeh T., le Tertre A., et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J. Epidemiol. Comm. Health.* 50 (Suppl 1), S3-S11, 1996.
- Brunekreef B., Holgate S.T. Air pollution and health. *Lancet* 360,1232-1242, 2002.
- Pelucchi C., Negri E., Gallus S., Boffetta P., Tramacere I., La Vecchia C. Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies. BioMedCentral, *BMC Pub-*

- lic Health 2009; 9, 453-459, 2009.
11. Dockery DW. Health effects of particulate air pollution. *Annal Epidemiol.* 19, 257-263.
 12. Congressional Research Service. National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) for Particulate Matter (PM). EPA's 2006 Revisions and Associated Issues. CRS Report, Washington DC, March 14, 2013 (www.crs.gov).
 13. Priemus H., Schutte-Postma E. Notes on the particulate matter standards in the European Union and the Netherlands. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6, 1155-1173, 2009.
 14. Kawamoto T., Pham T.T., Matsuda T., Oyama T., Tanaka M., Yu H.S., Uchiyama I. Historical review on development of environmental quality standards and guideline values for air pollutants in Japan. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214, 296-304, 2011.
 15. Dockery D.W., Pope C.A. 3rd, Xu X.P., Spengler J.D., Ware J.H., Fay M.E., et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.* 329, 1753-1759, 1993.
 16. Samet J.M., Dominici F., Curriero F.C., Coursac I., Zeger S.L. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl. J. Med.* 343, 1742-1749, 2000.
 17. Pope C.A. 3rd, Dockery D.W. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J. Air Waste Manage. Assoc.* 56, 709-742, 2006.
 18. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121, 2331-2378, 2010.
 19. Brauer M., Amann M., Burnett R.T., Cohen A., Dentener F., Ezatti M., et al. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ. Sci. Technol.* 46, 652-660, 2012.
 20. Pope C.A.. 3rd, Burnett R.T., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Ito K., Thurston G.D. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution. *J. Am. Med. Assoc.* 287, 1132-1141, 2002.
 21. Laden F., Schwartz J., Speizer F.E., Dockery D.W. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173, 667-672, 2006.
 22. Turner M.C., Krewski D., Pope C.A., 3rd. Chen Y., Gapstur S.M., Thun M.J. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 1374-1381, 2011.
 23. Leiva G.M.A., Santibañez D.A., Ibarra E.S., Matius C.P., Seguel R. A five-year study of particulate matter (PM2.5) and cerebrovascular diseases. *Environ. Pollut.* 181, 1-6, 2013.
 24. Samet J.M. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thoracic Surg. Clin.* 23, 103-112, 2013.
 25. Sorsa M. Experimental studies on the mutagenicity and related effects of low-tar and high-tar cigarettes in relation to smoker exposures. Review. *International Agency for Research on Cancer Scientific Publications.* 74, 227-235, 1986.
 26. Smith C.J., Livingston S.D., Doolittle D.J. An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. Review. *Food Chem. Toxicol.* 35, 1107-1130, 1997.
 27. Talhout R., Schulz T., Florek E., van Benthem J., Wester P., Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 8, 613-628, 2011.
 28. Hoffmann D., Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. Review. *J. Toxicol. Environ. Health.* 50, 307-364, 1997.
 29. Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 45 (Suppl. 2), S3-S9, 2004.
 30. Baulig A., Blanchet S., Rumelhard M., Lacroix G., Marano F., Baeza-Squiban A. Fine urban atmospheric particulate matter modulates inflammatory gene and protein expression in human bronchial epithelial cells. *Front. Biosci.* 12, 771-782, 2007.

31. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C. 8-Hydroxyl-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J. Environ. Sci. Health, Part C* 27, 120-139, 2009.
32. Huang Y.C., Karoly E.D., Dailey L.A., Schmitt M.T., Silbajoris R., Graff D.W., Devlin R.B. Comparison of gene expression profiles induced by coarse, fine, and ultrafine particulate matter. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 74, 296-312, 2011.
33. Nikula K.J., Avila K.J., Griffith W.C., Mauderly J.L. Sites of particle retention and lung tissue responses to chronically inhaled diesel exhaust and coal dust in rats and cynomolgus monkeys. *Environ. Health Perspect.* 105 (Suppl 5), 1231-1234, 1997.
34. Monteiller C., Tran L., MacNee W., Faux S., Jones A., Miller B., Donaldson K. The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area. *Occup. Environ. Med.* 64, 609-615, 2007.
35. Ling S.H., McDonough J.E., Gosselink J.V., Elliott W.M., Hayashi S., Hogg J.C., et al. Patterns of retention of particulate matter in lung tissues of patients with COPD: potential role in disease progression. *Chest*. 140, 1540-1549, 2011.
36. Churg A., Brauer M. Human lung parenchyma retains PM2.5. *Am. J. Respir. Critic. Care Med.* 155, 2109-2111, 1997.
37. Franklin M., Koutrakis P., Schwartz P. The role of particle composition on the association between PM2.5 and mortality. *Epidemiology* 19, 680-689, 2008.
38. Mostofsky E., Schwartz J., Coull B.A., Koutrakis P., Wellenius G.A., Suh H.H., Gold D.R., Mittleman M.A. Modelling the association between particle constituents of air pollution and health outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 176, 317-326, 2012.
39. Perrone M.G., Gualtieri M., Consonni V., Ferrero L., Sangiorgi G., Longhin, E., Ballabio D., Bolzacchini E., Camatini M. Particle size, chemical composition, seasons of the year and urban, rural or remote site origins as determinants of biological effects of particulate matter on pulmonary cells. *Environ. Pollut.* 176, 215-227, 2013.
40. Risom L., Møller P., Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat. Res.* 592, 119-137, 2005.
41. Valavanidis A., Fiotakis K., Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. Review. *J. Environ. Sci. Health C Environ Carcinogen Ecotoxicol* . 26, 339-362, 2008.
42. Mazzoli-Rocha F., Fernandes S., Einicker-Lamas M., Zin W.A. Roles of oxidative stress in signaling and inflammation induced by particulate matter. *Cell Biol. Toxicol.* 26, 481-498, 2010.
43. Ghio A.J., Carraway M.S., Madden M.C. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 15, 1-21, 2012.
44. Michael S., Montag M., Dott W. Pro-inflammatory effects and oxidative stress in lung macrophages and epithelial cells induced by ambient particulate matter. *Environ. Pollut.* 183, 19-29, 2013.
45. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Review. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39, 44-84, 2007.
46. Butterfield D.A., Dalle-Donne I. Redox proteomics. *Antioxid. Redox Signaling* 17, 1487-1489, 2012.
47. Cerutti P.A. Prooxidant states and tumor promotion. *Science* 227, 375-381, 1985.
48. Klaunig J.E., Kamendulis L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44, 239-267, 2004.
49. Park H.S., Kim S.R., Lee Y.C. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology* 14, 27-38, 2009.
50. Calabrese V., Cornelius C., Mancuso C., Lentile R., Stella A.M., Butterfield D.A. Redox homeostasis and cellular stress response in aging and neurodegeneration. *Methods Molec. Biol.* 610, 285-308, 2010.
51. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic ef-

