



ISSN 1105-4999

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

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

TOMOS 29 | ΤΕΥΧΟΣ I & II
VOLUME 29 | ISSUE I & II

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2017
JANUARY - JUNE 2017

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 28, ΤΕΥΧΟΣ IV,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Ομοτ. 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

B. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

N. Κόλμαν

Galenica SA

X. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Μαχαίρας

Ομοτ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

E. Παντερή

Αναπλ. Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δ. Ρέκκας

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 28, ISSUE IV,
OCTOBER - DECEMBER 2016

EDITOR

A. Tsantili

Emeritus 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

Emeritus Professor, University of Athens

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Associate Professor, University of Patras

I. Panderi

Associate Professor, University of Athens

D. Rekkas

Associate Professor, University of Athens

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

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

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην «Φαρμακευτική» καταχωρούνται
στα Chemical Abstracts, EMBASE,
SCOPUS και EBSCO

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Αντιβιοτικά και Αντιμικροβιακή Αντοχή. Νέα Ανακάλυψη του Αντιβιοτικού Teixobactin που Θεραπεύει Λοιμώξεις χωρίς Ενδείξεις Βακτηριακής Αντοχής <i>Αθανάσιος Βαλαβανίδης</i> _____	Antibiotics and Antimicrobial Resistance. A New Discovery of Antibiotic Teixobactin: Treating Infections Without Detectable Bacterial Resistance <i>Athanasios Valavanidis</i> _____
Φαρμακευτική Φροντίδα: μία επιπρόσθετη και εξατομικευμένη υπηρεσία στον τομέα της υγείας <i>Βασιλική Α. Γαβρίλογλου</i> _____	Pharmaceutical Care: an additional and personalized service in health care <i>Vasiliki A. Gavriloglou</i> _____
Νέα - εξελίξεις_____	News - Developments_____
Διεθνή συνέδρια στην Ελλάδα_____	International conferences in Greece_____
Εκδηλώσεις_____	Meetings_____

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1st klm Peanias - Markopoulou
19002, Peania, Greece
Tel.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com



Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Website & Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

**Η αποτελεσματικότητα είναι...
η δική μας επιστήμη**

www.zita-management.com



Antibiotics and Antimicrobial Resistance.

A New Discovery of Antibiotic Teixobactin: Treating Infections Without Detectable Bacterial Resistance

Athanasios Valavanidis

Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, University Campus Zografou, 15784 Athens, Greece

Summary

Antibiotics are a class of medicinal agents that cover a broad range of infections, but do not work against viral infections. They treat infections by either killing bacteria (bactericidal) or keep it from reproducing (bacteriostatic). When antibiotics are recommended from doctors and used correctly they are usually safe with few side effects. But it has been proved that if antibiotics are overused or used incorrectly there is a risk that the bacteria will become resistant and the antibiotic becomes less effective against that type of bacterium. In 2016, the World Health Organization (WHO) estimated that more than 700,000 people worldwide die each year due to drug-resistant infections. The first antibiotic Penicillin, was discovered by Alexander Fleming in 1928 and more than 100 compounds have been found since, but no new class of antibiotics has been discovered since 1987. In 2015 a new class of antibiotic was discovered after nearly 30 years of research, using a revolutionary procedure hailed as a game changer

in the hunt for medicines to fight drug-resistant infections. The new antibiotic, called Teixobactin, kills a wide range of drug-resistant bacteria, including MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus) and bugs that cause Tuberculosis (TB) and a host of other life-threatening infections. In January 2015, a collaboration of 4 institutes in the US and Germany together with two pharmaceutical companies, reported that they had isolated and characterized a new antibiotic, killing “without detectable resistance”. Researchers screened 10,000 soil bacteria for antibiotics and discovered 25 new compounds. Of these, Teixobactin was the most promising because of its ability to kill bugs, but it was not only part of the attraction of the compound. In their paper announcing the discovery (Nature 517,455-459, 2015) the scientists described how none of the bacteria treated with the antibiotic showed signs of developing resistance. Medical experts suggested that Teixobactin could become a powerful weapon in

KEYWORDS: Antibiotics, Antibiotic Resistance, Infections, Bacteria, Discovery of New Antibiotics, Teixobactin, Bacteria cell wall

*Συγγραφέας για αλληλογραφία: Prof. Athanasios Valavanidis, E-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

the battle against antimicrobial resistance, because it kills microbes by blocking their capacity to build their cell walls, making it extremely difficult for bacteria to evolve resistance. In this review antibiotics are presented as separate classes of pharmaceutical agents. The increasing use globally and antibiotic resistance is explained and the efforts of scientists to overcome the negative impact on human health. The

new discovery of Teixobactin is presented following the screening of previously unculturable bacteria present in soil and using the multiple independent iChip culture cells methodology. Also, the total synthesis of Teixobactin and analogs are presented as a success in synthetic organic chemistry performance by group of chemists in the University of Hong Kong in 2016 and in other university laboratories.

1. Introduction: discovery of antibiotics and Infections

Antibiotics (anti-infectives) are a large class of drugs that cover a broad range of infections, including fungal, viral, bacterial, and even protozoal infections. The first antibiotic was discovered in 1928 by Alexander Fleming who identified penicillin microbes living in a discarded Petri dish left in his laboratory in St. Mary's Hospital in London [<http://herbarium.usu.edu/fungi/funfacts/penicillin.htm>]

There is no one type of antibiotic that cures every infection. Antibiotics specifically treat infections caused by bacteria, and either kill the bacteria (bactericidal) or keep it from reproducing and growing (bacteriostatic). Antibiotics do not work against any viral infection. Antibiotics are specific for the type of bacteria being treated and, in general, cannot be interchanged from one infection to another. When antibiotics are used correctly, they are usually safe with few side effects. But, the use of the wrong antibiotic drug or overuse can lead to side effects that may range from being a nuisance to serious or life-threatening. Especially, antibiotics can cause health problems in infants and the elderly, in patients with kidney or liver disease, in pregnant or breastfeeding women, and in many other patient groups who take other medical substances. Doctors and health care providers are able to assess each patient individually to determine the correct antibiotic use and the dose needed.¹⁻³

People suffering from infections should be aware that antibiotics are not the correct choice for all in-

fections. For example, most sore throats, cough and colds, flu or acute sinusitis are viral in origin (not bacterial) and do not need an antibiotic. These viral infections are “self-limiting”, meaning that your own immune system will usually kick in and fight the virus off. In fact, using antibiotics for viral infections can increase the risk for antibiotic resistance, lower the options for future treatments and put a patient at risk for side effects and extra cost. Antibiotic resistant bacteria cannot be fully inhibited or killed by an antibiotic, even though the antibiotic may have worked effectively before the resistance occurred.^{4,5}

The top list of the 10 most well known antibiotic classes are: 1. Penicillins, 2. Tetracyclines, 3. Cephalosporins, 4. Quinolones, 5. Lincomycins, 6. Macrolides, 7. Sulfonamides, 8. Glycopeptides, 9. Aminoglycosides, 10. Carbapenems.⁶

An antibiotic class is a grouping of different drugs that have similar chemical and pharmacologic properties. Their chemical structures may look comparable, and drugs within the same class may kill the same or related bacteria. The most common infections treated with antibiotics are: Acne, Bronchitis, Conjunctivitis (pink eye), Otitis Media (ear Infection), Sexually Transmitted Diseases (STD's), Skin or Soft Tissue Infection, Streptococcal Pharyngitis (Strep Throat), Traveler's diarrhea, Upper Respiratory Tract Infection, Chest infections, and Urinary Tract Infection (UTI).⁶

The list of the most commercially successful *Brand Name* Antibiotics are: Augmentin (Beecham pharmaceuticals Group plc, amoxicillin and clavulanate is an antibiotic used to treat bacterial infec-

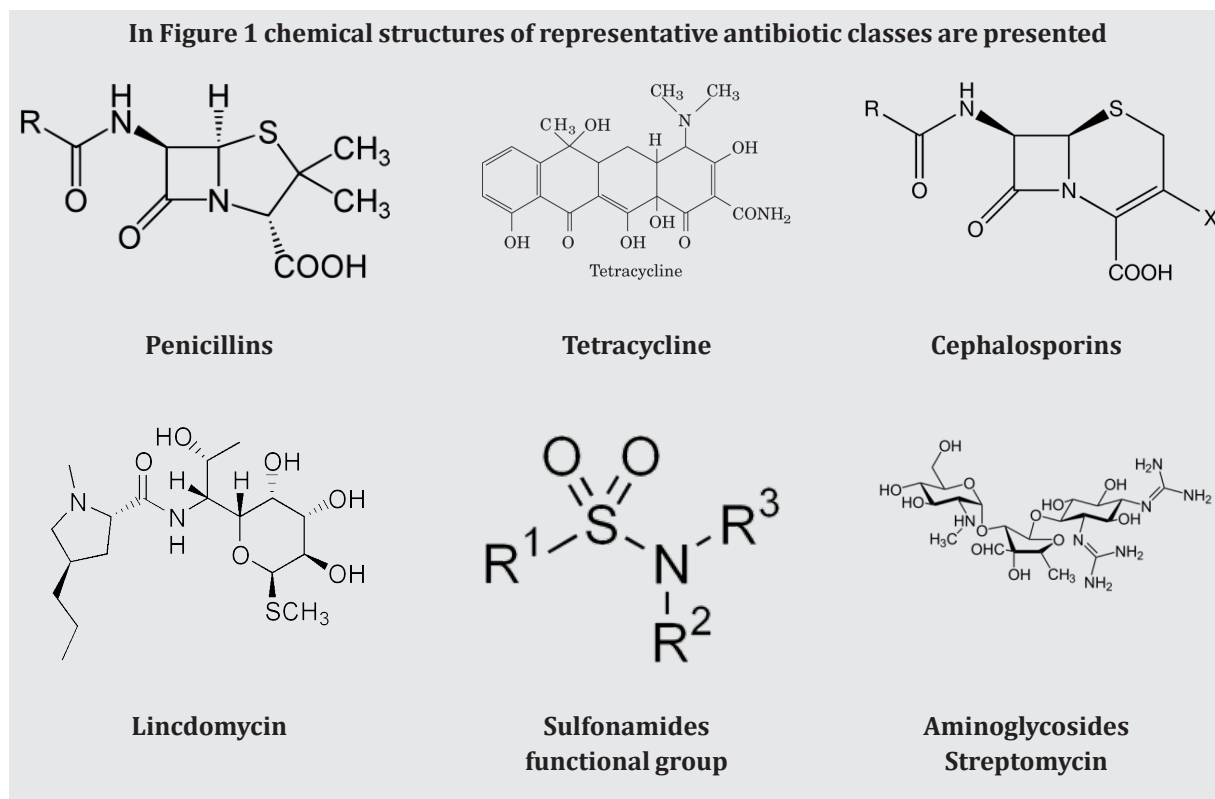


Figure 1: Chemical structures of various antibiotic classes

tions, such as sinusitis, pneumonia and bronchitis), Amoxil (semisynthetic penicillin discovered by Beecham scientists in 1972. Amoxicillin is a penicillin-based antibiotic that is used to treat a wide variety of infections in children). Cipro (Ciprofloxacin, antibiotic used to treat a number of bacterial infections). Keflex (Cefalexin is a beta-lactam antibiotic within the class of first-generation cephalosporins. In 2012, Cefalexin was one of the top 100 most prescribed medications in the USA), Bactrim and Bactrim DS (Trimethoprim/sulfamethoxazole also known as co-trimoxazole), Levaquin (Levofloxacin, sold under the trade names Levaquin. is a second-generation fluoroquinolone) levofloxacin was synthesized and developed by scientists at Daiichi Seiyak, Japan. Zithromax (Azithromycin is an antibiotic useful for the treatment of a number of bacterial infections). In 1986, Pliva in Croatia and Pfizer signed a licensing agreement, Pfizer has exclusive rights for the sale of azithromycin in W. Europe and

the U.S. Avelox (Moxifloxacin is a fourth-generation synthetic fluoroquinolone) antibacterial agent developed by Bayer AG and Merck. Cleocin (Clindamycin is an antibiotic useful for the treatment of a number of bacterial infections. It is available as a generic medication and is not very expensive).^{7,8}

The global systemic antibiotics market was valued at approximately US\$39 billion in 2013 and is expected to reach \$41.2 billion by 2018. There are many pharmaceutical companies manufacturing antibiotic agents these days. Some of the major pharmaceutical companies in the field of antibiotics are: Pfizer, Inc., Janssen Pharmaceuticals, Abbott, GlaxoSmithKline plc, Sanofi, Novartis AG, Bayer AG, Bristol-Myers Squibb Company, Eli Lilly and Company and Astellas Pharma, Inc. With a very few patented products available currently, generic manufacturers are dominating the market, with respect to the key drugs which are generating revenue. In the last decade the strategic undertakings of the big drug man-

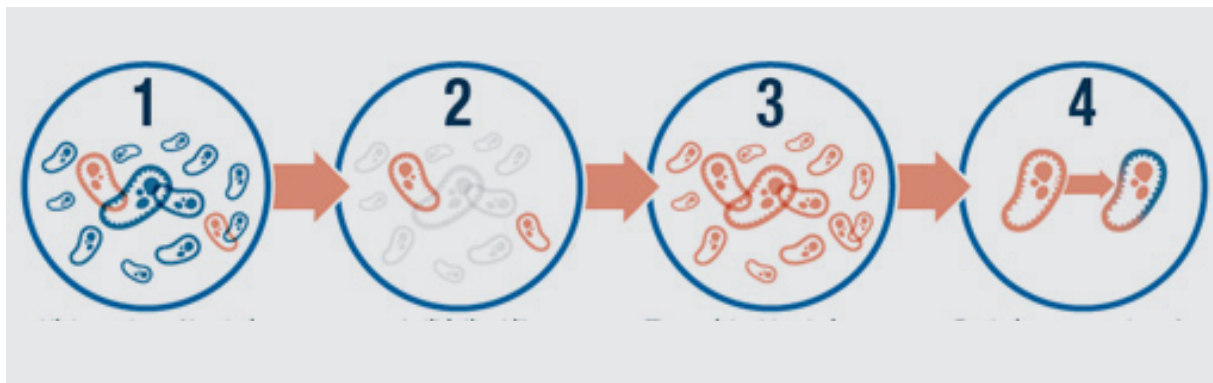


Figure 2: The growth of antibiotic Resistance. The Figure is adapted from [<https://sites.psu.edu/siow-fa15/2015/11/19/antibiotic-usage-and-resistance/>]

ufacturers was to intensify the research for new antibiotic products developments, regional expansion and collaborative developments.⁹

Despite the large variety of antibiotic drugs and growing global consumption, medical specialists expect increasing demand for antibiotics to continue to rise, particularly to treat children with potentially fatal sepsis and pneumonia: In 2013 pneumonia was responsible for an estimated 935,000 deaths in children under five worldwide. If given effective antibiotic treatment, most of these children would not have died.^{10,11}

2. The problem of growing use of antibiotics and antibiotic resistance

Antimicrobial resistance to antibiotics is a problem of global concern. New resistance mechanisms are emerging and spreading globally, threatening our ability to treat common infectious diseases, resulting in prolonged illness, disability, and death. Without effective antimicrobials for prevention and treatment of infections, medical procedures such as organ transplantation, cancer chemotherapy, diabetes management and major surgery (for example, caesarean sections or hip replacements) become of very high risk.¹²

In **Figure 2** the growth of antibacterial resistance is shown. In cycle 1 there is a high number of bacteria. Few of them (red) are resistant to antibiotics. In cycle 2 antibiotics have killed the pathogenic bacteria as well as bacteria which protect the body from

infection. Cycle 3 shows how the resistant bacteria have now prefreed conditions to grow and take over; In addition bacteria can transfer their resistance to other bacteria as shown in cycle.⁴

Antimicrobial resistance increases the cost of health care with lengthier stays in hospitals and more intensive care required. Antimicrobial resistance is putting the gains of the Millennium Development Goals (United Nations 8 goals for 2000-2015, ranging from halving extreme poverty and hunger, halting the spread of HIV/AIDS and malaria, universal primary education, gender equality, reducing child mortality and maternal mortality, ensure environmental sustainability, and develop global partnership for development) at risk and endangers achievement of the Sustainable Development Goals.¹²

The WHO Health Day 2011 highlighted the problem of antibiotic resistance under the title “*Antibiotic resistance: no action today, no cure tomorrow*”. WHO estimated that every year around 25.000 people in the European Union die because of a serious resistance of bacterial infections, mostly acquired in health care settings. The prestigious U.S. agency Centers for Disease Control and Prevention (CDC) noted in its recent report that antibiotics and similar drugs (antimicrobial agents) since the 1940s have greatly reduced illness and death on a global scale from infectious diseases. However, these drugs have been used so widely and for so long that the infectious organisms the antibiotics are designed to kill

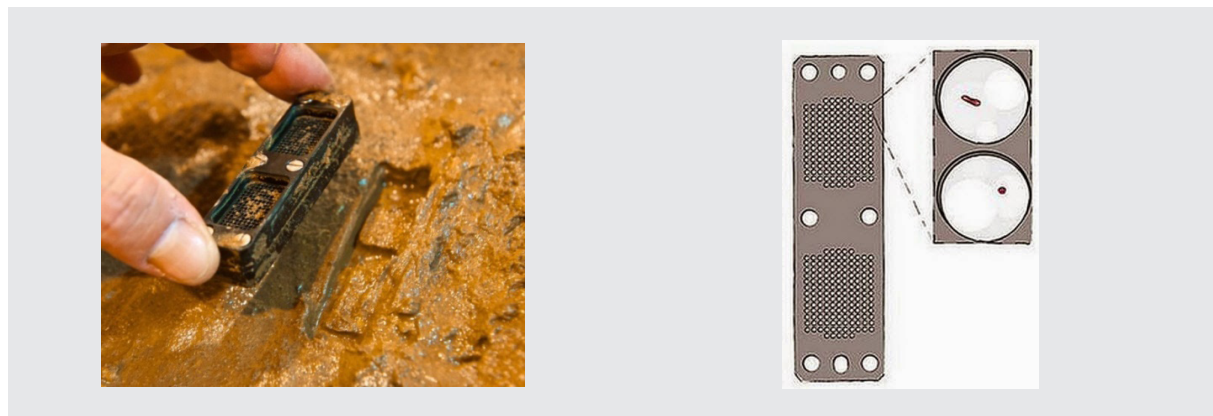


Figure 3: The iChip isolation unit used to simultaneously isolate and grow uncultured bacteria

have adapted to them, making the drugs less effective. Each year in the U.S.A, at least 2 million people become infected with bacteria that are resistant to antibiotics and at least 23,000 people die each year as a direct result of these infections.¹³⁻¹⁵

Also, the ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) established 18th of November every year as the European Awareness Day for Antibiotics, and for national information events in European countries emphasizing the facts that “... Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections are among the most serious public health problems, globally and in Europe. ECDC estimated that approximately 4 million patients acquire an infection each year in all EU Member States and that approximately 37,000 deaths directly result from these infections. A large proportion of these deaths are due to the most common multidrug-resistant bacteria, i.e. *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* for which the number of directly attributable deaths is currently estimated at 25,000.¹⁶

Treatment with antibiotics of an infection is effective for microorganisms, bacteria fungi and parasites, but they are not effective against viruses. Most upper respiratory tract infections, such as the common cold and sore throats are generally caused by viruses, so antibiotics do not work against these viruses. If antibiotics are overused or used incorrectly there is a risk that the bacteria will become resistant and further use of antibiotics will become less effective

and produce side effects. The most common side-effects are: diarrhoea, feeling sick (vomiting), development of fungal infections of the mouth and digestive tract, allergic reaction (itchy skin rash), loss of appetite, formation of kidney stones (when taking sulphonamides), abnormal blood clotting (when taking some cephalosporins), sensitivity to sun (when taking tetracyclines), blood disorders (when taking tetracyclines), deafness (when taking erythromycin and aminoglycosides). Elderly patients may experience inflamed bowels (bloating and indigestion). Babies exposed to antibiotics have greater risk of becoming overweight or obese.^{17,18}

In July 2014, the government of the UK and the Wellcome Trust commissioned amid growing concerns the “Review on Antimicrobial Resistance” (AMR). On May 14, 2015, the 3rd report of the review was published, titled, “Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics”, which examined the need to boost the development of new antibiotic drugs, and proposed national and international strategies that will meet those needs. The review called for urgent action “to avoid the terrible human and economic costs of resistance that the world would otherwise face in the near future”. Among the recommendations, the review called for a public awareness campaign on the harms of antibiotic overuse, for restrictions of some critical antibiotics and a tax on the drugs to be introduced for livestock use. The report estimated that without action, the cost of the antibiotic failure will be \$100-trillion before 2050. The increasing antibiotic use to the world and the developing resistance has the potential for 10 million people dying each year by 2050 from untreatable infections. The

review-report proposed to boost the development of new antibiotic drugs.¹⁹

3. The discovery of a new antibiotic: Teixobactin and analogues

Serious infectious diseases that many decades ago killed millions each year have been almost eliminated in many parts of the world because of the widespread use of childhood vaccinations and the discovery of antimicrobial drugs (antibiotics) that were the most significant medical achievements of the 20th century. The monumental discovery of the antibiotic penicillin from mould by Alexander Fleming in 1928 started the long history of antibiotic use. Most of the successful antibiotics were discovered in the mid-twentieth century, but not new antibiotics were discovered from 1987. In 2011, Kim Lewis's research team began analyzing a bag of soil from a grassy field in Maine, USA, focusing on bacteria naturally growing inside. The scientists mixed some of the dirt with water, nutrient proteins and potato starch. Then they poured the mixture over specially designed domino-sized plastic blocks punctured with dozens of tiny wells [iChip, isolation chip, **Figure 3**]. Each minuscule compartment captured 20 microliters of the slurry, which contained just a single bacterial cell because of the dilution.²⁰

The team analyzed 10,000 individual strains of the bacteria and tested whether they could kill other microbes by pitting them against one another in petri dishes. One species, which the scientists dubbed *Eleftheria terrae* ("free from the earth"), was an especially successful gladiator. The researchers pinpointed *E. terrae*'s primary weapon, a molecule they named Teixobactin, and discovered that it could wipe out the microbes responsible for anthrax and tuberculosis. Teixobactin also saved mice from infections of MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), one of the most infamous superbugs - bacteria that are immune to several different drugs. What's more, when the researchers coaxed the microbes to evolve resistance to Teixobactin, it didn't work. Teixobactin is a small molecule antibiotic that is active against gram-positive bacteria. It appears to belong to a new class of antibiotics, and harms bacteria by

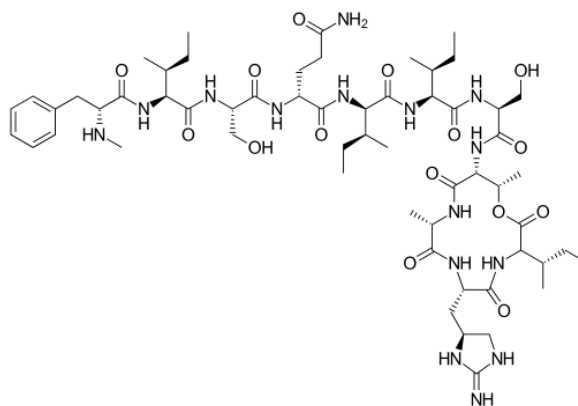


Figure 4. Teixobactin's chemical structure

binding to lipid II and lipid III, important precursor molecules for forming the cell wall. The discovery of the new antibiotic was the result of a collaboration of four institutes in the U.S. and Germany (the Institute of Medical Microbiology, Immunology and Parasitology, University of Bonn, the German Centre for Infection Research, Bonn, and the Institute for Pharmaceutical Biology, University of Bonn, Germany) with two pharmaceutical companies (NovoBiotic Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA, and Selcia, Ongar, Essex CM5 0GS, UK). Many medical experts believe that the new antibiotic discovery after 30 years is a fresh hope for the war against infectious bacteria and microorganisms.

A number of scientific articles on Teixobactin have been published in the last year, the new antibiotic that is active against gram-positive bacteria by binding to lipid II and lipid III and without involving antibiotic resistance.²¹⁻²⁶ It has been shown to kill a range of pathogens without detectable resistance, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and *Mycobacterium tuberculosis*.

4. The total synthesis of Teixobactin and analogues

Teixobactin is an 11-residue, macrocyclic depsipeptide. The peptide has several unusual features, including four D-amino acids, a methylated phenylalanine, and the non-proteinogenic amino acid endur-

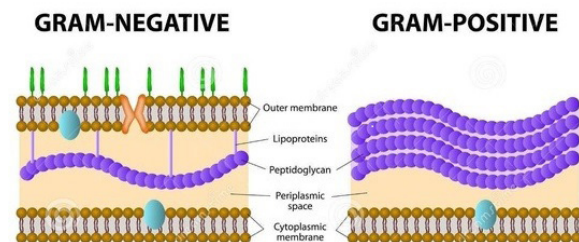


Figure 5. The cell wall of Gram negative and Gram positive bacteria

acididine. A group of chemists in the University of Hong Kong in September 2016 announced the total synthesis of Teixobactin and 10 analogs with promising properties. The scientists in the University of Hong Kong (HKU), in collaboration with scientists from the University of Central Florida (USA), have successfully achieved the total synthesis of Teixobactin from simple chemicals.^{27,28} They developed a very efficient synthetic method that can generate many Teixobactin derivatives in a fast combinatorial manner. Also, they generated ten Teixobactin analogues (provisional patents in USA). The research team now aims to synthesize more 100 different teixobactin derivatives within two years to search for analogues with improved pharmacological properties for clinical development.²⁸

The discovery of the new drug has been timely in the race for unearthing novel antibiotics wherein the emergence of drug resistant bacteria poses a serious threat worldwide. In the last year many other researchers synthesized Teixobactin or analogues and investigated their biological activities. These studies are regarded as stepping stones towards an in depth research of the underlying factors for antibiotic resistance.^{29,30}

5. Teixobactin, a new drug to treat infections and mechanism of antibiotic action

Teixobactin needs to pass clinical trials which will make sure that the drug is safe, well tolerated and efficacious in patients. In this respect it will need to be formulated so that the antibiotic remains active *in vivo* at clinically relevant sites of infection. As it is standard practice, Teixobactin will need full toxicol-

ogy tests to ensure that there are no adverse reactions or drug-drug interactions. NovoBiotic Pharmaceuticals hopes that the new antibiotic will be ready for a clinical trial in 2017. Because Teixobactin is active against *M. tuberculosis*, it could offer the opportunity for a new treatment for patients with tuberculosis (TB). Also, the new drug must fulfill the requirements for approval by the Food and Drug Administration (FDA) in the USA under the qualified infectious disease product (QIDP) framework, as envisaged in the USA Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act, so it could be licensed quickly.³¹

The next step in the research was to study the mechanism of antibiotic activity. The relatively high molecular mass of teixobactin (1242/g mol⁻¹) hints toward the antibiotic interference with the cell-wall biosynthesis as a likely molecular target in killing bacteria.

Bacteria are surrounded by a complex cell envelope that performs a variety of functions, but all contain layers of peptidoglycan (Lipid II) as a crosslinked matrix of linear carbohydrate chains linked to one another via covalent bonds between attached peptides. This matrix is essential for survival, and in gram-positive organisms it is thicker and densely functionalized with other polymers. Gram-negative bacteria have a thinner and weaker cell wall between the plasma membrane and the outer membrane (**Figure 5**). Lipid III, a precursor of wall teichoic acid, is similarly formed inside the cell and lipid-bound wall teichoic acids (WTAs) are the most abundant peptidoglycan-linked polymers in many gram-positive bacteria.

Detail investigations showed that the drug binds to target site Lipid-II precursor inhibiting biosynthetic reactions which make the thick walls around the bacteria cell. Bacterial wall comes crumbling down and cannot rebuild Lipid I again. Moreover, teixobactin efficiently binds to the wall teichoic acid (WTA) precursor (lipid III) 20. Although WTA is not essential per se, inhibition of late membrane-bound WTA biosynthesis steps is lethal due to accumulation of toxic intermediates.³²

All studies confirm that binding to lipid precursors of the cell walls inhibits production of the peptidoglycan layer, leading to lysis of vulnerable bacteria.

Bacterial cell wall, a unique structure crucial for cell survival and integrity, has long been validated as a prominent target for antimicrobials.^{33,34}

Teixobactin shows no cross-resistance with Vancomycin (antibiotic used to treat a life-threatening bacterial infections, especially by Gram-positive bacteria unresponsive to other antibiotics) which is also a lipid II binder. Moreover, in a direct comparison with Vancomycin in *in vitro* models, a faster killing of *S. aureus* cultures has been observed for Teixobactin. Furthermore, in toxicological *in vitro* studies, Teixobactin showed no adverse effects (cytotoxicity, hemolysis, hERG inhibition, genotoxicity). Initial pharmacokinetic *in vitro* studies with Teixobactin displayed a good half-life in plasma (rodents, dogs, humans). Other investigations showed that Teixobactin was potent *in vitro* against all gram-positive bacteria tested, including *Staphylococcus aureus* and difficult-to-treat enterococci, with *Clostridium difficile* and *Bacillus anthracis* being exceptionally vulnerable. Also, Teixobactin killed *Mycobacterium tuberculosis* and proved to be effective *in vivo*, when used to treat mice infected with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), and *Streptococcus pneumoniae*. The dose required to achieve 50% survival against MRSA is only 10% of the PD50 dose of Vancomycin, an antibiotic typically used for treating MRSA infections.³⁵

The impressive bactericidal activity of Teixobactin is due to the synergistic inhibition of both targets (inhibiting peptidoglycan and teichoic acid synthesis). The result is damage to the cell wall of bacteria, delocalization of autolysins, and subsequent cell lysis. Investigations showed that Teixobactin does not bind mature peptidoglycan, further increasing its activity at high cell densities and against vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. These findings add to the attractiveness of Teixobactin as a potential therapeutic agent for the treatment of infection caused by antibiotic-resistant Gram-positive pathogens.³⁶

6. Conclusions

Although the new discovery of a new antibiotic caused positive excitement among the medical world and specialists, there are concerns that resistance would ultimately emerge especially if the trend of inappropriate antimicrobial use remained widespread. Possible resistance mechanisms include secretion of antibiotic-modifying enzymes and thickening of the bacterial cell wall that impedes the access of teixobactin to its lipid II target. At the moment there is uncertainty if resistance is already in existence in nature. However, this should not be a major concern since the producer of teixobactin is a Gram-negative pathogen and so it is unlikely to have transferred its intrinsic resistance mechanisms to its Gram-positive counterparts. Additionally, scientists studying the teixobactin action have been emphasised that unlike other resistance mechanisms that involve efflux pumps and enzymes mutations, resistance to lipid II binders does not occur readily due to the difficulty in modifying a component that is biosynthesised in multiple steps. As lipid II is a unique non-protein target that cannot be easily altered by simple gene mutations especially at its pyrophosphate and lipid portions, resistance towards teixobactin is unlikely to develop at least for the next few decades.³⁷

Antimicrobial drug resistance rates in Greece are among the highest in Europe. The prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative species has increased considerably, including endemic strains in intensive care units. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* are sporadically reported. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant Enterococcus rates are also high in Greek hospitals.³⁸ The Hellenic Centre for Disease Control and Prevention (KEEΛΠΝΟ) has an active programme of information and public awareness of overuse of antibiotics.³⁹ □

Αντιβιοτικά και Αντιμικροβιακή Αντοχή. Νέα Ανακάλυψη του Αντιβιοτικού Teixobactin που Θεραπεύει Λοιμώξεις χωρίς Ενδείξεις Βακτηριακής Αντοχής

Αθανάσιος Βαλαβανίδης

*Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη
Ζωγράφου, 15784 Αθήνα*

Περίληψη

Τα αντιβιοτικά είναι χημειοθεραπευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή πρόληψη ευρείας κλίμακας βακτηριακών λοιμώξεων. Τα αντιβιοτικά θεραπεύουν τις λοιμώξεις είτε σκοτώνοντας τα βακτήρια (βακτηριολυτικά) είτε αναστέλλοντας την ανάπτυξη των βακτηρίων (βακτηριοστατικά), αλλά δεν είναι αποτελεσματικά ενάντια στους ιούς. Τα αντιβιοτικά όταν προτείνονται από ιατρούς και χρησιμοποιούνται σωστά είναι ασφαλή και ελάχιστες παρενέργειες. Η κατάχρηση όμως ευρέως φάσματος αντιβιοτικών οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα, ειδικότερα όταν χορηγούνται άσκοπα και συμβάλλουν στην ανάπτυξη μηχανισμών «αντοχής» από τα παθογόνα βακτήρια. Αποτέλεσμα της αυξανόμενης αντοχής είναι η έξαρση των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση στην Ευρώπη στην κατανάλωση αντιβιοτικών και σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά βακτήρια. Η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στον κόσμο. Το 2016 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) υπολόγισε ότι περισσότεροι από 700.000 άτομα σε πα-

γκόσμια κλίμακα πεθαίνουν από ανθεκτικές λοιμώξεις που δεν θεραπεύονται από αντιβιοτικά. Το πρώτο αντιβιοτικό η Πενικιλίνη, ανακαλύφθηκε από τον Alexander Fleming το 1928 και από τότε πάνω από 100 αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται, αλλά από το 1987 δεν έχουν ανακαλυφθεί νέα αντιβιοτικά. Το 2015 μία νέα τάξη αντιβιοτικών ανακαλύφθηκε μετά από 30 χρόνια που χρησιμοποίησε μία νέα τεχνική. Το νέο αντιβιοτικό ονομάστηκε Teixobactin και είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό. Στα πειράματα που έγιναν το νέο αντιβιοτικό αποδείχθηκε ασφαλές και αποτελεσματικό σε σήψη από σταφυλόκοκκο (MRSA) και σε πνευμονία από πνευμονιόκοκκο (TB). Το σημαντικότερο όμως για το νέο αντιβιοτικό ήταν ότι δεν επάγει μικροβιακή ή βακτηριακή αντοχή. Η ανακάλυψη επιτεύχθηκε με τη συνεργασία 4 ινστιτούτων πανεπιστημιακών ερευνών στις ΗΠΑ και την Γερμανία και δύο Φαρμακευτικές επιχειρήσεις. Οι ερευνητές μελέτησαν πάνω από 10.000 βακτήρια εδάφους για αντιβιοτική δράση και πιστοποίησαν 25 δραστικές χημικές ενώσεις. Από αυτές η ένωση teixobactin αποδείχθηκε η πλέον αποτελεσματική και ιδιαίτερα γιατί δεν επιφέρει αυξανόμενο μηχανισμό «αντοχής» στα βακτήρια. Στην εργασία που δημοσιεύθηκε στο διάσημο περιοδικό Nature (517,455-459, 2015) οι ερευνητές αναλύουν τα αποτελέσματα της αντιβακτηριακής δράσης λόγω της εμπλοκής στην παρεμπόδιση της δημιουργία κυτταρικών τοιχωμάτων που σκοτώνει το βακτήριο αλλά χωρίς την εξέλιξη «αντοχής». Από την άποψη αυτή οι επιστήμονες θεωρούν ότι το νέο αντιβιοτικό θα βελτιώσει δραματικά την ομάδα των αντιβιοτικών και την ανθρώπινη υγεία. Η επισκόπηση αυτή περιγράφει τη μεθοδολογία ανακάλυψης του νέου αντιβιοτικού Τεϊξοβακτίνης, τον μηχανισμό δράσης, την ολική σύνθεση και τις προοπτικές για την αντιμετώπιση και θεραπεία ή πρόληψη ευρείας κλίμακας βακτηριακών λοιμώξεων στο μέλλον. Φυσικά, οι πρώτες

κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους θα μπορούσαν να ξεκινήσουν σε δύο χρόνια και αν είναι επιτυχείς το φάρμακο θα μπορούσε να κυκλοφορήσει μέσα στην επόμενη δεκαετία.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Αντιβιοτικά, αντιβιοτική

αντίσταση, βακτήρια, μολύνσεις, ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών, τείξοβακτήνη

Συγγραφέας υπεύθυνος για την αλληλογραφία: Καθ. Αθανάσιος Βαλαβανίδης,
E-mail: valavanidis@chem.uoa.gr

References

- Gallagher J.C., MacDougall C. (2014) *Antibiotics Simplified*. Third edition. Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA.
- Walsh C. (2003) *Antibiotics: Action, Origins, Resistance*. ASM Press, American Society of Microbiology, Washington DC.
- Amyers S.G.B. (2001) *Magic Bullets, Lost Horizon: The Rise and Fall of Antibiotics*, Taylor and Francis, CRC Press, London, New York.
- Johns Hopkins Medicine. *Antibiotics Guidelines 2015-2016*. Treatment Recommendations for Adult Inpatients. 2016. Available at: insidehopkinsmedicine.org/amp. (accessed Jan. 2017).
- Blaser M.J. (2014) *Missing Microbes. How the Overuse of Antibiotics is Fueling Our Modern Plagues*. Henry Hold & Co publishing, New York.
- WebSite, Drugs.com: Antibiotics Guide, Medical-ly reviewed on August 23, 2016 [<https://www.drugs.com/article/antibiotics.html>].(accessed Dec. 2016).
- WebSite Drugs.com. Know more. Be sure [<https://www.drugs.com>].
- Website: eMedExpert. List of Antibiotics. Antibiotics and Side Effects. Report [www.emedexpert.com/lists/antibiotics.shtml] (accessed Dec. 2016).
- Grand View Research, Antibiotics Market Analysis, October 2016 [<http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/antibiotic-market>]
- Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP). Global Antibiotic Resistance Partnership. *The State of the World's Antibiotics 2015*, CDDP Washington DC, US [https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf].
- Liu L., Oza S., Hogan, D., Perin, J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post- 2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*, 385, 430–440, 2015.
- WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet. Key points. Updated September 2016 [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>].
- WHO. Health Day 2011. Antibiotic resistance : no action today, no cure tomorrow. WHO, 2011. [<http://www.who.int/world.healthday2011/en/>].
- Walsh F. (Ed). *The Multiple Roles of Antibiotics and Antibiotic Resistance*. Frontiers in Microbiology, Frontiers Media SA, April, 2015.
- Center of Disease Control, CDC USA.. Antibiotics/ Antimicrobial resistance [<https://www.cdc.gov/drugresistance/>] (accessed Dec. 2016).
- European CDC. Antimicrobial resistance and health-care associated infections. [<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-resistance-healthcare-associated-infections-programme/Pages/ARHAI.aspx#sthash.Yr06Cl9L.dpuf>]. (accessed Dec. 2016).
- National Health Service UK, (NHS). Facts file: Antibiotics-Side effects, 2016 [<http://www.nhs.uk/Conditions/Antibiotics-penicillins/Pages/Side-effects.aspx>].
- Side-Effects-Site.com. What you should know about antibiotic side effects. [<http://www.side-effects-site.com/antibiotic-side-effects.html>].
- UK Government & Wellcome Trust. Tackling drug-resistant infections globally. 2015. Review on Antimicrobial Resistance. [<http://>]

- antibiotic-action.com/review-on-antimicrobial-resistance-proposes-ways-to-drive-development-of-new-drugs/#sthash.fA2hcrDL.dpuf] and May 2016, PDF report https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf].
20. Ling L.L, Schneider T, Peoples A.J., Spoering A.L., Engels I., Conlon B.P, Mueller A., Schäberle T.F, Hughes D.E., Epstein S, Jones M., Lazarides L., Steadman V.A., Cohen D.R., Felix C.R. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* **517**: 455–459, 2015.
 21. Ledford H. Promising antibiotic discovered in microbial ‘dark matter’. Potential drug kills pathogens such as MRSA-and was discovered by mining ‘unculturable’ bacteria. *Nature/News* 7/1/2015 [*Nature*: DOI:10.1038/nature.2015.16675].
 22. Wright G. Antibiotics: An irresistible newcomer. *Nature* **517**, 442–444, 2015.
 23. Lewis K. NovoBiotic reports the discovery of teixobactin, a new antibiotic without detectable resistance”. Cambridge, Massachusetts: NovoBiotic Pharmaceuticals.7/1/2015.
 24. Gallagher J. Antibiotics: US discovery labeled ‘game-changer’ for medicine. *BBC*.7/1/2015.
 25. Grady D. (7 January 2015). “From a pile of dirt, hope for a powerful new antibiotic”. *The New York Times*. Retrieved 7 January 2015.
 26. Arias C.A., Murray B.E. A new antibiotic and the evolution of resistance. *N. Engl. J. Med.* **372**,1168–1170, 2015.
 27. Jin K., Sam I.H., Po K.H.L., Lin D., Zadeh E.H.G., Chen S., et al. Total synthesis of teixobactin. *Nat. Commun.* **7**, article number 12394, 2016 DOI: 10.1038/ncomms12394, Open access 3/9/2016.
 28. Asian Scientist (Magazine). Chemists Synthesized Teixobactin 16.9.2016. available at: [<http://www.asianscientist.com/2016/09/pharma/hku-teixobactin-synthesis-antibiotics/>]. & Asian Scientist 16/11/2016. Chemists synthesized ‘game-changing’ antibiotic Teixobactin in Hong Kong: [<http://www.asianscientist.com/2016/11/pharma/total-synthesis-antibiotic-teixobactin/>].
 29. Giltrap A.M., Dowmant L.J., Nagalingam G., Ochoa J.L., et al. Total synthesis of teixobactin. *Org. Lett.* **18**, 2788–2791, 2016.
 30. Parmar A., Iyer A., Vincent C.S., Van Lysebetten D., Prior S.H., et al. Efficient total syntheses and biological activities of two teixobactin analogues. *Chem. Commun.* **52**:6060–6063, 2016.
 31. Piddock L.J.V. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology? *J. Antimicrob Chemother.* **70**(10): 2679–2680, 2015.
 32. Bierbaum, G. & Sahl, H. G. Induction of autolysis of staphylococci by the basic peptide antibiotics Pep 5 and nisin and their influence on the activity of autolytic enzymes. *Arch. Microbiol.* **141**, 249–254 (1985).
 33. Breukink E., de Kruijff B. Lipid II as a target for antibiotics. *Nat. Drug Discov.* **5**(4):321–322, 2006.
 34. Chugunov A., Pyrkova D., Nolde D., Polyansky V., Pentkovsky V., Efremov R. Lipid-II forms potential “landing terrain” for antibiotics in simulated bacterial membrane. *Sci. Rep.* **3** (1678), 2013. DOI:10.1038/srep01678.
 35. Von Nussbaum F., Sussmuth R.D. Multiple attack on bacteria by the new antibiotic Teixobactin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**,6684–6686, 2015.
 36. Homma T., Nuxoll A., Gandr A.B., Ebner P., Engels I., et al. Dual targeting of cell wall precursors by Teixobactin leads to cell lysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 6511–6517, 2016.
 37. Ng V., Chan W.C. New found hope for antibiotic discovery: lipid II inhibitors. *Chem. Eur. J.* **22**,12606–12616, 2016.
 38. Eliopoulos G.M., Miyakis S., Pefanis A., Tsakiris A. The Challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin. Infect. Dis.* **53**,177–184, 2011.
 39. Hellenic Centre for Disease Control and Prevention. Μικροβιακή αντοχή - Οδηγίες Υπουργείο Υγείας. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Μικροβιακή αντοχή - Οδηγίες / Πληροφορίες/ Εκπαιδευτικά video [<http://www.keelpno.gr/el-gr.νοσήματα/θέματα/υγείας/μικροβιακήαντοχήστααντιβιοτικά.aspx>]. (accessed Jan 2017).

Φαρμακευτική Φροντίδα: μία επιπρόσθετη και εξατομικευμένη υπηρεσία στον τομέα της υγείας

Βασιλική Α. Γαβρίλογλου

Universidad de San Jorge, Zaragoza, Spain

Περίληψη

Η υπηρεσία της Φαρμακευτικής Φροντίδας (ΦΦ) αποτελεί αναπτυσσόμενο τομέα στην Ελλάδα. Το 2017 πραγματοποιήθηκε το 1ο επιστημονικό συνέδριο Φαρμακευτικής Φροντίδας στην Αθήνα. Η συνεχής εξέλιξη του ρόλου του επαγγελματία φαρμακοποιού με κατεύθυνση τις υπηρεσίες υγείας εντός του χώρου του φαρμακείου, οδηγεί στο να έχει ενεργό ρόλο στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Η υπηρεσία της ΦΦ εφαρμόζεται εδώ και χρόνια σε άλλες δυτικές χώρες όπως η Ισπανία, το Ηνωμένο Βασίλειο και οι Η.Π.Α. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που επιβεβαιώνουν τα οφέλη της υπηρεσίας στη μείωση

της νοσηρότητας, των εισαγωγών στο νοσοκομείο και του οικονομικού κόστους του συστήματος υγείας. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζεται η φιλοσοφία της ΦΦ και το οικονομικό όφελος στις δαπάνες της υγείας. Επίσης, αναλύεται το Φαρμακοθεραπευτικό Πρόβλημα (ΦΘΠ) και η Διαδικασία Παροχής της Φαρμακευτικής Φροντίδας. Ολοκληρώνοντας, παρατίθεται μία υπόθεση ασθενούς για να γίνει κατανοητή η εφαρμογή της θεωρίας της ΦΦ στην πράξη και να δειχθεί ο τρόπος της έκθεσης της φαρμακοθεραπευτικής υπόθεσης από τον επαγγελματία φαρμακοποιό.

KEY WORDS: Φαρμακευτική φροντίδα, υπηρεσίες υγείας, φαρμακοθεραπευτικά προβλήματα, θεραπευτικό πλάνο

1. Εισαγωγή-Ορισμοί

Τις τελευταίες δεκαετίες, το κέντρο βάρους των υπηρεσιών που προσφέρει ο φαρμακοποιός έχει μετατεθεί από την διανομή των φαρμάκων, στην παροχή εξατομικευμένης φροντίδας, καταλαμβάνοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη φροντίδα υγείας. Η Φαρμακευτική Φροντίδα (ΦΦ), ως ολοκληρωμένη υπηρεσία με επίκεντρο τον ασθενή, αποτελεί

σημαντικό τμήμα της εξέλιξης αυτής. Συγκρίνοντας τη φαρμακευτική αγωγή ενός ασθενή 65 ετών του σήμερα με έναν συνομήλικό ασθενή προ εικοσαετίας, θα παρατηρήσουμε διαφορές στους λόγους για τους οποίους λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, στη συχνότητα, στον αριθμό των συνολικών φαρμάκων και στη διάρκεια της φαρμακευτικής του αγωγής. Οι διαφορές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα η φαρμακοθεραπεία να είναι καθημερινό και εσασεί κομμάτι της

***Συγγραφέας για αλληλογραφία:** Α. Παπαναστασίου 1Δ, Νέα Ερυθραία, 14671, Αθήνα, Ελλάδα.
v.gavriloglou@gmail.com. +306934295833.

ζωής του ασθενή και τον οδηγούν σε ένα πολύπλοκο φαρμακοθεραπευτικό σχήμα.

Η σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή, από την μία πλευρά έχει αυξήσει τον μέσο όρο και την ποιότητα ζωής των ασθενών και από την άλλη μπορεί η ίδια να δημιουργήσει νέα προβλήματα υγείας. Αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα της φαρμακοθεραπείας ή στην μη δόκιμη χρήση των φαρμάκων, με αποτέλεσμα την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών και το αυξημένο κόστος του συστήματος υγείας. Κάθε ανεπιθύμητο συμβάν που βιώνει ο ασθενής και εμπλέκει ή υπάρχει υποψία ότι εμπλέκει τη φαρμακοθεραπεία, εμποδίζει την επίτευξη των επιθυμητών στόχων της θεραπείας και απαιτείται επαγγελματική εκτίμηση για την επίλυση του, αποτελεί Φαρμακοθεραπευτικό πρόβλημα (ΦΘΠ).¹

Δημιουργήθηκε, λοιπόν, η ανάγκη να ταξινομηθούν τα ΦΘΠ ώστε να μπορούν να ανιχνευθούν και να επιλυθούν, και κατ' επέκταση προέκυψε η Πρακτική της Φαρμακευτικής Φροντίδας (ΠΦΦ).

Χρειάζεται, έτσι, να υπάρξει ένας επαγγελματίας υγείας ο οποίος θα υιοθετήσει ως κοινωνικό σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της οφειλόμενης στα ΦΘΠ. Αυτός ο επαγγελματίας υγείας θα έχει ως κύριο γνωστικό πεδίο τη φαρμακοθεραπεία και θα εφαρμόζει τη γνώση του μέσα από συγκεκριμένη διαδικασία, προκειμένου να επιλύσει τα ΦΘΠ.

Οι επαγγελματίες φαρμακοποιοί βρίσκονται σε ιδανική θέση λόγω της εύκολης και δωρεάν πρόσβασης του ασθενούς σε αυτούς. Έτσι, ο ρόλος του φαρμακοποιού ως επαγγελματία υγείας προσανατολίζεται στο να καλύψει αυτήν την κοινωνική ανάγκη παρέχοντας εξατομικευμένη υπηρεσία υγείας ανθρωποκεντρικού χαρακτήρα και εφαρμόζοντας την ΠΦΦ.

Η ΠΦΦ, λοιπόν, δηλώνει την πρακτική εφαρμογή της υπηρεσίας της ΦΦ. Αυτή περιέχει τους παρακάτω βασικούς όρους:

1) τη “Φιλοσοφία της Φαρμακευτικής Φροντίδας”, η οποία περιγράφει τη φιλοσοφία γύρω από την οποία θα πρέπει να χτιστεί ο κορμός των φαρμακευτικών σπουδών και ο τρόπος σκέψης των εν ενεργεία επαγγελματιών φαρμακοποιών και

2) τη “Διαδικασία Παροχής της Φαρμακευτικής

Φροντίδας”, η οποία περιγράφει τα βήματα που πρέπει να ακολουθήσει ο επαγγελματίας φαρμακοποιός ώστε να είναι επιστημονικώς τεκμηριωμένη και αποδεδειγμένη η κάθε φαρμακευτικοθεραπευτική πρόταση, δηλαδή το Θεραπευτικό Πλάνο που προτείνεται στον ασθενή και στους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας, όταν αυτό είναι απαραίτητο.¹

Η ΦΦ δεν υποκαθιστά κάποια υπάρχουσα υπηρεσία υγείας, αλλά συμπληρώνει το τομέα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Ο εξειδικευμένος στην υπηρεσία αυτή φαρμακοποιός, δεν αντικαθιστά τον ρόλο κάποιου άλλου επαγγελματία υγείας, αντιθέτως συμβάθνουν στο γνωστικό του αντικείμενο, την φαρμακοθεραπεία του ασθενή.

2. Το οικονομικό όφελος της Φαρμακευτικής Φροντίδας στις δαπάνες υγείας

Μεταξύ των αποτελεσμάτων της υπηρεσίας της ΦΦ συμπεριλαμβάνονται οι μειωμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω υπερδοσολογίας, ανεπιθύμητων ενεργειών προκαλουμένων από τα φάρμακα και αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής. Επίσης, η υπηρεσία της ΦΦ οδηγεί στη διακοπή χρήσης φαρμάκων χωρίς ένδειξη, στην καλύτερη χρήση των φαρμάκων από την πλευρά του ασθενή και στην βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στις πρακτικές προληπτικής ιατρικής. Κάθε ένα από τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγεί μεμονωμένα στη μείωση του οικονομικού κόστους του συστήματος υγείας.