- fects with other respirable particles. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 6,445-462, 2009.
52. Sangani, R.G., Ghio, A.J. Lung injury after cigarette smoking is particle related. *Int. J. Obstructive Pulmon. Dis.* 6,191-198, 2011.
 53. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K., Louridas, S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 10, 3886-3907, 2013.
 54. Lippmann M., Chen L.C., Gordon T., Ito K., Thurston G.D. National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. *Research Report,-Health Effects Institute* 177, 5-13, 2013.
 55. Bell M.L., Zanobetti A., Dominici F. Evidence on vulnerability and susceptibility to health risks associated with short-term exposure to particulate matter: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 178, 865-876, 2013.
 56. Krall J.R., Anderson G.B., Dominici F., Bell ML., Peng, R.D. Short-term exposure to particulate matter constituents and mortality in a national study of U.S. urban communities. *Environ. Health Perspect.* 121, 1148-1153, 2013.
 57. Yorifuji, T., Kashima, S. Associations of particulate matter with stroke mortality: a multicity study in Japan. *J. Occup. Environ. Med.* 55,768-771, 2013.
 58. Janssen N.A., Fischer P., Marra M., Ameling C., Cassee F.R Short-term effects of PM2.5, PM10 and PM2.5-10 on daily mortality in the Netherlands. *Sci. Total Environ.* 463-464,20-26, 2013.
 59. Huttunen K., Siponen T., Salonen I., Yli-Tuomi T., Aurela M., Dufva H., Hillamo R., et al. Low-level exposure to ambient particulate matter is associated with systemic inflammation in ischemic heart disease patients. *Environ. Res.* 116, 44-51, 2012.
 60. Shah A.S., Langrish J.P., Nair H., McAllister D.A., Hunter A.L., Donaldson K., Newby D.E., Mills N.L. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 382, 1039-1048, 2013.
 61. Colais P., Faustini A., Stafoggia M., Berti G., Bisanti L., Cadum E., Cernigliaro A., Mallone S., Pacelli B., Serinelli M., Simonato L., Vigotti M.A., Forastiere F. Particulate air pollution and hospital admissions for cardiac diseases in potentially sensitive subgroups. *Epidemiology* 23, 473-481, 2012.
 62. Giu J. News in focus. Fight against smog ramps up. *Nature* 506, 273-274, 2014.
 63. Chen R., Kan H., Chen B., Huang W., Bai Z., Song G., Pan G. Association of particulate air pollution with daily mortality: the China Air Pollution and Health Effects Study. *Am. J. Epidemiol.* 175,1173-1181, 2012.
 64. Cao J., Xu H., Xu Q., Chen B., Kan H. Fine particulate matter constituents and cardiopulmonary mortality in a heavily polluted Chinese city. *Environ. Health Perspect.* 120, 373-378, 2012.
 65. Garrett P., Casimiro, E. Short-term effect of fine particulate matter (PM2.5) and ozone on daily mortality in Lisbon, Portugal. *Environ. Sci. Pollut.* 18, 1585-1592, 2011.
 66. Samoli E., Nastos P.T., Paliatsos A.G., Katsouyanni K., Priftis K.N. Acute effects of air pollution on paediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ. Res.* 111, 418-424, 2011.
 67. O'Donnell M.J., Fang J., Mittleman M.A., Kapral M.K., Wellenius G.A. Investigators of the Registry of Canadian Stroke Network. Fine particulate air pollution (PM2.5) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology* 22, 422-431, 2011.
 68. Lippmann M. Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM2.5) and its chemical components: Coherence and public health implications. *Critic. Rev. Toxicol.* 44,299-347, 2014.
 69. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., Andersen Z.J., Badaloni C., Beelen R., et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *Brit. Medic. J.* - Open access 21.1.2014, 348.f7412, 2014.
 70. Zhang L.W., Chen X., Xue X.D., Sun M., Han B., Li C.P., Ma J., Yu H., Sun Z.R., Zhao L.J., Zhao B.X., Liu Y.M., Chen J., Wang P.P., Bai Z.P., Tang N.J. Long-term exposure to high particulate matter pollution and

- cardiovascular mortality: a 12-year cohort study in four cities in northern China. *Environ. Intern.* 62, 41-47, 2014.
71. Dong G.H., Qian Z.M., Xaverius P.K., Trevathan E., Maalouf S., Parker J., et al. Association between long-term air pollution and increased blood pressure and hypertension in China. *Hypertension* 61, 578-584, 2013.
 72. Hoek G., Krishnan R.M., Beelen R., Peters A., Ostro B., Brunekreef B., Kaufman J.D. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ. Health-Open access* 12, 43-49, 2013.
 73. Carey I.M., Atkinson R.W., Kent A.J., van Staa T., Cook D.G., Anderson H.R. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, 1226-1233, 2013.
 74. Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., Andersen Z.J., Weinmayr G., Hoffmann B., et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* online S0140-6736(13), 62158-3, 2013.
 75. Cesaroni G., Badaloni C., Gariazzo C., Stafoggia M., Sozzi R., Davoli M., Forastiere F. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ. Health Perspect.* 121, 324-331, 2013.
 76. Atkinson R.W., Carey I.M., Kent A.J., van Staa T.P., Anderson H.R., Cook D.G. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology* 24, 44-53, 2013.
 77. Heinrich J., Thiering E., Rzehak P., Krämer U., Hochadel M., Rauchfuss K.M., Gehring U., Wichmann H.E. Long-term exposure to NO₂ and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. *Occup. Environ. Med.* 70, 179-186, 2013.
 78. Madrigano J., Kloog I., Goldberg R., Coull B.A., Mittleman M.A., Schwartz J. Long-term exposure to PM2.5 and incidence of acute myocardial infarction. *Environ. Health Perspect.* 121, 192-196, 2013.
 79. Nishiwaki Y., Michikawa T., Takebayashi T., Nitta H., Iso H., Inoue M., Tsugane S. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Long-term exposure to particulate matter in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: the JPHC Study. *J. Atheroscl. Thromb.* 20, 296-309, 2013.
 80. Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Beelen R., Samoli E., Stafoggia M., Weinmayr G., et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncology* 14, 813-822, 2013.
 81. Hystad P., Demers P.A., Johnson K.C., Carpiano R.M., Brauer M. Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 24, 762-772, 2013.
 82. Lepeule J., Laden F., Dockery D.W., Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ. Health Perspect.* 120, 965-970, 2012.
 83. Vinikoor-Imler L.C., Davis J.A., Luben T.J. An ecologic analysis of county-level PM2.5 concentrations and lung cancer incidence and mortality. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 8, 1865-1871, 2011.
 84. Sadik A., Khuder S.A. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 31(2-3): 139-148, 2001.
 85. Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Turner M.C., Cohen A., Krewski D., Jerrett M., Gapstur S.M., Thun M.J. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ. Health Perspect.* 119, 1616-1621, 2011.
 86. Katanoda K., Sobue T., Satoh H., Tajima K., Suzuki T., Nakatsuka H., Takezaki T., Nakayama T., Nitta H., Tanabe K., Tominaga S. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J. Epidemiol.* 21, 132-143, 2011.
 87. Schunemann H.J., Grant B., Brydon L., Freudentheim J., Muti P., Browne R.W., Drake J.A., Klocke R.A., Trevisan M. The relation of serum levels of antioxidant vitamins C and E, retinol and carotenoids with pulmonary function in the general population. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.* 163, 1246-1255, 2001.

88. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 54,176-186, 2001.
89. Forman H.J., Davies K.J.A., Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: Nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging *in vivo*. *Free Rad. Biol. Med.* 66,34-35, 2014.
90. Santus P., Corsico A., Solidoro P., Braido F., Di Marco F., Scichilone N.. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 30.4. on line, 2014.
91. Fondell E., Balter O., Rothman K.J., Balter K. Dietary intake and supplement use of vitamins C and E and upper respiratory tract infection. *J. Am. College Nutrit.* 30,248-258, 2011.
92. Gilliland F.D., Berhane K.T., Y-F. W. Gauderman J., Rob McConnell R., Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 158,576-584, 2003.
93. Filaire E., Dupuis C., Galvain G., Aubreton S., Laurent H., Richard R., Filaire M. Lung cancer: What are the links with oxidative stress, physical activity and nutrition. *Lung Cancer* 82,383-389, 2013.
94. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Carbonara S., Zito A., Ricci G., De Pascalis F., Scicchitano P., Riccioni G. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediators Inflamm.* 782,137-145, 2013, (on line).
95. Santhakumar A.B., Bulmer A.C., Singh I. A review of the mechanisms and effectiveness of dietary polyphenols in reducing oxidative stress and thrombotic risk. *J. Hum. Nutr. Diet* 27,1-27, 2014.
96. Tashakkor A.Y., Chow K.S., Carlsten C. Modification by antioxidant supplementation of changes in human lung function associated with air pollutant exposure: a systematic review. *BMC Public Health* 11,532. 2011.
97. Canova C.; Dunster C., Kelly F.J.. Minelli C., Shah P., Caneja C., Tumilty M.K., Burney P. PM10-in-duced hospital admissions for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: The modifying effect of individual characteristics. *Epidemiology*. 23, 607-615, 2012.
98. Romieu I., Sienra-Monge J.J., Ramirez-Aguilar M., Telel-Rojo M.M., Moreno-Macías H., Reyes-Ruiz N.I., del Río-Navarro B.E., Ruiz-Navarro M.X., Hatch G., Slade R., Hernández-Avila M. Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165,703-709, 2002.
99. Romieu I., Castro-Giner F., Kunzli N., Sunyer J. Air pollution, oxidative stress and dietary supplementation: a review. *Eur. Respir. J.* 31,179-197, 2008.
100. Su H.J., Chang C.H., Chen H.L. Effects of vitamin C and E intake on peak expiratory flow rate of asthmatic children exposed to atmospheric particulate matter. *Arch. Environ. Occup. Health* 68, 80-86, 2013.
101. Fortmann S.P., Burda B.U., Senger C.A., Lin J.S., Whitlock E.P. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals Intern. Med.* 159, 824-834, 2013.
102. Giles L.V., Barn P., Kunzli N., Romieu I., Mittleman M.A., van Eeden S., Allen R., Carlsten C., Stieb D., Noonan C., Smargiassi A., Kaufman J.D., Hajat S., Kosatsky T., Brauer M. From good intentions to proven intervention: effectiveness of action to reduce the health impacts of air pollution. *Environ. Health Perspect.* 119,29-36, 2011.
103. WHO. Health aspects of air pollution: Results from the WHO Project Systematic Review of health aspects of air pollution in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, WHO Publs, 2004.
104. Straif K., Cohen A., Samet J. (Eds). 2013. *Air Pollution and Cancer*. IARC Scientific Publications, No.161, WHO Press, Geneva, Switzerland, 2013.

Εισαγωγή στη φωτοχημική αποικοδόμηση

Ολγα Γαλανοπούλου, Αικατερίνη Αντωνιάδου - Βυζά

Olga Galanopoulou^{1,2*}, Ekaterini Antoniadou - Vyza¹

¹ Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας, Πανεπιστήμιο

Αθηνών, Πανεπιστημιόπολις, Ζωγράφου, Αθήνα 15771, Ελλάδα

² Τμήμα R&D, ELPEN Φαρμακευτική Εταιρεία, 95 Marathonos Av., 19009 Πικέρμι, Αττική, Ελλάδα

Περίληψη

Το φως, ως ενέργεια, μπορεί και συμμετέχει στους μηχανισμούς αρκετών χημικών αντιδράσεων. Οι περισσότερες επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος βρίσκονται τα δραστικά συστατικά και φαρμακευτικά προϊόντα, των οποίων η φωτοχημική αποικοδόμηση μπορεί διαφοροποιήσει σημαντικά

την αποτελεσματικότητα και την ασφαλή χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ο τρόπος επίδρασης της φωτεινής ακτινοβολίας και οι παράμετροι που επηρεάζουν τον μηχανισμό των φωτοχημικών αντιδράσεων διερευνώνται διαρκώς περισσότερο, με σκοπό την ενίσχυση θετικών χαρακτηριστικών και τον περιορισμό των αρνητικών φαινομένων.

1. Ενέργεια φωτεινής ακτινοβολίας

Το φως είναι έντονο, είναι ζωογόνον, συμμετέχει στη φωτοσύνθεση, ουσιαστικά όμως είναι μια μορφή ενέργειας. Είναι η μορφή με την οποία η ενέργεια μεταφέρεται στο σύμπαν, ο τρόπος με τον οποίο η ενέργεια αυτή φθάνει στη γη. Το φως είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και ένα μέρος του είναι το ορατό φως που γίνεται αντιληπτό από τα μάτια.

Το ηλιακό φως είναι μια συνεχής φασματική κατανομή με διαφορετικές εντάσεις και αποδίδει το σύνολο, ποιοτικά και ποσοτικά, της ενέργειας που μεταφέρει. Σύμφωνα με ένα τρόπο περιγραφής του φωτός, η ενέργεια αυτή μεταφέρεται από τα φωτόνια και είναι διαφορετική για φωτόνια του ορατού και του υπεριώδους. Η ενέργεια του κάθε φωτονίου χαρακτηρίζεται από τη συχνότητα και περιγράφεται από μια κυματοσυνάρτηση. Σε κάθε περίπτω-

ση και όπως ισχύει για κάθε μορφή ενέργειας, το φως δεν χάνεται είτε σκεδάζεται είτε απορροφάται και αλλάζει μορφή.

Από τη φωτεινή ακτινοβολία, οι ακτίνες γ, που δύνανται να προκαλέσουν σημαντικές καταστροφές σε μοριακό επίπεδο, μέχρι και μέρος του υπεριώδους φωτός (όλη η ακτινοβολία UVC: 100-279 nm και η περισσότερη της UVB: 280-314 nm), απορροφούνται από την ανώτερη ατμόσφαιρα και δε φθάνουν στην επιφάνεια της γης. Το ίδιο συμβαίνει με την υπέρυθρη ακτινοβολία που έχει κυρίως θερμαντικά αποτέλεσματα και μέρος της απορροφάται από τα αέρια της ατμόσφαιρας.

Η ενέργεια του ορατού φωτός μετατρέπεται συνήθως σε δονητική ενέργεια που είναι ικανή να προκαλέσει σχάση χημικού δεσμού ενώ το μέρος του υπεριώδους φωτός που φτάνει στη γη δεν φιλτράρεται (UVA: 315-399 nm) είναι υπεύθυνο για τις περισσό-

*Συγγραφέας για αλληλογραφία: Ολγα Γαλανοπούλου, E-mail: o.galanopoulou@elpen.gr

τερες φωτοχημικές αλλοιώσεις. Η υπεριώδης ακτινοβολία¹ εχει μικρότερο μήκος κύματος και μεγαλύτερη ενέργεια από το ορατό φως και ακόμα και το τμήμα της που φθάνει στη γη, επηρεάζει σημαντικά το ανθρώπινο σώμα και μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του δέρματος, καταρράκτη, εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, πρόωρη γήρανση του δέρματος².