Το 1999 μελέτη στην Αυστραλία με θέμα την «Αξιολόγηση της Φαρμακευτικής Φροντίδας εντός του φαρμακείου», ανέδειξε 526 Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα σε 179 ασθενείς. Για τα 432 ΦΘΠ υπήρξε παρακολούθηση και το 75% των προβλημάτων αυτών είχαν καλώς διαχειριστεί μέχρι το τέλος της μελέτης. Η οικονομική αξιολόγηση έδειξε ότι τα καθαρά οικονομικά οφέλη αποδόθηκαν στο σύστημα υγείας και οι καθαρές ετήσιες εξοικονομήσεις κόστους ανά ασθενή κυμάνθηκαν από 40 - 311 δολάρια Αυστραλίας.²

Μεταγενέστερη μελέτη στις Η.Π.Α. έδειξε ότι συνολικά 218.113 ασθενείς, εντός και εκτός νοσοκομείου, πεθαίνουν κάθε χρόνο εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με φάρμακα. Η

υπηρεσία της Φαρμακευτικής Φροντίδας οδήγησε στην αύξηση της τήρησης του θεραπευτικού Πλά- νου κατά 24-55%, στην μείωση της ακατάλληλης συνταγογράφησης κατά 3,9-40% και στην μείωση της διακοπής της θεραπείας κατά 9-39,9%. Η συνολική θνησιμότητα μειώθηκε κατά 7,9%. Αυτό μεταφράζεται σε μείωση του κινδύνου της θνησιμότητας που συνδέεται με τα φάρμακα κατά 85% ετησίως. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η εξοικονόμηση για νοσηλείες, επείγοντα περιστατικά και περίθαλψη στο σπίτι εκτιμήθηκε σε 53.3 δισ. \$. Η εξοικονόμηση λόγω καλύτερης συμμόρφωσης στην φαρμακευτική αγωγή ανήλθε στα 87.2 δισ. \$. Τέλος, το καθαρό κόστος της υπηρεσίας της Φαρμακευτικής Φροντίδας αξιολογήθηκε σε 19.2 δισ. \$.³

Μία ακόμη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε περίπου 3.000 ασθενείς στις Η.Π.Α., έδειξε ότι κατά την πρώτη αξιολόγηση από τον εξειδικευμένο επαγγελματία φαρμακοποιό για την παροχή της φαρμακευτικής φροντίδας, το 61% των ασθενών είχαν ένα ή περισσότερα ΦΘΠ. Ο εντοπισμός και η επίλυση αυτών, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση ή τη διατήρηση της κλινικής κατάστασης στο 83% των ασθενών. Το οικονομικό όφελος της υγειονομικής περίθαλψης που οφείλεται στη Φαρμακευτική Φροντίδα, σε αυτό τον αριθμό των ασθενών, υπολογίστηκε στα 1.134.162 \$. Το μεγαλύτερο μέρος των χρημάτων εξοικονομήθηκε από την αποφυγή επίσκεψης σε εξωτερικά ιατρεία (585.650 \$) και από τη μείωση της εισαγωγής στο νοσοκομείο (354.002 \$). Αυτό αντιπροσωπεύει αναλογία οφέλους - κόστους 2:1. Αποδεικνύεται, δηλαδή, ότι η παροχή φαρμακευτικής περίθαλψης από εξειδικευμένους επαγγελματίες φαρμακοποιούς μπορεί να διασώσει για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης 2 \$ για κάθε 1 \$ που επενδύεται για την παροχή της υπηρεσίας.⁴

Μια ανάλυση κόστους - οφέλους, που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία και αφορούσε την επανεξέταση της φαρμακευτικής αγωγής με συνεχιζόμενη παρακολούθηση σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολυφαρμακία, έναντι της εναλλακτικής να διανέμονται τα φάρμακά τους κανονικά, έδειξε τα παρακάτω: μεγαλύτερη μείωση των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, μεγαλύτερη αύξηση της ποιότητας ζωής και μικρότερο κόστος της φαρμακευτικής δαπάνης

της ομάδας παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης, το γεγονός ότι οι παρεμβάσεις των φαρμακοποιών μείωσαν το μέσο κόστος φαρμάκου κατά 0,17 € / ημέρα.⁵

Στην Ελλάδα, το 25% των δαπανών υγείας χρηματοδοτείται από τον κρατικό προϋπολογισμό, ενώ αν προστεθεί και η συμμετοχή των φορέων κοινωνικής ασφάλισης, το ποσοστό προσεγγίζει το 65,5%.⁶

Το 2013, ένα μεγάλο μέρος των δαπανών υγείας αποτελούσε η φαρμακευτική δαπάνη που διαμορφώθηκε στα 4,6 δισεκ. ευρώ.⁷ Επίσης, στο διάστημα Ιανουαρίου - Αυγούστου του 2016, συνταγογραφήθηκαν συνολικά 48.364.357 φαρμακευτικές συνταγές, έναντι 44.650.732 συνταγών το αντίστοιχο οκτάμηνο του 2015, δηλαδή εμφανίστηκε ποσοστό αύξησης του αριθμού των συνταγών κατά 8,4%.

Γίνεται κατά συνέπεια αντιληπτό, πόσο σημαντικό είναι το οικονομικό όφελος της παροχής της υπηρεσίας της Φαρμακευτικής Φροντίδας στη δημόσια δαπάνη στον τομέα της υγείας.

3. Φιλοσοφία της Φαρμακευτικής Φροντίδας

Η υπηρεσία της Φαρμακευτικής Φροντίδας είναι μία καλώς τεκμηριωμένη διαδικασία παροχής πρωτοβάθμιας περίθαλψης, σε κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο εντός του φαρμακείου.¹

Η φιλοσοφία της Φαρμακευτικής Φροντίδας βοηθάει τον φαρμακοποιό να λαμβάνει αποφάσεις, να ορίζει τι είναι σημαντικό και να κατηγοριοποιεί τις προτεραιότητες, καθορίζοντας ποιες ευθύνες και υποχρεώσεις έχει απέναντι στον ασθενή και στο κοινωνικό σύνολο καθώς και ποιες ηθικές παραμέτρους πρέπει να λαμβάνει υπόψιν.¹

Ο χρόνος και η προσπάθεια που επενδύονται στην ανάπτυξη μιας ισχυρής θεραπευτικής σχέσης μεταξύ του ασθενή και του επαγγελματία φαρμακοποιού, θα ωφελήσουν το αποτέλεσμα της πρακτικής εφαρμογής της υπηρεσίας. Αυτή η σχέση θα δράσει καταλυτικά στην εκμείωση απαραίτητων πληροφοριών από τον ασθενή και θα επιδράσει θετικά στις αποφάσεις του ασθενούς. Ο ασθενής και ο επαγγελματίας φαρμακοποιός πρέπει να συμμετέχουν από κοινού στη λήψη αποφάσεων που αποφασίζονται με βάση τους στόχους της θεραπείας.¹

Η θεραπευτική σχέση έχει σημαντική επιρροή στην

ποσότητα της λεπτομέρειας που εμπεριέχεται σε οποιοδήποτε εξατομικευμένο Θεραπευτικό Πλάνο φροντίδας του ασθενή.¹ Σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική σχέση και στην εκμείωση πληροφοριών, έχει και ο χώρος που παρέχεται η υπηρεσία της ΦΦ. Ο ασθενής πρέπει να αισθάνεται άνετα και ασφαλής ως προς την τήρηση ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων. Άρα, ιδανικός είναι ένας ανεξάρτητος χώρος εντός του φαρμακείου που μπορεί να καλύψει τις ανάγκες της ιδίωσης στην παροχή της υπηρεσίας αυτής.

Η παροχή της Φαρμακευτικής Φροντίδας ξεκινάει με την επιθυμία οποιουδήποτε ασθενή να λύσει κάποια απορία ή κάποιο πρόβλημα υγείας που αντιμετωπίζει. Η προσέγγιση του επαγγελματία φαρμακοποιού είναι ολιστική, δηλαδή αξιολογεί όλη την φαρμακευτική αγωγή, τις κλινικές καταστάσεις και τις παραμέτρους του ασθενή και όχι μεμονωμένα μία νόσο ή την δράση των φαρμάκων ή τη δοσολογία των φαρμάκων.¹

Στόχο της υπηρεσίας της ΦΦ αποτελούν επίσης και οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή αλλά μπορεί να εμφανίζουν ΦΘΠ. Στον τομέα της υπηρεσίας της ΦΦ ανήκει και η πρόληψη χρόνιων κλινικών καταστάσεων.¹

Τέλος, η έγγραφη τεκμηρίωση της Διαδικασίας Παροχής ΦΦ είναι απαραίτητη για τη διαχείριση, επέκταση, βελτίωση και τεκμηρίωση της Πρακτικής της Φαρμακευτικής Φροντίδας που θα εφαρμοστεί.¹ Αυτό θα βοηθήσει επιπροσθέτως και στην απόδειξη του κοινωνικού και του οικονομικού αντίκτυπου που έχει η υπηρεσία αυτή στο σύστημα υγείας.¹

4. Φαρμακοθεραπευτικό Πρόβλημα (ΦΘΠ)

Η κατηγοριοποίηση, η ανάλυση και η συστηματική σειρά εκτίμησης των ΦΘΠ κατά την Διαδικασία της Παροχής ΦΦ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.¹

5. Διαδικασία Παροχής της Φαρμακευτικής Φροντίδας

Σκοπός της Πρακτικής της Φαρμακευτικής Φροντίδας είναι να εντοπίσει και να επιλύσει ΦΘΠ μέσω μιας καθορισμένης και εξατομικευμένης διαδικασίας. Ο επαγγελματίας φαρμακοποιός μέσω της διαδικασίας αυτής διαθέτει τα τυποποιημένα εργαλεία

για να αντιμετωπίσει οποιοδήποτε περιστατικό. Είναι μία κυκλική διαδικασία της οποίας τα βήματα φαίνονται στο **Σχήμα 1**.

A. Εκτίμηση

Στόχοι αυτού του βήματος αποτελούν τα παρακάτω:

(1) Συλλογή πληροφοριών από τον ασθενή και από το ιατρικό του ιστορικό (δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία νόσων, στοιχεία φαρμάκων, διατροφικές συνήθειες).

(2) Εκμείωση της *φαρμακευτικής εμπειρίας* του ασθενή ώστε να λαμβάνονται ορθολογικές αποφάσεις με και για τον ασθενή. Είναι καινούργιος και σημαντικός όρος στον τομέα της υγιονομικής περίθαλψης. Ορίζεται ως η προσωπική προσέγγιση του ασθενή ως προς τη λήψη των φαρμάκων. Είναι το άθροισμα όλων των γεγονότων στη ζωή ενός ασθενούς που εμπλέκουν την χρήση φαρμάκων. Περιλαμβάνει τις πεποιθήσεις, τις αντιλήψεις, την νοοτροπία, τις στάσεις και την συμπεριφορά του ασθενούς. Επίσης συμπεριλαμβάνει κλινικές πτυχές, όπως οι αλλεργίες, η χρήση ναρκωτικών, οι εμβολιασμοί κλπ.¹

(3) Καθορισμός, με αυτήν την σειρά, εάν η φαρμακευτική αγωγή του ασθενή ενδείκνυται, είναι αποτελεσματική και ασφαλής και εάν ο ασθενής συμμορφώνεται στην αγωγή του.

(4) Εντοπισμός των ΦΘΠ. Αποτελεί το κεντρικό σημείο της Διαδικασίας της Παροχής της ΦΦ, ό, τι είναι δηλαδή για την ιατρική φροντίδα, η ιατρική διάγνωση.¹ (**Πίνακας 1 Κατηγοριοποίηση των ΦΘΠ**)

(5) Λήψη κλινικών αποφάσεων για την φαρμακευτική αγωγή του ασθενή.

B. Θεραπευτικό Πλάνο

Ο στόχος αυτού του βήματος είναι να οργανωθεί το σύνολο των παρεμβάσεων που συμφωνήθηκαν από τον ασθενή και τον ιατρό, όπου ήταν απαραίτητο, για την επίτευξη των στόχων της θεραπείας. Οι παρεμβάσεις που περιλαμβάνονται αποσκοπούν στο να επιλυθούν και να αποτραπούν νέα ΦΘΠ και τελικά να βελτιωθεί η φαρμακευτική εμπειρία του ασθενή.

Γ. Αξιολόγηση

Στόχος αυτού του βήματος είναι να προσδιοριστεί το πραγματικό αποτέλεσμα της φαρμακευτικής

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση των Φαρμακοθεραπευτικών Προβλημάτων (ΦΘΠ)**Α. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Ένδειξης****α. Απουσία κλινικής ένδειξης φαρμάκου.**

1. δεν υπάρχει ιατρική ένδειξη αυτή την χρονική στιγμή,
2. χρήση συνδυαστικής θεραπείας σε καταστάσεις που απαιτείται μονοθεραπεία,
3. κρίνεται καταλληλότερη η χρήση μη φαρμακολογικών θεραπευτικών μέτρων,
4. γίνεται χρήση φαρμάκου για να αντιμετωπίσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια άλλου φαρμάκου.

β. Απουσία χρήσης φαρμάκου σε κλινική ένδειξη.

1. χρειάζεται η χρήση επιπρόσθετου φαρμάκου για τη θεραπεία ή την πρόληψη κλινικών καταστάσεων.

Β. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Αποτελεσματικότητας**α. Αναποτελεσματικότητα για ποιοτικούς λόγους.**

1. υπάρχει άλλο αποτελεσματικότερο φάρμακο,
2. η κλινική κατάσταση είναι ανθεκτική στο φάρμακο που χρησιμοποιείται,
3. η μορφή του φαρμάκου δεν είναι η κατάλληλη,
4. η χρήση του φαρμάκου αντενδίδνεται σε αυτόν τον ασθενή,
5. αλληλεπίδραση φαρμάκων που μειώνει την αποτελεσματικότητα ενός εξ αυτών,
6. το φάρμακο που χρησιμοποιείται δεν είναι αποτελεσματικό για την κλινική κατάσταση για την οποία χορηγείται.

β. Αναποτελεσματικότητα για ποσοτικούς λόγους.

1. χορηγείται αναποτελεσματική δόση,
2. η συχνότητα ή/και η διάρκεια είναι αναποτελεσματικές.

Γ. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Ασφάλειας**α. Επίπτωση στην ασφάλεια για ποιοτικούς λόγους.**

1. χρήση μη ασφαλούς φαρμάκου για αυτόν τον ασθενή,
2. ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν είναι δοσοεξαρτώμενη

β. Επίπτωση στην ασφάλεια για ποσοτικούς λόγους.

1. η συχνότητα είναι πολύ μικρή,
2. η διάρκεια πολύ μεγάλη,
3. αλληλεπίδραση φαρμάκων που οδηγεί στην αύξηση της ποσότητας του διαθέσιμου δραστικού φαρμάκου.

Δ. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Συμμόρφωσης*

1. ο ασθενής δεν έχει κατανοήσει τις οδηγίες χορήγησης,
2. δεν έχει την οικονομική δυνατότητα αγοράς του φαρμακευτικού σκευάσματος,
3. προτιμά να μην λαμβάνει το φάρμακο,
4. ξεχνά να το λάβει,
5. το φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο,
6. ο ασθενής δεν μπορεί / δεν είναι σε θέση να λάβει την φαρμακευτική μορφή που του χορηγείται.

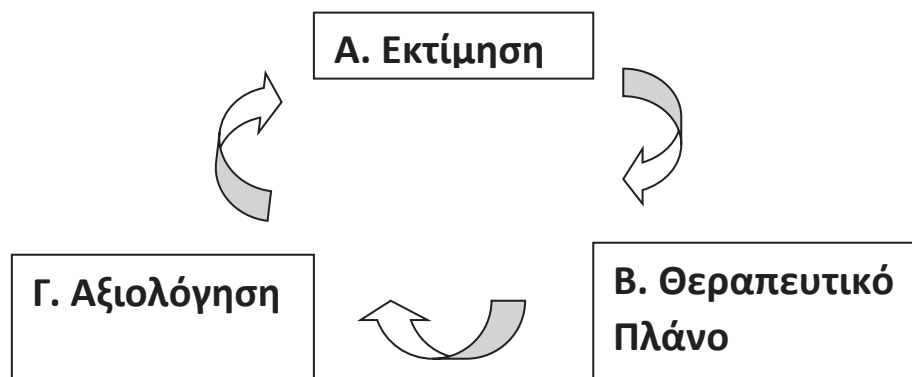
* Η Συμμόρφωση εκτιμάται μόνο αφού έχει καθοριστεί ότι η θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιείται ενδείκνυται, είναι αποτελεσματική και ασφαλής¹.

παρέμβασης για τον ασθενή. Ο επαγγελματίας φαρμακοποιός έχει ολοκληρώσει τον πρώτο κύκλο της Διαδικασίας Παροχής ΦΦ μόνο όταν αξιολογήσει το αποτέλεσμα που έφεραν οι κλινικές αποφάσεις και οι συμβουλές της φαρμακευτικής θεραπείας που αναφέρονται στο Θεραπευτικό Πλάνο.¹

Δείκτες αξιολόγησης του Θεραπευτικού Πλάνου αποτελούν:

- (1) Η αποτελεσματικότητα της φαρμακοθεραπείας
- (2) Η ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας
- (3) Η συμμόρφωση του ασθενή ως προς την φαρμακοθεραπεία
- (4) Η κλινική εκτίμηση της ιατρικής κατάστασης του ασθενούς

Το βήμα της αξιολόγησης ακολουθεί ο επόμενος κύκλος εκτίμησης για να διαπιστωθεί εάν αναπτύ-



Σχήμα 1. Κυκλική Διαδικασία Παροχής της Φαρμακευτικής Φροντίδας

χθηκαν νέα ΦΘΠ. Αυτή η κυκλική διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρις ότου, επιλυθούν όλα τα ΦΘΠ και προληφθούν όσα θα έπρεπε ή για όσο χρόνο ο ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει την πρακτική εφαρμογή της υπηρεσίας.¹

Καθ' όλη την διάρκεια της Διαδικασίας Παροχής ΦΦ πρέπει υποχρεωτικά να πραγματοποιείται έγγραφη τεκμηρίωση της φαρμακοθεραπευτικής υπόθεσης. Η έκθεση της φαρμακοθεραπευτικής υπόθεσης περιέχει τις βασικές πληροφορίες για την ένδειξη της φαρμακευτικής αγωγής και των ιατρικών καταστάσεων του ασθενή, τα ΦΘΠ, τους θεραπευτικούς στόχους, το Θεραπευτικό Πλάνο και τα αποτελέσματα¹. Συνοψίζονται, δηλαδή, όλα τα προαναφερθέντα βήματα της Διαδικασίας Παροχής Φαρμακευτικής Φροντίδας.

6. Η Διαδικασία Παροχής Φαρμακευτικής Φροντίδας στην πράξη

Παρατίθεται έκθεση φαρμακοθεραπευτικής υπόθεσης ασθενούς και το προτεινόμενο Θεραπευτικό Πλάνο.^{*1}

Α. Εκτίμηση:

1. Συλλογή πληροφοριών και

2. Φαρμακευτική εμπειρία

Ο κύριος Α. είναι 72 ετών και ζει με την γυναίκα του. Το 2000 διαγνώσθηκε με αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία και βρίσκεται υπό φαρμακευτική αγωγή. Λόγω χρόνιων ραχαλγιών κάνει ενέσεις δικλοφενάκης (75mg/3ml) κάθε μέρα για μία εβδομάδα, επαναλαμβανόμενα σχεδόν κάθε χρόνο. Εξέφρασε την πεποίθηση πως αυτό το θεραπευτικό σχήμα τον βοηθάει.

Αντιμετωπίζει χρόνιο πρόβλημα δυσκοιλιότητας για το οποίο λαμβάνει Γάλα Μαγνησίας, αλλά δεν γνωρίζει αν αλληλεπιδρά με τα άλλα φάρμακα που λαμβάνει και αυτό τον ανησυχεί. Έχει δοκιμάσει λακτουλόζη στο παρελθόν αλλά δεν τον βοήθησε. Επίσης, παραπονέθηκε πως το πρόβλημά της δυσκοιλιότητας δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με το Γάλα Μαγνησίας. Θεωρεί ότι χρειάζεται έναν καφέ και ένα τσιγάρο το πρωί και αυτός είναι ο λόγος που παρότι θέλει, δεν μπορεί να κόψει το κάπνισμα.

Το 2015 διαγνώσθηκε με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία με μετάλλαξη στο γονίδιο JAK2 και βρίσκεται υπό φαρμακευτική αγωγή με αναγρελίδη, υδροξυκαβαμίδη και φυλλικό οξύ.

Το 2016 σε έλεγχο ρουτίνας για την αρτηριακή υπέρταση εντοπίστηκαν πολλαπλές αθηρωματικές

**Η παρακάτω υπόθεση είναι μέρος της πρακτικής άσκησης της συγγραφέως κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών της σπουδών στο Πανεπιστήμιο Σαν Χορχε της Σαραγόσας, Ισπανία (2015-2016). Τα στοιχεία έχουν τροποποιηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να μην είναι αναγνωρίσιμη η υπόθεση του ασθενούς. Η εν λόγω μελέτη κατετέθη στο Πανεπιστήμιο Σαν Χορχε της Σαραγόσας στις 11-09-16.*

πλάκες στο αρτηριακό σύστημα των κάτω άκρων. Μετά από την πραγματοποίηση μίας προγραμματισμένης στεφανιογραφίας, διαγνώσθηκε επίσης στεφανιαία νόσος ενός αγγείου.

Τον Φεβρουάριο του 2016 υπέστη εγκεφαλικό επεισόδιο που εκδηλώθηκε με λιποθυμία και εμέτους. Μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο έχει συχνούς πονοκεφάλους για τους οποίους παίρνει παυσίπονα και οι ιατροί του έχουν πει ότι θα υποχωρήσουν σταδιακά.

Καπνίζει πέντε τσιγάρα και πίνει έναν καφέ την μέρα, δεν πίνει αλκοόλ και μαγειρεύει με λίγο αλάτι.

Ο τελευταίος εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε τον Ιούνιο του 2016:

Γενική εξέταση αίματος

Λευκοκύτταρα:	4,92 K/μl
Αιμοσφαιρίνη:	12,3 g/dl
Αιματοκρίτης:	37,6%
Αιμοπετάλια:	209 K/μl

Βιοχημικός έλεγχος

Σάκχαρο:	95 mg/dL
Τριγλυκερίδια:	135 mg/dL
Χοληστερόλη:	144 mg/dL
Κρεατινίνη:	0.9 mg/dL

Η συστηματική φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθενής είναι η ακόλουθη:

- βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδιο 160mg + 12,5mg po: (1-0-0-0)
- αμλοδιπίνη 5 mg po: (0-0-1-0)
- κλοπιδογρέλη + ακετυλοσαλικυλικό οξύ 75mg + 100mg po: (0-1-0-0)
- σιμβαστατίνη + φαινοφιβράτη 20mg + 145mg po: 1 μέρα παρά μέρα
- φυλλικό οξύ 5mg po: 1 δύο φορές την εβδομάδα
- βιταμίνη B12 IM: 1 κάθε μήνα
- αναγρελίδη 0.5mg po: μία μέρα (1-0-1-0) την επόμενη μέρα (0-0-1-0)
- υδροξυκαρβαμίδιο 500mg po: 1 μέρα παρά μέρα
- γάλα Μαγνησίας po: 1 σχεδόν κάθε βράδυ
- παρακεταμόλη 500mg po: (1-0-0-1)

3. Ένδειξη / Αποτελεσματικότητα / Ασφάλεια / Συμμόρφωση φαρμακευτικής αγωγής

Οι κλινικές καταστάσεις για τις οποίες ο ασθενής κάνει χρήση των φαρμάκων είναι οι παρακάτω:

i. ΑΥ

ii. Δυσλιπιδαιμία

iii. Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

iv. Στεφανιαία νόσος – πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο – περιφερική αρτηριοπάθεια

v. Δυσκοιλιότητα

vi. Κεφαλαλγία

i. Αρτηριακή υπέρταση

Γι' αυτό το πρόβλημα υγείας ο ασθενής λαμβάνει βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδιο 160mg + 12,5mg ένα δισκίο το πρωί και αμλοδιπίνη 5 mg ένα δισκίο το απόγευμα.

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) είναι 30 kg/m² και οι λοιποί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία. Η αρτηριακή του πίεση είναι 140/60 mmHg.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων: Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του υδροχλωροθειαζιδίου μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της δεύτερης και ενδεχομένως να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικής τοξικότητας.

Έναρξη αλληλεπίδρασης: καθυστερημένη

Σοβαρότητα: σημαντική

Τεκμηρίωση: καλή

Πιθανός μηχανισμός: μειωμένη παραγωγή νεφρικής προσταγλανδίνης.

Όταν απαιτείται η ταυτόχρονη χρήση τους, πρέπει να παρακολουθείται η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα και η νεφρική λειτουργία σε τακτά χρονικά διαστήματα για σημεία νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁸

Η κεφαλαλγία είναι μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της αμλοδιπίνης, με συχνότητα εμφάνισης 7.3%.⁹

ii. Δυσλιπιδαιμία

Αυτό το πρόβλημα υγείας ο ασθενής το αντιμετωπίζει με σιμβαστατίνη + φαινοφιβράτη 20mg + 145mg μία δόση μέρα παρά μέρα.

Οι δείκτες χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του ασθενούς είναι ικανοποιητικοί.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων: Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και αμλοδιπίνης, η συγκέντρωση της σιμβαστατίνης και του μεταβολίτη της αυξάνεται κατά 80% και 60%, αντίστοιχα. Η αυξη-

μένη έκθεση στα επίπεδα σιμβαστατίνης αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένου της ραβδομυόλυσης.

Έναρξη αλληλεπίδρασης: ταχεία

Σοβαρότητα: σημαντική

Τεκμηρίωση: καλή

Πιθανός μηχανισμός: άγνωστος.

Αν κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 20 mg / μέρα.¹⁰

Η σιμβαστατίνη εμφανίζει σε συχνότητα 6.6% δυσκοιλιότητα και σε συχνότητα 2.5-7.4% κεφαλαλγία.¹⁰

iii. Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

Γι' αυτό το πρόβλημα υγείας ο ασθενής λαμβάνει αναγρελίδη 0.5mg εναλλάξ ένα ή δύο δισκία την μέρα, υδροξυκαρβαμίδιο 500mg μία δόση μέρα παρά μέρα και φυλλικό οξύ 5mg δύο φορές την εβδομάδα.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων βρίσκεται εντός των φυσιολογικών τιμών.

Έχει αναφερθεί, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία, ότι το υδροξυκαρβαμίδιο εμφανίζει ως ανεπιθύμητη ενέργεια δυσκοιλιότητα και κεφαλαλγία¹¹. Επίσης, μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της αναγρελίδης, που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, είναι η κεφαλαλγία, με συχνότητα εμφάνισης 44%.¹²

iv. Στεφανιαία νόσος – πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο – περιφερική αρτηριοπάθεια

Ο ασθενής, για να αντιμετωπίσει τις παραπάνω κλινικές καταστάσεις, λαμβάνει κλοπιδογρέλη + ακετυλοσαλικυλικό οξύ 75mg + 100mg μία δόση το μεσημέρι. Επίσης η αμλοδιπίνη, ως αναστολέας διαύλων ασβεστίου, εκτός από την αντιυπερτασική της δράση, δρα και στην αρτηριακή νόσο.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων: Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με της κλοπιδογρέλης μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

Έναρξη αλληλεπίδρασης: δεν διευκρινίζεται

Σοβαρότητα: σημαντική

Τεκμηρίωση: άριστη

Πιθανός μηχανισμός: αναστολή CYP3A4.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η αμλοδιπίνη και

η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα και πρέπει να παρακολουθείται ο ασθενής για πιθανή απώλεια της αποτελεσματικότητας της δράσης της κλοπιδογρέλης.¹³

Επίσης, η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, μπορεί να οφείλεται στην συγχορήγηση στατίνης που μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη).

Έναρξη αλληλεπίδρασης: δεν διευκρινίζεται

Σοβαρότητα: μέτρια

Τεκμηρίωση: άριστη

Πιθανός μηχανισμός: ανταγωνισμός για τον μεταβολισμό από το CYP3A4.¹⁴

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της αναγρελίδης με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, λόγω συνέργειας στην αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Έναρξη αλληλεπίδρασης: δεν διευκρινίζεται,

Σοβαρότητα: σημαντική

Τεκμηρίωση: μέτρια

Πιθανός μηχανισμός: πρόσθετη αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Συνίσταται να παρακολουθείται ο ασθενής για εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.¹⁵

v. Δυσκοιλιότητα

Ο ασθενής πίνει γάλα Μαγνησίας σχεδόν κάθε βράδυ για να αντιμετωπίσει αυτό το πρόβλημα.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων: Η καθημερινή χορήγηση προϊόντων μαγνησίου, θεωρείται ότι αυξάνει το pH των ούρων, αρκετά ώστε να αυξήσει σημαντικά τη νεφρική απέκκριση σαλικυλικών, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις σαλικυλικών κατά 30 έως 70%.

Έναρξη αλληλεπίδρασης: καθυστερημένη

Σοβαρότητα: μέτρια

Τεκμηρίωση: μέτρια

Πιθανός μηχανισμός: αυξημένη νεφρική κάθαρση και μειωμένη απορρόφηση.¹⁶

Η δυσκοιλιότητα θα μπορούσε να προκαλείται από την σιμβαστατίνη (6.6%) ή από το υδροξυκαρβαμίδιο.

vi. Κεφαλαλγία

Ο ασθενής λαμβάνει παρακεταμόλη 500mg ένα δισκίο

το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ για να αντιμετωπίσει το πρόβλημα του.

Η κεφαλαλγία θα μπορούσε να προκαλείται από τη χρήση της αναγρελίδης (44%) ή της αμλοδιπίνης (7.3%) ή της σιμβαστατίνης (2.5-7.4%) και λιγότερο πιθανό, τους υδροξυκαρβαμίδιο. Δεν υπάρχει, όμως, κάποια χρονολογική συσχέτιση μεταξύ της έναρξης κάποιου φαρμάκου και της έναρξης των πονοκεφάλων (μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο το 2016).

vii. Αντιγριπική προφύλαξη

Ο ασθενής λόγω της ηλικίας του και των κλινικών ασθενειών για τις οποίες έχει διαγνωσθεί, πρέπει να εμβολιάζεται για την γρίπη και τον πνευμονιόκοκκο ετησίως.

(4) Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα του ασθενούς (Πίνακας 2).

(5) Λήψη κλινικών αποφάσεων για την φαρμακευτική αγωγή του ασθενή.

Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις που πρότεινε ο εξειδικευμένος επαγγελματίας φαρμακοποιός είναι οι εξής:

1. Αντικατάσταση του υδροχλωροθειαζιδίου με ένα διουρητικό που δεν επηρεάζεται η αντιυπερτασική του δράση από την παρουσία ακετυλασαλικυλικού οξέως.

2. Προσθήκη της σιλοσταζόλης στο σχήμα αμλοδιπίνη – κλοπιδογρέλης. Ενδεχομένως να μειώσει τις δυνητικά επιβλαβείς αλληλεπιδράσεις στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης.

3. Αντικατάσταση της στατίνης με κάποια άλλη που δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP3A4 (δηλαδή, πραβαστατίνη ή ρουβαστατίνη).

4. Διακοπή της χρήσης του προϊόντος μαγνησίου (γάλα Μαγνησίας) εξαιτίας της μείωσης της συγκέντρωσης σαλικυλικών στο αίμα.

Το γεγονός ότι ο ασθενής ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή για την αρτηριοπάθεια και παρ' όλη αυτά υπέστη εγκεφαλικό επεισόδιο, δηλώνει πως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι αναποτελεσματική, πιθανόν λόγω φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που οδηγεί σε αντίσταση. Επειδή δεν υπάρχει τρόπος να ελεγχθεί αν η αντιαιμοπεταλιακή αναποτελεσματικότητα οφείλε-

Πίνακας 2. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα του ασθενούς

A. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Ένδειξης

α. Δεν καταγράφηκαν

β. Δεν καταγράφηκαν

B. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Αποτελεσματικότητας

α. Αναποτελεσματικότητα για ποιοτικούς λόγους.

5. Αλληλεπίδραση φαρμάκων:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και υδροχλωροθειαζίδιο
- Αμλοδιπίνη και κλοπιδογρέλη
- Σιμβαστατίνη και κλοπιδογρέλη
- Γάλα Μαγνησίας και ακετυλοσαλικυλικό οξύ

β. Δεν καταγράφηκαν

Γ. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Ασφάλειας

α. Επίπτωση στην ασφάλεια για ποιοτικούς λόγους

2. Ανεπιθύμητη ενέργεια:

- Δυσκοιλιότητα από: σιμβαστατίνη (6.6%) και υδροξυκαρβαμίδιο.
- Κεφαλαλγία από: αναγρελίδη (44%), αμλοδιπίνη (7.3%), σιμβαστατίνη (2.5-7.4%) και υδροξυκαρβαμίδιο.

β. Επίπτωση στην ασφάλεια για ποσοτικούς λόγους.

3. Αλληλεπίδραση φαρμάκων:

- Σιμβαστατίνη και αμλοδιπίνη
- Αναγρελίδη και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Δ. Φαρμακοθεραπευτικά Προβλήματα Συμμόρφωσης

Δεν καταγράφηκαν

ται στην αλληλεπίδραση αμλοδιπίνης – κλοπιδογρέλης ή σιμβαστατίνης – κλοπιδογρέλης, θα προταθούν, στον ασθενή και στον θεράποντα ιατρό, παρεμβάσεις και για τις δύο περιπτώσεις αντίστασης στην δράση της κλοπιδογρέλης.