Η φωτοαποικοδόμηση μπορεί να οριστεί ως η αποικοδόμηση που υφίσταται ένα υλικό, μια ουσία, ως αποτέλεσμα της εκπεμπόμενης ενέργειας που λαμβάνει. Κατά την IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) φωτοαποικοδόμηση είναι η φωτοχημική μετατροπή ενός μορίου σε θραύσματα μικρότερου μοριακού βάρους, συνήθως μέσω μηχανισμού οξείδωση, και ο ορισμός αυτός χρησιμοποιείται στην καταστροφή ρύπων μέσω UV ακτινοβολίας.

Η μελέτη και παρακολούθηση της φωτοχημικής αποικοδόμησης είναι ένα μέρος της παγκόσμιας έρευνας για αρκετά χρόνια, με βασικό στόχο τη γνώση που θα βοηθήσει την ασφάλεια στα σκευάσματα που περιβάλλουν, χρησιμοποιούνται, καταναλώνονται από τον άνθρωπο. Η φωτοχημική αποικοδόμηση του αμύλου πρωτομελετήθηκε το 1948³ ενώ αρκετά χρόνια μας χωρίζουν από τις πρώτες μελέτες του μηχανισμού και της φύσης των προϊόντων διάσπασης της ριβοφλαβίνης⁴ και άλλων φλαβινών⁵. Οι αρχικές μελέτες αφορούσαν ουσίες με χρωμοφόρες περιοχές όπου οι μεταβολές⁶ να παρατηρούνται πιο εύκολα και σήμερα φθάνουν να συγκρίνουν τους μηχανισμούς χημικής και φωτοχημικής αποικοδόμησης.

Πρέπει να σημειωθεί πως το φως δεν δρα σε όλες τις περιπτώσεις καταστρεπτικά αλλά μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμες μεταβολές στη δομή μιας ουσίας. Η ιδιότητα αυτή μελετάται αρκετά με στόχο την αυτοματοποίηση και οργάνωση συστημάτων, ακόμα και *in vivo*, που να μεταβάλλονται με την επίδραση φωτός^{7,8}.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η φωτοχημική αποικοδόμηση ουσιών που είτε ως ρύποι είτε ως φυσικά προϊόντα βρίσκονται στη φύση και από την αποικοδόμησή τους επηρεάζεται άμεσα ή έμμεσα η άνθρωπος. Κάποιες από τις μελέτες αφορούν στην ενεργοποίηση πιθανών μηχανισμών φωτοτοξικό-

τητας⁹ άλλες αφορούν ουσίες και υπολείμματα που επιβαρύνουν τον υδροφόρο ορίζοντα και μπορούν ή πρέπει να απομακρύνονται.¹⁰

2. Σκευάσματα - Φαρμακευτικές Ουσίες και Φωτοδιασπάσεις^{11,12}

Ένα φαρμακευτικό συστατικό ή σκευάσμα μπορεί να εκτεθούν σε φυσικό ή τεχνητό φως κατά τη διάρκεια της παραγωγής, της αποθήκευσης, της χορήγησης ή της χρήσης. Η φωτεινή ακτινοβολία μπορεί να ενεργοποιήσει μηχανισμούς αντιδράσεων που να επηρεάσουν την ποιότητα του σκευάσματος και την ασφάλεια στη χορήγησή του.

Η πιο προφανής επίδραση της ακτινοβολίας σε ένα σκευάσμα κατά τη φύλαξή του είναι η μείωση της δραστικότητας και του θεραπευτικού αποτελέσματος, ακόμα και αν τα προϊόντα που σχηματίζονται δεν παρουσιάζουν τοξικότητα. Η αλλοίωση κάποιου από τα υπόλοιπα συστατικά του σκευάσματος μπορεί να επηρεάσει την οργανοληπτική σταθερότητα του σκευάσματος ή είναι πιθανό να λειτουργήσει ως φωτοευαισθητοποιητής για το δραστικό συστατικό.

Στα παρεντερικά σκευάσματα, οι αντιδράσεις σε διαλύματα διαφέρουν από τις αντιδράσεις σε στερεά σκευάσματα διότι η επίδραση του φωτός είναι επιφανειακή. Παράμετροι όπως η κρυσταλλικότητα και η επιφάνεια των κρυστάλλων, η κινητικότητα των μορίων επηρεάζουν τη σταθερότητα του σκευάσματος. Στα σκευάσματα αυτά ενδείκνυται η χρήση εκδόχων που είτε αποδιεγείρουν με ασφάλεια τα διεγερμένα μόρια του δραστικού συστατικού είτε αντιδρούν με τις σχηματιζόμενες ελεύθερες ρίζες προστατεύοντας το δραστικό συστατικό από αυτές. Μια σύγχρονη τάση που αφορά στις συνθήκες νοσηλείας είναι η αξιοποίηση του φυσικού ηλιακού φωτός στην αρχιτεκτονική των νοσοκομειακών χώρων και μια άλλη αφορά στην κατ' οίκον νοσηλεία. Οι δυο αυτές συνθήκες αυξάνουν τις πιθανότητες έκθεσης των χορηγούμενων σκευασμάτων σε ηλιακό φως.

Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις σκευασμάτων που για να ενεργοποιηθεί η δράση τους είναι απαραίτητη η φωτεινή ακτινοβολία (αντιμετώπιση ψωρίασης και μορφές καρκίνου).

Στις παραμέτρους που επηρεάζουν τη φωτοσταθε-

ρότητα ενός σκευάσματος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και ο πρωτογενής περιέκτης.¹³

3. Παράμετροι Φωτοχημικής Αποικοδόμησης

Η πορεία μιας φωτοχημικής αποικοδόμησης ξεκινά με το δείγμα και την υπό μελέτη ουσία να εκτίθενται σε φωτεινή ακτινοβολία. Κάποια από τα μόρια της ουσίας απορροφούν φωτόνια κατάλληλης ενέργειας και μεταβαίνουν σε διεγερμένη κατάσταση. Η διεγερμένη κατάσταση έχει κάποιο χρόνο ζωής αλλά δεν είναι σταθερή και τα διεγερμένα μόρια έχουν συγκεκριμένες δυνατότητες. Κάποια από αυτά αποδιεγέρονται στην αρχική κατάσταση από την χαμηλότερη ενέργεια ακά διεγερμένη κατάσταση αποβάλλοντας ενέργεια, φαινόμενο γνωστό ως φθορισμός. Ένα μέρος των διεγερμένων μορίων υφίσταται διασυστημική μετάβαση σε άλλη διεγερμένη αλλά χαμηλότερη ενέργειακή κατάσταση και η αποδιέγερση είναι γνωστή ως φωσφορισμός. Ένα μέρος των διεγερμένων μορίων δεν αποδιεγέρεται αλλά ακολουθεί κάποιον άλλο μηχανισμό που αλλάζει τη μοριακή δομή και αυτή είναι η πορεία της φωτοχημικής αποικοδόμησης.

Η απόδοση της φωτοχημικής αποικοδόμησης εκφράζεται ως ο λόγος των μορίων που αποικοδομούνται ως προς τον αριθμό των φωτονίων που έχουν απορροφηθεί. Η μέτρηση των φωτονίων είναι έμμεση και ισούται με τον αριθμό των μορίων που βρίσκονται στη διεγερμένη κατάσταση. Ως φυσικοχημικό φαινόμενο, ο λόγος αυτός εξαρτάται από την πυκνότητα και τη ροή των απορροφούμενων φωτονίων, την ένταση της πηγής, την FRET (Förster-resonance-energy transfer) μεταφορά ενέργειας μεταξύ διπόλων, την απόδοση της απορρόφησης και το φάσμα των διεγερμένων μορίων.