B. Θεραπευτικό πλάνο:

Οι φαρμακολογικοί και μη φαρμακολογικοί στόχοι αυτού του ασθενή είναι:

- ΑΠ < 140/90 mmHg
- Χοληστερόλη < 175mg/dL
- LDL < 100mg/dL
- HDL > 50mg/dL
- Σάκχαρο < 110 mg/dL
- ΔΜΣ < 25 kg/m² και μείωση κοιλιακού πάχους
- Διακοπή καπνίσματος
- Υγιεινή διατροφή χωρίς αλάτι

- Φυσική άσκηση: 30' μέτριας δραστηριότητας καθημερινώς

Μη φαρμακολογικά μέτρα αντιμετώπισης της κεφαλαλγίας:

- Αποφυγή του στρες και του καπνίσματος.
- Είναι ωφέλιμο να ξεκουράζεται ο ασθενής ένα σταθερό αριθμό ωρών και να προσπαθεί να ξαπλώνει και να σηκώνεται από το κρεβάτι την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Είναι προτιμότερο να κάνει συχνά γεύματα σε μικρές ποσότητες για να κρατήσει σταθερά τα επίπεδα της γλυκόζης.

Μη φαρμακολογικά μέτρα αντιμετώπισης της δυσκοιλιότητας:

- Τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες: να καταναλώνονται κάθε μέρα λαχανικά, φρούτα με τη φλούδα, ψωμί και δημητριακά.
- Να καταναλώνονται άφθονα υγρά, συνολικά ενάμιση με δύο λίτρα ημερησίως.
- Πρακτικές που μπορούν να βοηθήσουν:
 - Τακτική άσκηση
 - Το πρωί με άδειο στομάχι ένα ποτήρι ζεστό νερό με χυμό λεμονιού και μία κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο
 - 4-6 αποξηραμένα δαμάσκηνα σε ένα ποτήρι νερό από το βράδυ και το επόμενο πρωί συνίσταται να φάει τα δαμάσκηνα και να πιεί το νερό.

Γενικές πληροφορίες για τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής:

- Είναι ωφέλιμο ο ασθενής να λαμβάνει το ακετυλοσαλικικό οξύ την ίδια ώρα κάθε ημέρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Ο ασθενής πρέπει να αποφεύγει τα συμπληρώματα καλίου και τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο.
- Ο ασθενής πρέπει να λάβει το σκεύασμα της σιμβαστατίνης + φαινοφιβράτης μαζί με το φαγητό.
- Συμβουλή προς τον ασθενή να αναφέρει αμέσως μυϊκούς πόνους και σημεία αιμορραγίας (αίμα στα κόπρανα ή/και ούρα).
- Καθοδήγηση του ασθενούς να προστατεύεται από την έκθεση στον ήλιο καθώς λαμβάνει υδροξυκαρβαμίδιο, λόγω της δυνητικής ανάπτυξης καρκίνου

του δέρματος.

- Συμπληρωματικός εργαστηριακός έλεγχος: ουρία και λιπιδαιμικοί δείκτες (HDL, LDL) ώστε να καθοριστεί η 10ετής Πρόβλεψη Στεφανιαίου Κινδύνου στην κλίμακα Framingham.

Κατά τη διάρκεια δεύτερης συνάντησης του επαγγελματία φαρμακοποιού με τον ασθενή, συμφωνήθηκε από κοινού το προαναφερθέν θεραπευτικό πλάνο. Μετά από επικοινωνία του επαγγελματία φαρμακοποιού με τον θεράποντα καρδιολόγο ιατρό συμφωνήθηκαν τα ακόλουθα:

1. Διατήρηση του υδροχλωροθειαζιδίου ως έχει
2. Προσθήκη σιλοσταζόνης
3. Αντικατάσταση της σιμβαστατίνης με πραβαστατίνη.
4. Διακοπή του προϊόντος μαγνησίου

Γ. Αξιολόγηση:

Στην τρίτη συνάντηση με τον ασθενή, ένα μήνα μετά την προηγούμενη, εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα των φαρμακολογικών παρεμβάσεων που προτάθηκαν από τον επαγγελματία φαρμακοποιό και συμφωνήθηκαν από κοινού με τον ασθενή και τον θεράποντα ιατρό, όπου αυτό χρειαζόταν:

- Συνεχίζει το καινούριο θεραπευτικό σχήμα για την αντιθρομβωτική προφύλαξη, με την προσθήκη σιλοσταζόλης.
- Πρέπει να ελεγχθεί το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενή ώστε να εξακριβωθεί η ρύθμιση του ασθενή για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας με την χρήση πραβαστατίνης.
- Για το πρόβλημα της δυσκοιλιότητας: Σταμάτησε τη χρήση του προϊόντος μαγνησίου και με τα μη φαρμακολογικά μέτρα αντιμετώπισης, αισθάνεται καλύτερα.
- Δεν υπάρχει βελτίωση στο πρόβλημα της κεφαλαλγίας.

Η παραπάνω εξατομικευμένη Διαδικασία Παροχής Φαρμακευτικής Φροντίδας ικανοποίησε τον ασθενή και θα συνεχιστεί με στόχο την επίλυση των λοιπών Φαρμακοθεραπευτικών Προβλημάτων του ασθενή.

7. Συμπεράσματα

Η υπηρεσία της Φαρμακευτικής Φροντίδας μπορεί να περιγραφεί ως η πρακτική εφαρμογή της καλά

αιτιολογημένης κλινικής φαρμακολογίας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, με σκοπό να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Το επάγγελμα του φαρμακοποιού εξελίσσεται και προσαρμόζεται στις κοινωνικοοικονομικές ανάγκες της σημερινής εποχής και κοινωνίας. Ο χώρος του φαρμακείου είναι ο πρώτος σταθμός του ασθενή για τη λήψη πρωτοβάθμιας περίθαλψης, λόγω της εύκολης και δωρεάν πρόσβασης. Ο επαγγελματίας φαρμακοποιός οφείλει να εξελίσσεται επιστημονικά παρέχοντας τις γνώσεις του προς όφελος του ασθενή, μειώνοντας ταυτοχρόνως τις δαπάνες του συστήματος υγείας, όπου και όταν αυτό είναι εφικτό.

Στην Ελλάδα, η γνωστοποίηση αυτής της υπηρεσίας σε φαρμακοποιούς αλλά και σε άλλους επιστήμονες υγείας, αποτελεί ζωτικό στόχο, δεδομένων των τρεχουσών επιστημονικών εξελίξεων και οικονο-

μικών συνθηκών. Ιδιαίτερα σημαντική, θεωρείται η εστίαση στην Φιλοσοφία της υπηρεσίας, η οποία πρέπει να ενταχθεί ως νοοτροπία στον νέο επαγγελματία φαρμακοποιό. Εξίσου μεγάλη βαρύτητα, όμως, πρέπει να δοθεί στην εφαρμογή της Διαδικασίας Παροχής Φαρμακευτικής Φροντίδας, ώστε η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και η παροχή συμβουλών να είναι επιστημονικώς αποδεδειγμένες. Αυτός είναι ο μόνος τρόπος εποικοδομητικής επικοινωνίας με τους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας ούτως ώστε να αποδειχθεί το όφελος της υπηρεσίας αυτής τόσο στον κοινωνικό όσο και οικονομικό τομέα. □

Ευχαριστίες

Την Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής του Α.Π.Θ. κα Δήμητρα Χατζηπαύλου-Λίτινα, για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση, την στήριξη και την βοήθεια της.

Pharmaceutical Care: an additional and personalized service in health care

Vasiliki A. Gavriloglou

A. Papanastasiou 1D, N. Erithrea, 14671, Athens, Greece. v.gavriloglou@gmail.com. +306934295833.

Abstract

Lately, the Pharmaceutical Care in Greece is often discussed. Indeed, this year the 1st Scientific conference of Pharmaceutical Care was conducted in Athens. The role of the pharmacist is increasingly developing towards a role that provides healthcare services inside a pharmacy store, thus, leading the professional pharmacist into a more active role in primary healthcare. This service has

been implemented for years in other Western countries such as Spain, UK and US. Indeed, there have been several studies which confirm the benefits of this service in decreasing morbidity, hospitalizations and the financial cost of the healthcare system.

In this article, we will present the philosophy of the Pharmaceutical Care and the financial benefits of healthcare spending. We will also analyze what the Drug Therapy Problems are and how the patient care process is accomplished. Finally, a patient's case is provided so that the actual application of the theory is fully comprehended and so that the manner of report of the pharmaceutical healthcare case by the professional pharmacist is properly shown.

KEYWORDS: Pharmaceutical Care, health care service, drug therapy problems, care plan

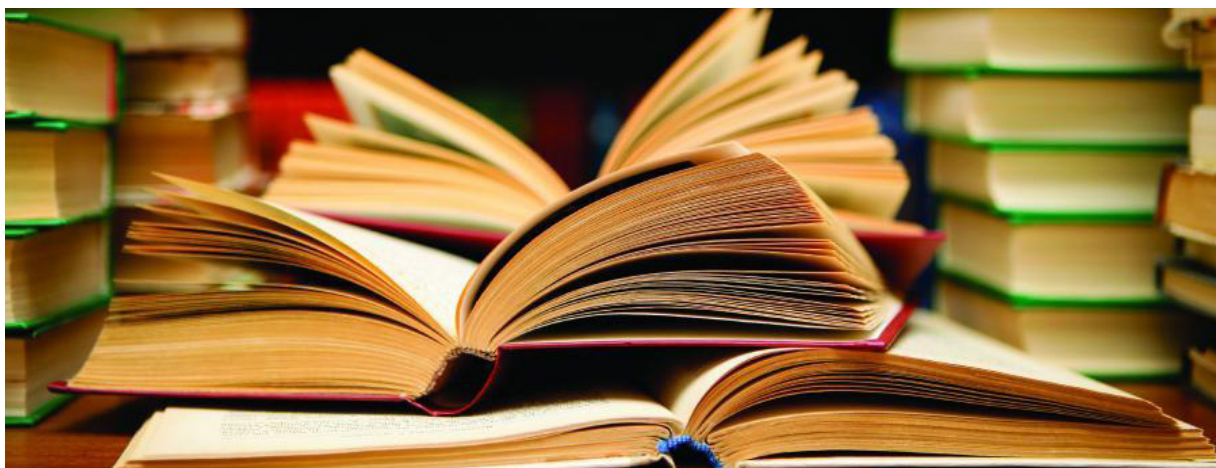
References

1. Cipolle R.J., Strand L., Morley P. (2012). *Pharmaceutical Care Practice The patient centered approach to medication management*, 3rd ed. USA, The McGraw-Hill Companies.
2. March G., Gilbert A., Routhead E., Quintrell N. Developing and evaluating a model for pharmaceutical care in Australian community pharmacies. *Int. J. Pharm. Pract.* 7, 220-29, 1999.
3. Etemad L., Hay J. Cost-Effectiveness Analysis of Pharmaceutical Care in a Medicare Drug Benefit Program. *Value in Health.* 425-435, 2003.
4. Strand L., Cipolle R., Morley P., Frakes M. The Impact of Pharmaceutical Care Practice on the Practitioner and the Patient in the Ambulatory Practice Setting: Twenty-Five Years of Experience. *Curr. Pharm. Des.* 10, 3987-4001, 2004.
5. Jódar-Sánchez F., Malet-Larrea A., Martín J.J., García-Mochón L., Puerto López del Amo M., Martínez F., Gastelurrutia-Garralda M. A., García-Cárdenas V., Sabater-Hernández D., Sáez-Benito L., Benrimoj S. I. (2015) Cost-Utility Analysis of a Medication Review with Follow-Up Service for Older Adults with Polypharmacy in Community Pharmacies in Spain: The conSIGUE Program. Springer International Publishing Switzerland.
6. Σύνδεσμος φαρμακευτικών επιχειρήσεων Ελλάδος. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα και στοιχεία 2014. Παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας. 35, 2015.
7. Σύνδεσμος φαρμακευτικών επιχειρήσεων Ελλάδος. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα και στοιχεία 2014. Παρατηρητήριο οικονομικών της υγείας. 28, 2015.
8. Davis A., Day R. O., Begg E. J. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives and diuretics. *Aust. N. Z. J. Med.* 16, 537-546, 1986.
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001159/WC500035073.pdf
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002559/WC500149749.pdf
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000689/WC500050503.pdf
12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf
13. Lee S. P., Bae J. W., Park K. W. Inhibitory interaction between calcium channel blocker and clopidogrel. -Efficacy of cilostazol to overcome it-. *Circ J.* 75(11), 2581-2589, 2011.
14. Park Y., Jeong Y. H., Tantry U. S. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity. *Eur. Heart J. Sep.* 33, 2151-2162, 2012.
15. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002272/WC500173797.pdf
16. Hansten P.D., Hayton W.L. Effect of antacid and ascorbic acid on serum salicylate concentration. *J. Clin. Pharmacol.* 20, 326-331, 1980.

Διημερίδα της ΕΦΕ: Η βιβλιογραφία ως "πολυδύναμο εργαλείο" για την επιστήμη

24.11.2016 έως 25.11.2016

Αθήνα - Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (Αμφιθέατρο Λ. Ζέρβα)



Η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία (ΕΦΕ) διοργάνωσε μια ενδιαφέρουσα εκδήλωση με θέμα την πρόσβαση στην επιστημονική πληροφορία και τίτλο «Η βιβλιογραφία ως "πολυδύναμο εργαλείο" για την επιστήμη».

Η διημερίδα πραγματοποιήθηκε στις 24 και 25 Νοεμβρίου 2016, στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών στην Αθήνα.

Η εκδήλωση νε υποστήριξη και κάλυψη από το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης (ΕΚΤ) μεταδόθηκε ζωντανά, μέσω live streaming, στη διεύθυνση <http://media.ekt.gr/live>.

Οι ομιλίες είναι μαγνητοσκοπημένες και διαθέσιμες στο αποθετήριο "Ήλιος" του ΕΚΤ: <http://helios-eie.ekt.gr/EIE/handle/10442/15445?locale=el>, καθώς και στον ιστότοπο [blod.gr](http://www.blod.gr) του ιδρύματος Μποδοσάκη: <http://www.blod.gr/lectures/Pages/viewevent.aspx?EventID=650>.

Στην ημερίδα συμμετείχαν με ομιλίες σημαντικοί Έλληνες ερευνητές, ανάμεσα τους οποίους ο Καθηγητής

Ι. Ιωαννίδης από το Πανεπιστήμιο Στάνφορντ Η.Π.Α., ο Καθηγητής Γ. Χρούσος από το Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ο Καθηγητής Ν. Ταβερναράκης από το Πανεπιστήμιο της Κρήτης, η Ομότιμη Καθηγήτρια Α. Τσαντίλη από το Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών κ.α. Από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών έδωσαν ομιλία ο Δρ. Ε. Γκόνος δ/ντής Ερευνών/ΙΒΦΧΒ και η κ. Ι. Σαραντοπούλου, Προϊσταμένη Τμήματος Ψηφιακής Βιβλιοθήκης Επιστήμης Τεχνολογίας Πολιτισμού ΕΚΤ/ΕΙΕ,

Οι ομιλητές εστίασαν σε σύγχρονα ζητήματα που αφορούν στη Φιλοσοφία και την Επιστήμη, στην πρόσβαση στην επιστημονική πληροφορία και στην αξιοπιστία της βιβλιογραφίας, καθώς και στο καίριο πρόβλημα της λογοκλοπής

Στα πλαίσια της διημερίδας η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία απένειμε τιμητική διάκριση στον καθηγητή Ι. Ιωαννίδη ως αναγνώριση της συνολικής προσφοράς του στην Επιστήμη.

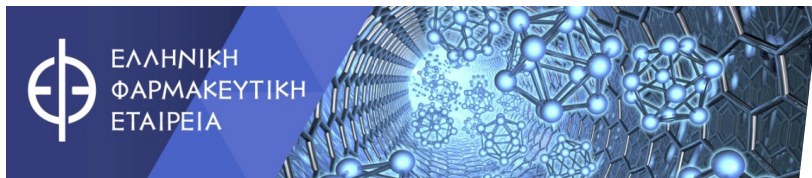


Στην παραπάνω φωτογραφία η Καθηγήτρια Ε. Σκαλτσά (αριστερά) και ο Καθηγητής Κ. Δεμέτζος (δεξιά) πλαισιώνουν τον τιμώμενο Καθηγητή Ι. Ιωαννίδη (κέντρο) κατά την απονομή του βραβείου

Παράλληλα με τη διημερίδα έλαβε χώρα μια έκθεση επιστημονικών εκδόσεων η οποία έλαβε τη μορφή μιας γιορτής επιστημονικού βιβλίου, όπου οι καθιερωμένοι στο χώρο, επιστημονικοί εκδότες είχαν τη δυνατότητα να εκθέσουν τις εκδόσεις τους, αλλά και οι ενδιαφερόμενοι να αγοράσουν τα επιστημονικά εγχειρίδια σε, ειδική για την εκδήλωση, εκπωτική τιμή.