Η κατανομή των φωτονίων εξαρτάται από την πηγή του φωτός. Η ενέργεια που εκπέμπει το ηλιακό φως δεν είναι σταθερή και μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, όσο αλλάζει η θέση του ήλιου ως προς την γη. Σημαντικές διαφοροποιήσεις στο ηλιακό φάσμα καταγράφονται σε διαφορετικές περιοχές του πλανήτη, αναλόγως την απόσταση από τον Ισημερινό και αναλόγως το υψόμετρο. Η χρήση τεχνητών πηγών εξασφαλίζει σταθερότερη κατανομή εκπεμπόμενων φωτονίων, η κάθε όμως πηγή μπορεί να έχει τη δική της φασματική κατανομή. Είναι σημαντική η γνώση

της κατανομής του φάσματος της πηγής και η σταθερότητά της. Η σύγχρονη τάση είναι να χρησιμοποιούνται λυχνίες αλογόνων που προσομοιάζουν το ηλιακό φως και συγκεκριμένα λυχνία τόξου αερίου Ξένου.

Η ροή και η διεισδυτικότητα των φωτονίων, σε σταθερής συμπεριφοράς πηγή φωτός, επηρεάζονται από την επιφάνεια και τη φύση του δείγματος, αντιστοιχα. Μεγαλύτερη επιφάνεια αντιστοιχεί σε ροή μεγαλύτερου αριθμού φωτονίων ενώ δείγμα υψηλής πυκνότητας, όπως είναι τα στερεά, περιορίζει την διεισδυτικότητα των φωτονίων.

Στην περίπτωση των διαλυμάτων, το φάσμα των διεγερμένων μορίων αντιστοιχεί στο φάσμα απορρόφησης της ουσίας αλλά όσο η συγκέντρωση αυξάνει η κατανομή των διεγερμένων μορίων αλλάζει. Η παρουσία περισσότερων ή άλλων μορίων στο δείγμα επηρεάζει την απορρόφηση και αυτό καλείται ως φαινόμενο εσωτερικού φίλτρου (inner filter effect).

Τα διαλύματα υψηλών συγκεντρώσεων αρχίζουν να προσομοιάζουν τη συμπεριφορά των στερεών, μειώνοντας τη διαπερατότητα της ακτινοβολίας (αρχή απείρου πάχους, infinite thickness law).

Γενικότερα, η παρουσία άλλων μορίων επηρεάζει την φωτοχημική αποικοδόμηση είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η πιο συνήθης σκέψη αφορά στην παρεμπόδιση της απορρόφησης των φωτονίων ακόμα και ανταγωνιστικά, όμως η παρουσία άλλων μορίων μπορεί να λειτουργήσει και ευνοϊκά για την φωτοαποικοδόμηση. Υπάρχουν οι ουσίες που δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές¹⁴, που απορροφούν ενέργεια και κατά την αποδιέγερσή τους την μεταφέρουν στα μόρια της ουσίας. Υπάρχουν όμως και ουσίες που μεταβάλλονται το περιβάλλον του κύριου δραστικού, να επηρεάζουν την απορροφητικότητά του σε φωτόνια, όπως μπορεί να είναι η παρουσία ιόντων, αλάτων⁹, το pH του διαλύματος καθώς και ο ίδιος ο διαλύτης, και να επηρεάζουν τη φωτοαποικοδόμησή του. Σε κάποιες από τις περιπτώσεις της παρουσίας άλλων μορίων και με τον κατάλληλο σχεδιασμό πειραμάτων, η επίδραση του εσωτερικού φίλτρου μπορεί να μετρηθεί.

4. Φωτοπροστασία φαρμάκων^{15,16}

Το δραστικό συστατικό υφίσταται ακτινοβολία και παρακολουθείται ο πιθανός μηχανισμός φωτοχημικής αποικοδόμησής του. Τα προϊόντα του μηχανισμού

αυτού χρησιμοποιούνται μαζί με τα πιθανά προϊόντα οξείδωσης, υδρόλυσης και θερμικής αποικοδόμησης για την τεκμηρίωση της καταλληλότητας της αναλυτικής μεθόδου που θα παρακολουθεί τη σταθερότητα του τελικού σκευάσματος. Για το φαρμακευτικό σκεύασμα και όταν το δραστικό συστατικό έχει αποδειχθεί ευπαθές στην φωτεινή ακτινοβολία, θα πρέπει να προφυλάσσεται κατά την παραγωγική διαδικασία, και θα πρέπει να πραγματοποιηθούν έλεγχοι σε όλα τα στάδια της συσκευασίας του, δίχως και με τον πρωτογενή περιέκτη καθώς και με τον τελικό περιέκτη. Ο έλεγχος θα πρέπει να διαρκέσει όσο χρειάζεται για να τεκμηρωθεί η ασφαλής συσκευασία του σκευάσματος.

Στα παραπάνω πειράματα είναι σημαντική η τεκμηρίωση του χρόνου έκθεσης των δειγμάτων, η παρακολούθηση πιθανών αντιδράσεων που οφείλονται στη θερμοκρασία ή σε κάποιο παραπροϊόν που δρα καταλυτικά και συνεχίζονται παρόλη την παύση της επίδρασης του φωτός, καθώς και η αντιπροσωπευτική παρασκευή των δειγμάτων για ανάλυση.

5. Ακτινομετρικό σύστημα

Η τεκμηρίωση της προσφερόμενης ενέργειας πραγματοποιείται, σύμφωνα με τις διεθνείς προδιαγραφές, με τη χρήση ενός ακτινομετρικού συστήματος. Ως χημικό ακτινομετρικό σύστημα περιγράφεται ένα χημικό σύστημα γνωστής απόδοσης, επαναλήψιμης φωτοχημικής συμπεριφοράς. Ένα παράδειγμα είναι το Οξαλικό Ουρανίλιο¹⁷ αλλά το προτεινόμενο διεθνώς σύστημα είναι αυτό της διϋδρικής υδροχλωρικής κινίνης.

Το σύστημα της διϋδρικής υδροχλωρικής κινίνης έχει μελετηθεί αρκετά και είναι γνωστή πλέον η σπουδαιότητα της συγκέντρωσης¹⁸, της θερμοκρασίας και του χρόνου αποθήκευσης¹⁹ στην παρακολούθηση μιας φωτοχημικής αποικοδόμησης. Παραμένει, παρόλα αυτά, ένα αρκετά εύχρηστο ακτινομετρικό σύστημα και αυτό οφείλεται στην απλή αναλυτική μέθοδο παρακολούθησης της ακτινοβολίας. Υδατικό διάλυμα μεταφέρεται σε κατάλληλο περιέκτη και παρακολουθείται με απλή μέτρηση UV η μεταβολή της απορρόφησης του διαλύματος της διϋδρικής υδροχλωρικής κινίνης. Η ενέργεια που απορροφήθηκε από τα δείγματα θεωρείται ικανοποιητική όταν η απορρόφηση έχει μεταβληθεί κατά ορισμένη ποσότητα.

Η προστασία των φαρμάκων από πιθανές φωτο-

χημικές αλλοιώσεις είναι διεθνής απαίτηση και αποτελεί κομμάτι της ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού σκευάσματος. Αφορά τόσο στον έλεγχο της πιθανής φωτοαποικοδόμησης του δραστικού συστατικού όσο και στην τεκμηρίωση της φωτοσταθερότητάς του στους περιέκτες του τελικού σκευάσματος. □

Τμήμα του θεωρητικού μέρους Διδακτορικής Διατριβής με τίτλο «Επίδραση εκδόχων και άλλων παραγόντων στη σταθερότητα και φωτοσταθερότητα δραστικών ενώσεων σε διαλύματα και σε στερεές φαρμακευτικές μορφές» της κ. Όλγας Γαλανοπούλου'

Introduction to Photochemical Degradation

Olga Galanopoulou^{1,2*},
Ekaterini Antoniadou-Vyza¹

¹Department of Pharmaceutical Chemistry,
School of Pharmacy, University of Athens,
Panepistimiopolis Zografou, Athens 15771, Greece

²R&D Department, ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.,
95 Marathonos Av., 19009 Pikermi, Attica, Greece

Summary

Light energy may participate in many chemical reactions, most of which are involved in some way with human organization. Bioactive substances and pharmaceutical products are in the center of photochemical research since any chemical alteration of the drug product may reduce the therapeutic activity or even the treatment safety. The way light irradiation is involved in photochemical reactions and the investigation of the parameters that affect these reactions, are the subject of many studies in our time examining the possibility of supporting any positive effect and of decreasing any unwanted phenomena.

*Corresponding author: Olga Galanopoulou,
E-mail: o.galanopoulou@elpen.gr

Βιβλιογραφία

1. Office of Air and Radiation (6205J); June 2010; EPA 430-F-10-025
2. Tolleson W.H., Cherrng S.H., Xia Q., Boudreau M., Yin J.J., Wamer W.G., Howard P.C., Yu H., P. Fu P.P. Photodecomposition and Phototoxicity of Natural Retinoids. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2, 147-155, 2005.
3. Peat S., Bourne E. J., Whelan W. J. Photochemical Degradation of Starch. *Nature* 161, 762-763, 1943.
4. Smith E.C., Metzler D.E. The Photochemical Degradation of Riboflavin. *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3285-3288, 1963
5. Metzler D.E., Cairns W.L. Photochemical degradation of flavines. VI. New photoproduct and its use in studying the photolytic mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2772-2777, 1971.
6. Bolognese A., Liveratore R., Scherillo G. Photochemistry of Ommochromes and related compounds. *J. Heterocyclic Chem.*, 25, 1251, 1988.
7. Russew M.M., Hecht S. Photoswitches: From Molecules to Materials. , *Adv. Mater.* 22, 3348-3360, 2010.
8. Lendlein A., Shastri V.P. Stimuli-Sensitive Polymers. *Adv. Mater.* 22, 3344-3347, 2010.
9. Zhaoa Y., Xiaa Q., Yinb J.J., Linc G., Fua P.P. Photoirradiation of dehydropyrrolizidine alkaloids - Formation of reactive oxygen species and induction of lipid peroxidation. *Toxicology Letters* 205, 302– 309, 2011
10. Conceicao M., Mateus D.A., Da Silva A. M., Burrows H. D. Kinetics of photodegradation of the fungicide fenarimol in natural waters and in various salt solutions: salinity effects and mechanistic considerations. *Wat. Res.* 34, 1119-1126, 2000.
11. Tønnesen H.H., Baertschi S.W. Photoreactivity of Drugs *in vitro* and *in vivo*.<http://www.photobiology.info/Tonnesen.html>
12. Tønnesen H.H. (2008) Photoreactivity of drugs, In: *Solar Radiation and Human Health* Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters.
13. Reed R.A., Harmon P., Manas D., "The Role of Excipients and Package Components in the Photostability of Liquid Formulations", *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* 57, 351-368, 2003.
14. Αντωνιάδου-Βυζά Αικ. (1994) Έλεγχος Χημικής Σταθερότητας Φαρμακευτικών Προϊόντων.
15. ICH Topic Q1B, Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products.
16. ICH Topic S10, "PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS",
17. Volman D. H., Swanson L. W. The Photochemistry of Uranyl Oxalate. *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4141, 1960.
18. de Azevedo Filho C.A., de Filgueiras Gomes D., de Melo Guedes J.P., Batista R.M.F., Santos B.S. Considerations on the quinine actinometry calibration method used in photostability testing of pharmaceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 54, 886-888, 2011.
19. Christensen K.L., Christensen J., Frokjaer S., Langballea P., Hansena L.L. Influence of temperature and storage time after light exposure on the quinine monohydrochloride chemical actinometric system. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 9, 317-321, 2000.

Στη Μνήμη του Βούλη Κεφαλά

Στις 24 Νοεμβρίου 2014 έφυγε αναπάντεχα από κοντά μας ένας εκλεκτός συνάδελφος ένας αξέχαστος Φίλος, ένας εξαιρετος Ανθρωπος, ο Βούλης (Θρασύβουλος) Κεφαλάς.

Γεννήθηκε στην Αθήνα το 1939, σπούδασε στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και έλαβε το διδακτορικό του δίπλωμα από το ίδιο Πανεπιστήμιο το 1974. Από πολύ νέος, εργάστηκε στον Ο.Η.Ε. (1970, 1974). Διετέλεσε σύμβουλος του Ο.Η.Ε. σε θέματα κάνναβης από το 1975 όπως και Μέλος της Επιτροπής Ειδικών του Ο.Η.Ε. σε θέματα Ναρκωτικών.

Πανεπιστημιακός, με μια δύσκολη και σε εξαιρετικά αντίξοες συνθήκες πορεία, ξεκίνησε τη σταδιοδρομία του ως βοηθός στο Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, συνέχισε ως Επιμελητής στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και ακολούθως εκλέχτηκε και εργάσθηκε ως Επίκουρος Καθηγητής στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Υπήρξε Πανεπιστημιακός δάσκαλος με σφαιρική αντίληψη της Επιστήμης και δίδαξε με επιτυχία για πολλά χρόνια Αναλυτική Χημεία, Φαρμακοκινητική, Φαρμακολογία, Βιολογική Χημεία, Γενική Χημεία καθώς και θέματα σχετικά με Ψυχοτρόπες Ουσίες. Ασχολήθηκε ερευνητικά στους τομείς Αναλυτικών Τεχνικών, Βιοχημικής Φαρμακολογίας και Βιοτεχνολογίας Φυτών. Αγάπησε τη Φαρμακευτική Επιστήμη, δημοσίευσε πολλά ενδιαφέροντα άρθρα ενώ συμμετείχε ενερ-

γά σε συνέδρια και σε επιστημονικές επιτροπές. Στη δεκαετία του '80 υπήρξε μέλος του Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας, σε μια εποχή που η Εταιρεία δοκίμαζε τα πρώτα της βήματα. Άξιος και σεμνός δημόσιος λειτουργός ο Βούλης διετέλεσε επί σειρά ετών αντιπρόδρος του ΕΟΦ (1998-2001).

Σε όλες τις δραστηριότητές του τον διέκρινε ιδιαίτερη ευαισθησία για τα κοινωνικά προβλήματα. Είχε την ικανότητα να αμφισβητεί, να προβληματίζεται, να συμμετάσχει στα κοινά και πάντα τον διέκρινε το θάρρος έκφρασης της προσωπικής του γνώμης. Ήταν διαλακτικός και είχε την ικανότητα να κατανοεί και να συμφιλιώνει τις διαφορετικές απόψεις. Όσοι είχαμε την τύχη να διασταυρωθούμε με τον Βούλη στις διαδρομές της ζωής δεθήκαμε με βαθιά φιλική σχέση μαζί του γιατί ο Βούλης είχε ενσυναίσθηση, ήξερε να ακούει προσεκτικά και να συμπάσχει.