Στο πλαίσιο της διημερίδας οργανώθηκαν επίσης και εργαστήρια (workshop) με δωρεάν συμμετοχή για νέους επιστήμονες με θέματα που αφορούν στη μεθοδολογία συγγραφής επιστημονικών άρθρων, την αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και τη χρήση ελεύθερων λογισμικών βιβλιογραφίας. □

Υποτροφία ΕΦΕ 2016-2017



16.1.2017

Αθήνα – Κοπή Πρωτοχρονιάτικης Πίτας ΕΦΕ στο Collage

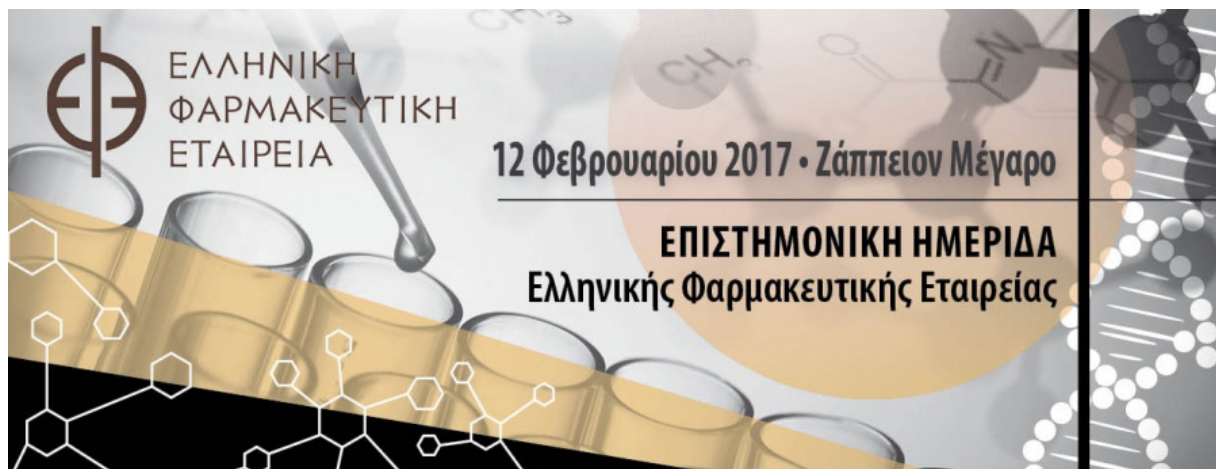


Η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία (ΕΦΕ) χορηγεί κάθε χρόνο (κατόπιν σχετικής προκήρυξης) μια υποτροφία σε φαρμακοποιό - μέλος της ΕΦΕ και υποψήφιο διδάκτορα στην εφαρμοσμένη Φαρμακευτική Τεχνολογία με τίτλο:

ΑΡΙΣΤΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ. ΥΠΟΤΡΟΦΙΑ ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ

Η τριμελής Επιτροπή Επιλογής Υποψηφίων Υποτρόφων Ε.Φ.Ε. (ΕΕΥΥ/ΕΦΕ) αποφάσισε ομόφωνα η υποτροφία, ύψους 1000 ευρώ, για το έτος 2016-2017 να δοθεί στην υποψήφια Διδάκτορα, Κωνσταντίνα Σουλελέ, η οποία πληροί τα κριτήρια επιλογής, που είναι η συμβατότητα του επιστημονικού αντικειμένου του υποψηφίου με το αντικείμενο της προκηρυχθείσας υποτροφίας, η ποιότητα και η συνολική ποσότητα του επιστημονικού έργου του.

Επιστημονική Ημερίδα της ΕΦΕ στο ΔΥΟForum



Η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία (ΕΦΕ) διοργανώνει Επιστημονική Ημερίδα στις 12 Φεβρουαρίου 2017 στην Αθήνα. Κατά τη διάρκεια της εκδήλωσης συζητήθηκαν καίρια θέματα, όπως η συμβολή της ανάλυσης Μεγα-δεδομένων (Big Data Analytics) στην βελτίωση των υπηρεσιών υγείας, τα Γαληνικά σκευάσματα, η ισχύουσα ευρωπαϊκή νομοθεσία και η δυνατότητα ανάπτυξης εξατομικευμένου φαρμάκου και δερμοκαλλυντικού στο σύγχρονο εργαστήριο του φαρμακείου, τα εμβόλια, οι ωφέλειες και οι κίνδυνοι, αλλά και η δαιμονοποίησή τους από νέους πληθυσμούς με έλλειψη μνήμης επιδημιών, τα ΜΗΣΥΦΑ ως φάρμακα ή καταναλωτικά προϊόντα.

Το πλήρες πρόγραμμα της εκδήλωσης είναι διαθέσιμο στη διεύθυνση
http://www.epe.org.gr/images/EFE_4.pdf



1ο Επιστημονικό συνέδριο Φαρμακευτικής φροντίδας από την ΕΦΕ, Αθήνα, 18 και 19 Φεβρουαρίου 2017

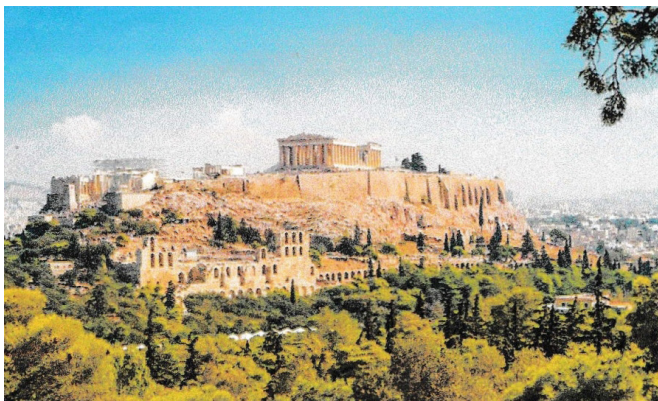


Η Ελληνική Φαρμακευτική Εταιρεία διοργάνωσε το 1ο Επιστημονικό συνέδριο Φαρμακευτικής φροντίδας από την ΕΦΕ, στα πλαίσια της 8ης Διημερίδας + Έκθεσης ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΥΓΕΙΑΣ που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, 18 και 19 Φεβρουαρίου 2017,

Το συνέδριο με 22 ομιλίες συγκέντρωσε μεγάλο ενδιαφέρον και είχε ιδιαίτερη επιτυχία. Το πλήρες πρόγραμμα και οι περιλήψεις των ομιλιών είναι διαθέσιμες στη διεύθυνση http://www.pharmamanage.gr/images/pdfs/analitiko_13.2.pdf

Οι ανωτέρω ανακοινώσεις είναι ανηρτημένες και στο Facebook της ΕΦΕ: <https://www.facebook.com/%CE%95%CE%BB%CE%BB%CE%B7%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%A6%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%95%CF%84%CE%B1%CE%B9%CF%81%CE%B5%CE%AF%CE%B1-820849618012599/> υπο την επιμέλεια της Δημοσιογράφου και Βιολόγου κ. Βάσως Μιχοπούλου.

Διεθνές Συνέδριο: Progress in Liposomal Drug and Vaccine Delivery



16.9.2017 έως 18.9.2017
Αθήνα – Royal Olympic Hotel

Για πρώτη φορά θα διεξαχθεί στην Ελλάδα το διεθνές συνέδριο ILS Liposome Advances and Liposome Research Days Combined Conference που φέρει τον τίτλο: PROGRESS IN LIPOSOMAL DRUG AND VACCINE DELIVERY. Το συνέδριο πραγματοποιείται κάθε δύο χρόνια από τη Διεθνή Εταιρεία Λιποσωμάτων – International Liposome Society (ILS) στο UCL School of Pharmacy του Λονδίνου και φέτος, ο Επίτιμος Καθηγητής Γρηγόρης Γρηγοριάδης επέλεξε να διεξαχθεί στην Αθήνα.

Κορυφαίοι ομιλητές από όλο τον κόσμο θα αναπτύξουν θέματα όπως:

- Liposome technology and interaction of liposomes with the body
- Targeted and long-circulating liposomes
- Liposome-based conventional and genetic vaccines
- Liposomes in cancer, antimicrobial and nucleic acid therapeutics
- Regulatory, industrial and intellectual property aspects



Το πρόγραμμα βρίσκεται αναλυτικά στην ιστοσελίδα: <http://www.liposomesociety.com/home/complete-conference-programme/>.

22nd European Symposium on Quantitative Structure- Activity Relationship

16.9.2018 έως 20.9.2018
Θεσσαλονίκη – Grand Hotel Palace



Σε συνδιοργάνωση με την Τουρκία η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας διοργανώνει το 22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (22nd EuroQSAR) στη Θεσσαλονίκη 16-20 Σεπτεμβρίου 2018. Είναι η δεύτερη φορά που το διεθνές αυτό συνέδριο διοργανώνεται στην Ελλάδα. Το 2010 η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας είχε πραγματοποιήσει το αντίστοιχο 18th EuroQSAR συνέδριο στη Ρόδο με εξαιρετική επιτυχία.

Η ιστοσελίδα του συμποσίου είναι: <http://euroqsar2018.org/>.

Ακολουθεί η πρώτη ανακοίνωση και η πρόσκληση του συμποσίου

22nd European Symposium on Quantitative Structure- Activity Relationship

Σε συνδιοργάνωση με την Τουρκία η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας διοργανώνει το 22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (22nd EuroQSAR) στη Θεσσαλονίκη 16-20 Σεπτεμβρίου 2018. Είναι η δεύτερη φορά που το διεθνές αυτό συνέδριο διοργανώνεται στην Ελλάδα. Το 2010 η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας είχε πραγματοποιήσει το αντίστοιχο 18th EuroQSAR συνέδριο στη Ρόδο με εξαιρετική επιτυχία.

Η ιστοσελίδα του συμποσίου είναι <http://euroqsar2018.org/>

Ακολουθεί η πρώτη ανακοίνωση και η πρόσκληση του συμποσίου

22nd EuroQSAR

22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery

Grand Hotel Palace

Thessaloniki, Greece - September 16-20, 2018

The European Quantitative Structure-Activity Relationships (EuroQSAR) Symposia are major scientific events that have been organized in different cities of Europe since 1973. They have the fascinating scope to promote and disseminate advances in rational approaches in drug design and discovery and ensure a worldwide attendance of prominent scientists from both academia and industry.

The 22nd EuroQSAR 2018 symposium, entitled "Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery", will take place September 16-20, 2018 in Thessaloniki, Greece. It is a Turkish-Greek co-organization and an EFMC sponsored event.

The symposium will focus on:

- ADME Prediction and Computational Toxicology for Safer and Efficacious Drugs,
- Big Data Analysis, Cloud Resources and Precision Medicine,
- Binding Kinetics in Drug Discovery,
- Biotechnology Targeted Drug Discovery,

- Cheminformatics / Pharmacoinformatics in the Era of Biological Complexity,
- Computational Biology and Quantum Enzymology,
- Computational Methods for Nanotechnology in Drug Discovery,
- Epigenetic Drug Targets,
- Homology Modelling for Drug Discovery,
- Ligand-Based and Structure-Based Approaches to Drug Design,
- Modelling of Natural Drugs
- Molecular Dynamic Simulations and Related



Methods,

- Multi-Targeting Drug Design,
- New avenues in QSAR Methodology and Applications,
- Protein Target Dynamics for Drug Discovery,
- Targeting Protein-Protein Interactions,

The scientific program of the Symposium will include plenary lectures, keynote lectures, oral communications, companies' workshops, poster presentations and a commercial exhibition.

The symposium will take place in Thessaloniki, a cozy and cosmopolitan European city, which inte-

grates the ancient Greek, Byzantine, Ottoman and Jewish culture, art, history, and cuisine. In the cross-road of Balkans and Middle east, it is situated at the Aegean sea, close to beautiful beaches and Mount Olympus, while it has easy access from most European cities. It is the area where Aristotle elaborated his philosophy and Alexander the Great started the era which changed ancient world and history.

The venue will be one of the well-known 5 stars hotels, Grand Hotel Palace, which is constructed and furnished resembling a royal palace.

We look forward to your active participation!

Symposium Chair

Prof. Ismail Yalcin

Symposium Co-Chairs

Prof. Anna Tsantili and Prof. Esin Aki-Yalcin

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

1 - 3 JUNE 2017

THESSALONIKI, GREECE

17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry (HSMC-17)

www.hsmc.gr

11 - 14 JUNE 2017

COPENHAGEN, DENMARK

1st RSC Anglo-Nordic Medicinal Chemistry Symposium

<http://www.rsc.org/events/detail/23370/1st-rsc-anglo-nordic-medicinal-chemistry-symposium>

25 - 28 JUNE 2017

DUBROVNIK, CROATIA

Joint Meeting on Medicinal Chemistry

<http://www.jmmc2017.hr/>

27 - 31 AUGUST 2017

VIENNA, AUSTRIA

EFMC-ASMC'17 - International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry

http://www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238916357

31 AUGUST - 1 SEPTEMBER 2017

VIENNA, AUSTRIA

EFMC-YMCS 2017 - 4th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium

[EFMC-YMCS website](#)

5 - 8 SEPTEMBER 2017

BRATISLAVA, SLOVAKIA

46th EuroCongress on Drug Synthesis and Analysis

<https://sites.google.com/site/cfph2017>

16-18 SEPTEMBER 2017

ATHENS, GREECE

Progress in Liposomal Drug and Vaccine Delivery

<http://www.liposomesociety.com/home/conference/>

17-21 SEPTEMBER 2017

HERAKLION, GREECE

10th International Conference on Instrumental Methods of Analysis, Modern Trends and Applications, IMA-2017

<http://www.ima2017.gr/>

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

20-23 SEPTEMBER 2017

RIMINI, ITALY

17th International Conference on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA2017)

<http://www.rdpa2017.com/index.html>

27-28 NOVEMBER 2017

IN BERLIN, GERMANY

2nd World Congress on Clinical Trials in Diabetes (WCTD2017)

<http://www.wctd2017.com/default.aspx>

2-6 SEPTEMBER 2018

LJUBLJANA, SLOVENIA

XXV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMIC 2018)

http://www.efmc.info/infos.php?langue=english&cle_menus=1201086269&cle_data=1453388474&cle_summary=1113380777&L_month=09&L_year=2018

16-20 SEPTEMBER 2018

THESSALONIKI, GREECE

22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

<http://euroqsar2018.org/>

20-21 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2018 ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ

9η Δημερίδα + Έκθεση ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ και ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΥΓΕΙΑΣ
-2ο Επιστημονικό Συνέδριο Φαρμακευτικής Φροντίδας

<http://www.pharmamanage.gr>

17-18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

ΖΑΠΠΕΙΟ ΜΕΓΑΡΟΝ, ΑΘΗΝΑ

DYO Forum 2018

<http://dyoforum.gr/>

24-26 MAY, 2018

TITANIA HOTEL, ATHENS, GREECE

EUFEPS Annual Meeting 2018

<http://www.eufepsannualmeeting2018.org/>

ΖΑΠΕΙΟΝ

17-18

ΜΑΡΤΙΟΥ 2018

ΖΑΠΕΙΟΝ ΜΕΓΑΡΟ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΥΓΕΙΑ | ΟΜΟΡΦΙΑ

ΛΩ FORUM 2018

*Ανοίγουμε την Υγεία
στην Κοινωνία!*

Το μεγαλύτερο **Διαδραστικό, Επιστημονικό και Εκθεσιακό Forum** της χρονιάς για την **διατροφή, υγεία και ομορφιά**



Γεράσιμος Κουλουμπής, Εμπορικός Διευθυντής ZITA GROUP

Τηλ.: +30 211 1001 780, Φαξ: +30 210 6642116, e-mail: g.kouloumpis@zita-management.com



ISSN 1105-4999

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ PHARMAKEFTIKI

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

ΤΟΜΟΣ 29 | ΤΕΥΧΟΣ II
VOLUME | ISSUE

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2017
APRIL - JUNE

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΜΕ ΘΕΜΑΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΟΣ 28, ΤΕΥΧΟΣ IV,
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

A. Τσαντίλη

Ομοτ. 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

B. Δημόπουλος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

N. Κόλμαν

Galenica SA

X. Κοντογιώργης

PhD, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Κουρουνάκης

Ομοτ. Καθηγητής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Π. Μαχαίρας

Ομοτ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σ. Νικολαρόπουλος

Αναπλ. Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Γ. Πάιρας

Αναπλ. 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

Τα άρθρα που δημοσιεύονται
στην «Φαρμακευτική» καταχωρούνται
στα Chemical Abstracts, EMBASE,
SCOPUS και EBSCO

PHARMAKEFTIKI

A QUARTERLY EDITION
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES' TOPICS
VOLUME 28, ISSUE IV,
OCTOBER - DECEMBER 2016

EDITOR

A. Tsantili

Emeritus 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

Emeritus Professor, University of Athens

S. Nikolaropoulos

Associate Professor, University of Patras

G. Pairas

Associate 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, SCOPUS and EBSCO

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ / CONTENTS

Pharmaceutical care: The driving force for patient-centered healthcare system

Angeliki Siamidi, Nikolaos Naziris, Natassa Pippa, Costas Demetzos _____ 34 - 41

Καρποί Ιπποφαούς (*Fructus Hippophaë recens*):
Επισκόπηση ιστορικών και νεώτερων θεραπευτικών
εφαρμογών

*Χρήστος Γ. Γάνος, Κωνσταντία Γκραίκου, Γεώργιος Α.
Καρίκας, Ιωάννα Χήνου* _____ 42 - 61

Διεθνή συνέδρια στην Ελλάδα _____ 62 - 67

Εκδηλώσεις _____ 68 - 69

Φαρμακευτική φροντίδα: Η κινητήρια δύναμη για ένα
σύστημα υγείας με επίκεντρο τον ασθενή

*Αγγελική Σιαμίδη, Νικόλαος Ναζίρης, Νατάσσα Πίππα,
Κώστας Δεμέτζος* _____ 34 - 41

Hippophae rhamnoides L. seeds: Traditional and current
therapeutic applications

*Christos G. Ganos, Konstantia Graikou,
George A. Karikas, Ioanna Chinou* _____ 42 - 61

International conferences in Greece _____ 62 - 67

Meetings _____ 68 - 69

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1ο χλμ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
19002, Παιανία, Ελλάδα
Τηλ.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com

ZITA MEDICAL MANAGEMENT
1st klm Peanias - Markopoulou
19002, Peania, Greece
Tel.: + 30 211 100 1772
E-mail: t.tassou@zita-management.com

Pharmaceutical care: The driving force for patient-centered healthcare system

Angeliki Siamidi, Nikolaos Naziris, Natassa Pippa, Costas Demetzos*

Section of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Panepistimioupolis Zografou, Athens 15771, Greece

Abstract

Pharmaceutical care is a recently adopted philosophy, which attempts to integrate the concept of patient-oriented Therapeutics. However, aside from the patient, this approach contributes to multiple society levels, including the economy, public health and as a result, evolution and prosperity. Pharmaceutical care begins at the pharmacist-patient level, but extends across the whole healthcare system, involving of course clinicians, nurses etc. It is most typically oriented around the prescription of a medicinal product, where the most important concern is to avoid all the possible side effects, especially the adverse ones and focus on the efficacy of the formulation, in or-

der to achieve maximum effectiveness and rapid treatment. In this bi-directional relationship, the pharmacist designs and develops the care plan, based on scientific knowledge and is responsible for earning the patient's trust, but at the same time, the patient takes up an active role, by complying with the therapy scheme and providing detailed feedback on the various therapy effects. The degree of communication and synchronized cooperativity between the two units will determine if this effort will end up to a mutually beneficial result, so the community has to provide for that, by adopting and promoting specific and carefully designed educational approaches.