Η Συντακτική Επιτροπή της Φαρμακευτικής και οι υπογράφοντες προσωπικοί του φίλοι εκφράζουμε τη βαθειά λύπη μας για την απώλεια του Βούλη. Ας δεχθούν τα θερμά μας συλλυπητήρια και τη συμπαράστασή μας η οικογένειά του, η σύζυγός του, οι κόρες του, τα εγγόνια του.

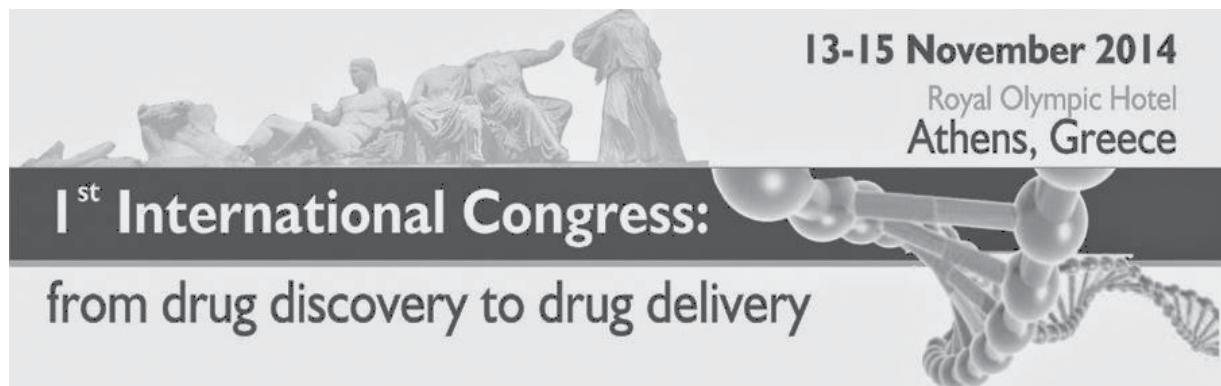
**Βούλη θα μας λείψεις.
Θα σε θυμόμαστε πάντα...**

Γιώργος Καρίκας, Παναγιώτης Μαχαίρας,
Αννα Τσαντίλη-Κακουλίδου, Τζούλια Αττά-Πολίτου

Report on the 1st International Congress

From Drug Discovery to Drug Delivery

13-15 November, 2014, Royal Olympic Hotel, Athens, Greece



The 1st International Congress: From Drug Discovery to Drug Delivery took place at Royal Olympic Hotel in Athens, Greece, on 13-15 November 2014. The Congress was co-organized by the Hellenic Pharmaceutical Society (HPS), the Hellenic Society of Medicinal Chemistry (HSMC) and the International Liposome Society (ILS) and was sponsored by EFMC and EUFEPS. Professor Gregory Gregoriadis, President of ILS was the Chair of the Congress.

The aim of the Congress was to bring together scientists from different disciplines involved in the research for novel medicines, considering that Drug discovery through molecular design and advanced drug delivery are the vanguard of modern therapeutics.

The Congress was a very successful event. It was attended by 175 participants from 18 countries around the world.

The scientific program included 3 Plenary Lectures, 11 main lectures, 14 oral communications and 78 posters. The Congress started on Thursday 13, in the

afternoon, with lectures on Emerging Technologies in Drug Discovery presented by prominent scientists. In the Welcome Reception at the same evening the participants had the opportunity to discuss and exchange ideas, while enjoying delicious food and wine. Friday 14, had a full day program with interesting lectures on Computational Techniques, Polypharmacology, drug safety predictions, therapeutic targets and mechanisms of actions during the two morning sessions. After the poster session, in the afternoon, Advanced Drug Delivery Systems, liposomes technology and pharmaceutical applications of nanoparticles were presented and discussed. A joint session with the International Society of Pharmacovigilance (ISoP) entitled 'Drug safety monitoring and beyond' successfully closed the second Symposium day. Saturday 15, was devoted to optimization of drug delivery, regulatory issues and nanocarriers for therapeutics.

The Symposium closed with short presentations of the four best posters selected by an independent Scientific Committee. The winners were Erofili Giannakopoulou,

University of Athens, Greece, for the poster 'Novel Flutimide Analogues Targeting the Influenza Virus PA Endonuclease', Aristeidis Papagiannopoulos, National Hellenic Research Foundation , Greece for the poster 'Lysozyme Complexation with Block Polyelectrolyte Micellar Nanoparticles Probed by Small Angle Neutron Scattering', Georgios Paraskevopoulos, Charles University, Czech Republic for the poster 'Nitro-Substituted Salicylanilides:maintaining Antitubercular Activity while Reducing Toxicity' and

Theodosia Vallianatou, Uppsala University, Sweden for the poster 'Blood-Brain Barrier Drug Targeting by Mass Spectrometry Imaging in early ADME Profiling'.

It is in the intentions of the organizing Societies to continue the efforts on such joint meetings and we hope that the 1rst International Congress: From Drug Discovery to Drug Delivery will initiate a new series of events creating a tradition towards this direction.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

JANUARY 23-25, 2015

PATRAS, GREECE

16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry

Info: manolisf@upatras.gr

MAY 14-16, 2015

ATHENS, GREECE

21st Annual EAFP Conference

website: <http://eafponline.eu/conferences/athens2015>

MAY 27-28, 2015

ATHENS, GREECE

1st International Congress of Controlled Release Society - Greek Local Chapter

Info: congress@afea.gr

JUNE 7-10, 2015

ATHENS, GREECE

IXth Joint Meeting on Medicinal Chemistry

Website: www.jmmc2015.gr

JUNE 28 - JULY 1, 2015

PERUGIA, ITALY

Recent Developments in Pharmaceutical Analysis

Website: <http://rdpa2015.chimfarm.unipg.it/>

JUNE 28 - JULY 3, 2015

URBINO, ITALY

European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)

Website: <http://www.esmec.eu/>

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

SEPTEMBER 10-12, 2015

HELSINKI, FINLAND

6th BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences

STRATEGIES TO IMPROVE THE QUALITY AND PERFORMANCE OF MODERN DRUG DELIVERY SYSTEMS

Website: <http://www.cvent.com/events/6th-bbbb-conference-on-pharmaceutical-sciences/event-summary-34ad92a70aeb402db0c8e9e3d6bf2efb.aspx>

SEPTEMBER 14-16, 2015

ANTWERP, BELGIUM

FMC 2015 Frontiers in Medicinal Chemistry

Website: http://www.lorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238915914&cle_data=1360153416

SEPTEMBER 17, 2015

ANTWERP, BELGIUM

EFMC-YMCS 2015 2nd EFMC Young Medicinal Chemist Symposium

Website: www.efmc-ymcs.org

NOVEMBER 15-19, 2015

TEL AVIV, ISRAEL

6th EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'15)

Website: <http://www.efmc-asmc2015.org>

Ημερίδες Επιμόρφωσης & Εκπαίδευσης

Φαρμακοποιών Φαρμακείου

από την Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία



1



2



3



5



4

1. Φ.Σ. Κορινθίας, 30/03/2014, 2. Φ.Σ. Καστοριάς, 06/04/2014, 3. Φ.Σ. Έβρου, 11/05/2014, 4. Φ.Σ. Τρικάλων, 17/05/2014, 5. Φ.Σ. Λέσβου, 27/04/2014

Συνεχίστηκαν με επιτυχία οι Επιμορφωτικές Ημερίδες Φαρμακοποιών που διοργάνωσε η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία σε συνεργασία με τοπικούς Φαρμακευτικούς Συλλόγους και την υποστήριξη της Εταιρείας Zita Congress. Η πρωτοβουλία αυτή της ΕΦΕ εντάσσεται στα πλαίσια των στόχων της για την υπεύθυνη δια βίου μάθηση των φαρμακοποιών και ιδιαίτερα αυτών που στηρίζουν την πρωτοβάθμια φαρμακευτική περιθαλψη της χώρας μεσω της λειτουργίας φαρμακείων ανοιχτών στο κοινό. Ήδη ολοκληρώθηκε ο Α' Κύκλος Επιμορφωτικών Ημερίδων που ξεκίνησε

στην Τρίπολη στις 23/2/2014. Ακολούθησαν οι ημερίδες στην Κομοτηνή στις 9/3/2014, στο Ναύπλιο στις 16/3/2014, στο Βραχάτι στις 30/3/2014, στην Καστοριά στις 6/4/2014, στη Λέσβο στις 27/4/2014, στην Αλεξανδρούπολη στις 11/5/2014, στα Τρίκαλα στις 17/5/2014 και στον Βόλο στις 24/5/2014. Στις ημερίδες συμμετείχαν φαρμακοποιοί που λειτουργούν φαρμακείο ανοιχτό στο κοινό καθώς και άλλοι επαγγελματίες υγείας αλλά και ευρύτερο κοινό. Οι ημερίδες περιελάμβαναν κεντρικές ομιλίες σε επίκαιρα φαρμακευτικά θέματα και φαρμακευτικό φροντιστήριο από καταξιωμένους



6. Φ.Σ. Χανίων, 21/09/2014, 7, 8. Φ.Σ. Ιωαννίνων, 05/10/2014, 9. Οργανωτική υποστήριξη Zita Medical Management

επιστήμονες καθώς και σύντομες ενημερωτικές ομιλίες από φαρμακευτικές εταιρίες-χορηγούς των εκδηλώσεων.

Μετά το έντονο ενδιαφέρον που εκδηλώθηκε από τους φαρμακευτικούς συλλόγους ξεκίνησε ο Β' Κύκλος των Επιμορφωτικών Ημερίδων και ήδη πραγματοποιήθηκαν δυο Ημερίδες:

■ Ημερίδα Χανίων στις 21/9/2014 σε συνδιοργάνωση με τους Φαρμακευτικούς Συλλόγους Χανίων & Ρεθύμνης. Τα θέματα που αναπτύχθηκαν στις κεντρικές ομιλίες ήταν τα εξής:

- Βιοτεχνολογικά Φάρμακα, από τον Καθηγητή κ. Κ. Δεμέτζο
- Συμπληρώματα Διατροφής στο Φαρμακείο & ΜΥΣΥΦΑ, από την Καθηγήτρια κ. Ι. Χήνου

■ Ημερίδα Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Φαρμακευτικό Σύλλογο Ιωαννίνων και την εξής θεματολογία:

- Προϊόντα Φυτικής Προέλευσης στο Φαρμακείο – Ασφάλεια στη Χρήση, από την επίκουρη καθηγήτρια κ. Μ Λάζαρη
- Οι πιο κοινές Ανεπιθύμητες Ενέργειες και ο Ρόλος

του Φαρμακοποιού, από τον φαρμακοποιό κ. Γ. Παπαδόπουλο.

Θα ακολουθήσουν 5 ακόμη ημερίδες Β' Κύκλου σύμφωνα με το εξής πρόγραμμα.

- Κυριακή 12/10/2014, Πάτρα, σε συνεργασία με Φ.Σ. Πατρών
- Σάββατο 1/11/2014, Μεσολόγγι, σε συνεργασία με Φ.Σ. Αιτωλοακαρνανίας
- Σάββατο 8/11/2014, Σέρρες, σε συνεργασία με Φ.Σ. Σερρών
- Κυριακή 23/11/2014, Κέρκυρα, σε συνεργασία με Φ.Σ. Κέρκυρας
- Σάββατο 30/11/2014, Θεσσαλονίκη, σε συνεργασία με Φ.Σ. Θεσσαλονίκης
- Κυριακή 14/12/2014, Λάρισα, σε συνεργασία με Φ.Σ. Λάρισας

Για οποιαδήποτε περαιτέρω πληροφορία για τη θεματολογία και τον χώρο διεξαγωγής κάθε Ημερίδας ανά νομό παρακαλούμε επικοινωνήσετε με την κ.Φοίβη Καραούλανη στο τηλ. 211 1001764 ή ηλεκτρονικά στη διεύθυνση f.karaoulanis@zitamanagement.com.

Η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία ευχαριστεί θερμά τις εταιρείες, οι οποίες μέσω της ενεργούς παρουσίας και συμμετοχής τους στις Επιμορφωτικές Ημερίδες της ΕΦΕ συμβάλλουν στην προώθηση της Επιστημονικής Γνώσης

ΧΡΥΣΟΙ ΧΟΡΗΓΟΙ



ΑΡΓΥΡΟΙ ΧΟΡΗΓΟΙ



ΧΟΡΗΓΟΙ



LABORATORIES



ΧΟΡΗΓΟΙ



Pharmaceutical Laboratories S.A.



ΒΟΤΑΝΑ / ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ / ΕΚΧΥΛΙΣΕΙΣ / ΕΡΕΥΝΑ
KORRES



O ειδικός στη φυτοθεραπεία

■ ■ ■ L'Entreprise de l'Année® 2013

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΗΣ



ΧΟΡΗΓΟΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ



We've made it a science!



from vision to reality...

- Sponsorship
- Website & Digital Marketing
- Graphic Design
- Congress Organization
- Scientific Journals
- Financial
- Media Office
- Travel Services

www.zita-management.com

FOLLOW

LIKE

SHARE

US



LinkedIn

YouTube





Bye, bye χάπι!

Δίνουμε τέλος στο πρόβλημα της κατάποσης δισκίων ενώ ταυτόχρονα παρέχουμε απόλυτη ακρίβεια στη δόση.

Ο φαρμακοποίος μπορεί εύκολα να παρασκευάσει πόσιμα εναιωρήματα με τη χρήση αξιόπιστων, ποιοτικών μέσων και με χαμηλό κόστος.



HUMCO FlavorPlus™

- Ιδανικό για τη παρασκευή πόσιμων εναιωρημάτων σε συνδυασμό με το FlavorSweet™
- Ρυθμισμένο σε όξινο pH (3.5-4)
- Συμβατό με υδρόφιλες, υδρόφοβες, οξεάντοχες δραστικές ουσίες
- Κατάλληλο για χρήση από διαβοτικούς
- Δεν περιέχει χωραστικές και βεθητικά οισμής και γεύσεις



HUMCO FlavorSweet™

- Ιδανικό για την παρασκευή πόσιμων διαλυμάτων
- Σε συνδυασμό με το μέσο εναιώρησης FlavorPlus™ σε αναλογία 1:1 αυξάνει τη φυσική σταθερότητα των πόσιμων εναιωρημάτων και προσδίδει ευχάριστη γεύση και άρωμα
- Συμβατό με υδρόφιλες, υδρόφοβες, οξεάντοχες δραστικές ουσίες
- Ρυθμισμένο σε όξινο pH (4.5-5)
- Με ευχάριστη γεύση κεράσι