KEY WORDS: Pharmaceutical care, health scientist, patient, therapy, healthcare system

Introduction

"Pharmaceutical care is the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient's quality of life", such as curing a disease; elimination or reduction of a patient's symptomatology; arresting or slowing of a disease process; or preventing a

disease or symptomatology. It includes the process through which a pharmacist cooperates with a patient and other health professionals in designing, developing and monitoring a therapeutic plan that will produce specific and beneficial therapeutic outcomes for the patient. This in turn involves three major functions: identifying potential and actual drug-related problems; resolving actual

***Συγγραφέας για αλληλογραφία:** Prof. Costas Demetzos, Section of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Panepistimioupolis Zografou, Athens 15771, Greece, Tel.: +30 2107274596; fax: +30 2107274027; E-mail address: demetzos@pharm.uoa.gr

drug-related problems; and preventing drug-related problems¹.

Pharmaceutical care is considered an integral and inseparable element of health care and should be combined with other elements, to produce an integrated therapeutic approach. Nonetheless, it should always aim to directly benefit the patient, as the pharmacist is, above all, obliged to provide quality care to the patient. The fundamental relationship in pharmaceutical care is a mutually beneficial exchange, in which the patient grants authority to the provider and the provider accepts the responsibility to offer competence and commitment to the patient. The fundamental goals, processes, and relationships of pharmaceutical care exist regardless of practice setting.

According to World Health Organization (WHO): *“Pharmaceutical care is a philosophy of practice in which the patient is the primary beneficiary of the pharmacist’s actions. Pharmaceutical care focuses the attitudes, behaviours, commitments, concerns, ethics, functions, knowledge, responsibilities and skills of the pharmacist on the provision of drug therapy with the goal of achieving definite therapeutic outcomes toward patient health and quality of life. Although this definition focuses on drug therapy in the individual patient, the Group chose to expand the beneficiary of pharmaceutical care to the public as a whole and also to recognize the pharmacist as a health care provider who can actively participate in illness prevention and health promotion along with other members of the health care team. Thus, in this report, pharmacists’ functions are divided into those related to individual patients and those related to the community. The Group considered pharmaceutical care to be an overarching practice philosophy to which all pharmacists should aspire. Bearing in mind the particular stages of development of healthcare delivery and pharmaceutical services in particular countries, pharmacists will need to use their professional discretion in setting priorities for the achievement of these objectives.”*².

Additionally, according to American Pharmacists Association (APhA): “Pharmaceutical Care is a patient-centered, outcomes oriented pharmacy

practice that requires the pharmacist to work in concert with the patient and the patient’s other healthcare providers to promote health, to prevent disease, and to assess, monitor, initiate, and modify medication use to assure that drug therapy regimens are safe and effective. The goal of Pharmaceutical Care is to optimize the patient’s health-related quality of life, and achieve positive clinical outcomes, within realistic economic expenditures.”³.

Pharmaceutical care in community pharmacies

Community pharmacies are easily accessible and convenient for most people to visit and there is no need for an appointment to be arranged. Community pharmacists are the first stop for help, regarding common ailments, but also a trusted source of advice for more complicated matters, as they have the expertise to advise on the choice of medication, its safety and efficacy. They should always assume that patients require pharmaceutical care, however, due to limited resources, inappropriate time management and lack of communication between health care professionals, this is not always possible^{4,5,6}.

In the context of primary healthcare, the community pharmacist is expected to provide pharmaceutical care, by developing, utilizing and monitoring science-based therapeutic plans, in cooperation with the rest of healthcare professionals, which can ultimately be combined with the other types of care e.g. medical and nursing, leading to an integrated therapeutic approach. In practice, it has not been long since the first large-scale study exhibited the beneficial role of pharmaceutical care provision for elderly patients, primarily through social and psychosocial effects, rather than biomedical mechanisms⁷. Moreover, the community setting can largely benefit specific patient groups, like hypertensive people, since the pharmacist’s dispensing role is gradually replaced by automated systems and other personnel and he is now closer to clinical service, embracing his scientific property to promote treatment com-

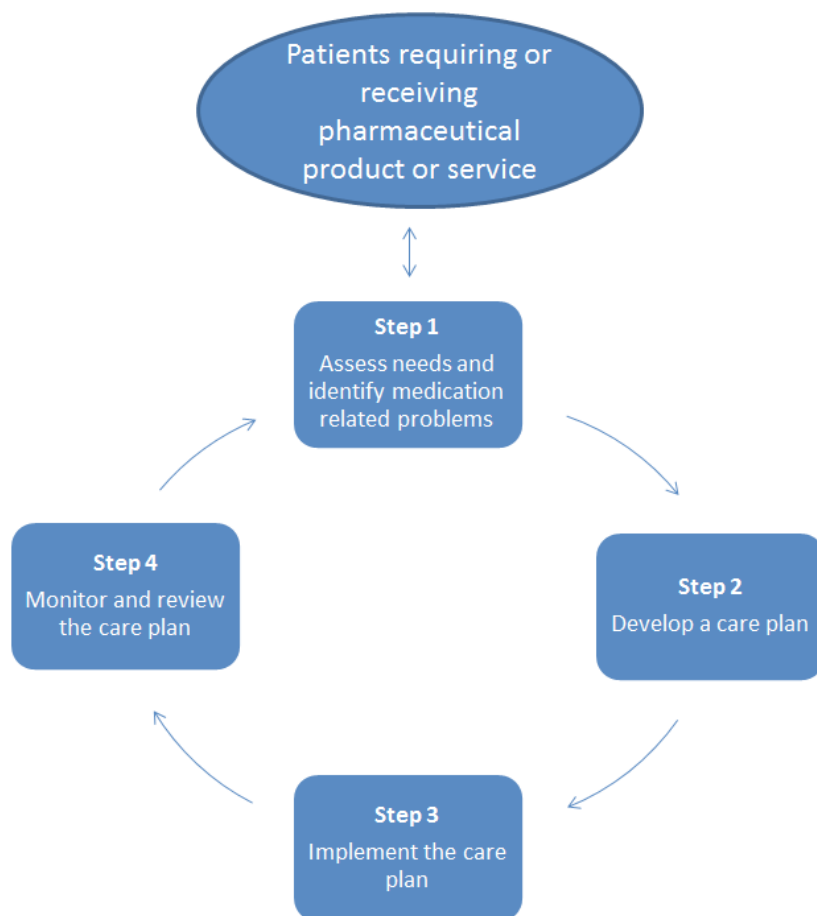


Figure 1: Pharmaceutical care cycle in community pharmacies

pliance and adjustment to lifestyle modifications⁹.

Function of community pharmacist to perform during pharmaceutical care

According to Wiedenmayer, et al. (2006), the approach to pharmaceutical care delivery in community pharmacies is a four step process (**Figure 1**). At the point where the patient is receiving or requiring a pharmaceutical product or service, it is the pharmacist's responsibility to assess the patient's need and to identify possible medication problems; therefore, the first step consists of collecting any relevant information from the patient and identification of any possible problems. The two following steps (**Steps 2 and 3**) include the development of a care plan and

its implementation, with patient agreement, wherever it is possible, always in cooperation with other health care practitioners. Last but not most important, the final step, consists of the care plan monitoring and reviewing: the outcomes are evaluated in relation to the therapeutic objectives, in order to determine whether the drug related problems have been resolved. If the outcome goals through this therapeutic plan have not been met, the whole cycle starts over by following the first step¹⁰.

Apart from the plan, the pharmacist may and should also utilize useful tools, such as patient satisfaction instruments/questionnaires, so as to allow the patients to evaluate the provided pharmaceutical care services and to assess their requests and needs, based on which the whole care process is going to be updated¹¹.

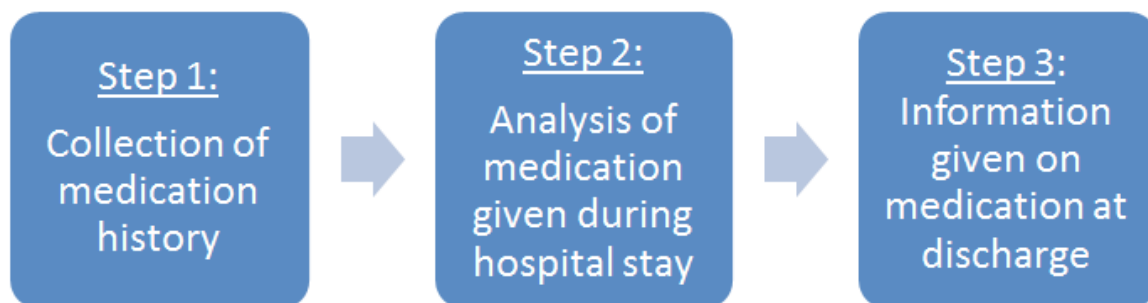


Figure 2: Pharmaceutical care process in hospital settings

Pharmaceutical care in hospital settings

As stated by Helper (2004), “clinical pharmacy was one of the most important developments in pharmaceutical practice and education of the 20th century. [...] It promised to make pharmaceutical education patient centered and whole again, and to improve the quality of drug therapy for millions of people”⁴. Clinical pharmacists have to be patient-centered pharmaceutically educated to gain the skills needed to improve the outcomes of the drug therapy, but also responsible for those results^{4,13}. Unfortunately, patient-centered clinical pharmacy services are still poorly developed in most of Europe, despite their demonstrated advantages⁷. Most hospital pharmacists focus on managerial issues and to prevent medication errors, instead of pharmaceutical care provision. Apart from general disease and medicine-oriented counseling, detection and dealing with drug related problems, the main focus of pharmaceutical care in the hospital setting should be on seamless care issues: patient transfer to and from the hospital, clinic or nursing home, as it still proves to constitute an important communication barrier, when patients are being transferred from one setting to the other, resulting in many drug-related problems⁷.

Function of clinical pharmacist to perform during pharmaceutical care

As previously stated by Ahmed, et al. (2010), the practice of clinical pharmacy embraces the philosophy of pharmaceutical care; it blends a caring orientation with specialized therapeutic knowledge, experience, and judgment, for the purpose of ensuring optimal pa-

tient outcomes¹⁴. The pharmaceutical care practice, as applied by clinical pharmacists, is a three step process (**Figure 2**). During patient admission to the hospital, the first step is to collect medication history from the patient or the caregiver, in order to construct a chart with the pharmaceutical data. The second step consists of the systematic analysis of medicines prescribed during hospital stay (indication, dose, choice of drug, duration, cost, drug-drug interaction, allergies, contra-indications, adverse drug reactions, route of administration, etc.). If a drug related problem arises, then the clinical pharmacist should intervene to optimize prescribing by discussing the problem with the prescriber and proposing a solution. This step also includes explaining medication related concerns to the patient and/or caregiver and ensuring follow-up. The last but probably the most important step in pharmaceutical care process in hospitals is the information given on medication treatment at discharge. The clinical pharmacist, with the aid of the other health care providers, should counsel and educate the patient and/or caregiver and contribute to the discharge letter. The pharmacist must assure that the patient has all supplies, information and knowledge necessary to carry out the drug therapy plan. This step, as part of a comprehensive pharmaceutical care plan, is crucial, as suitable counseling can decrease unplanned visits to the doctor and readmissions to the hospital¹⁴.

Pharmaceutical care issues to be addressed by pharmacists

Pharmacists individually and as a profession have important roles to play in positively influencing

Πίνακας 1. The roles of pharmacists for the development of pharmaceutical careⁱ

Participation in the formulation of drug policy including drug regulation
Development of guidelines and criteria for formularies
Collaboration with other health care professionals to develop treatment guidelines
Design and monitor procurement and drug distribution systems, including storage and disposal (e.g. country wide, local, institutional)
Formulate and manufacture quality medications within pharmacy practice
Serve as a source of objective drug information: establish poison and drug information systems, e.g. poison and drug information centres
Initiate and undertake research in e.g. pharmacotherapeutics including clinical trials; pharmacoepidemiology; pharmacy practice; health economics; and evaluate and document the results of such research in order to improve all aspects of pharmaceutical care.
Educate all health professionals who participate in pharmaceutical care
Develop, evaluate and document pharmaceutical care practices
Participate in health screening (e.g. diabetes, cholesterol)
Participate in health promotion and education (e.g. the proper use of medication; smoking cessation; immunization; prevention of drug abuse; hygiene; family planning; AIDS prevention)
Develop professional standards and audit procedures
Establish and maintain an appropriately qualified pharmacy workforce

ⁱAdapted from WHO

drug policy, drug use and outcomes as well as other aspects of health care. The roles of pharmacist for the development of pharmaceutical care are summarized in **Table 1**. Pharmaceutical care can be limited by many factors like poor education on related aspects in pharmacy schools, lack of communication between health care professionals, inappropriate time management and lack of resources^{5,6,7}. Topics like ethics, clinical and social pharmacy, communication, organization aspects and health promotion are not currently in the universities' main curriculum and this may lead to difficulties when change is needed in the pharmacists' way of practice towards pharmaceutical care in their future career⁶. Pharmacists' main preoccupation is drug dispensing and distribution, a fact that makes patient-care activities a secondary focus, performed only when extra time or staff is available¹². Another main problem from a pharmaceutical care perspective seems to be the lack of cooperation between pharmacists, medical doctors and nurses during their education, which leads to different professional cultures

that inhibit collaboration during later professional practice. To be accepted and implemented, pharmaceutical care must first overcome these problems through a united effort, derived from pharmacy organizations, universities and individual pharmacists. Only then, the need for pharmaceutical care can be translated into demands for it by patients, insurance companies, health maintenance organizations, and the government to resolve probable financial issues¹³.

Pharmaceutical care outcomes

As reviewed by Berenguer, et al. (2004), a large amount of data has been published in scientific journals, establishing the clinical, economic and humanistic viability of pharmaceutical care. The positive outcomes obtained from different programs of pharmaceutical care state that a beneficial change in patients' health related quality of life is obtained by optimizing medication therapy. Pharmaceutical care also contributes in patients' compliance to

pharmacotherapy, by assessing the initial problem, providing counseling and recommending adherence strategies. The economic impact of pharmaceutical care in the health system has also been proven by an important amount of research work that link cost savings with pharmacists' interventions. Lastly, through pharmaceutical care and health related interventions, pharmacists become more responsible to their professional role¹⁵.

Educating and engaging patients in pharmaceutical care

Pharmaceutical care should be patient-centered and therefore, patients themselves should be involved in this process. It is the responsibility of the healthcare provider to understand the patients' perspectives, as well to engage and educate patients, regarding their disease and therapy. Health care practitioners and especially pharmacists play an important role in this scheme, as they need to adapt their pharmaceutical knowledge and communication skills to patients' beliefs, values, preferences, concerns and economic situation to try solving medicine-related problems¹⁰. Pharmacists need to spot patients' characteristics, such as illiteracy, poor eyesight or cultural attitudes (e.g. choice of traditional, alternative or modern medicines) and try to help as much as possible, since a good patient-practitioner relationship is crucial to concordance.

In most occasions, patients play an important role in their own healthcare, by diagnosing and treating minor conditions, by preventing occurrence or recurrence of diseases etc. and therefore, it is crucial that they are engaged in their pharmaceutical care¹⁶. With the aid of other health care practitioners, pharmacists should encourage patients to be courteous with their treatment, report any problems experienced with their medicine and participate in decision-making on matters affecting their health and their medicine. At the end, the selected pharmaceutical treatment should be agreed with the patient, so that compliance is achieved¹⁰. Pharmaceutical care involves promotion of participation, which might be the best way for patients to embrace a healthier way of life.

It is well known that adherence may be linked to the practitioner and his/her relationship with the patient, the health condition, the prescription, or the health system¹⁰. Pharmacists' role is not limited in establishing a good relationship with patients but it is critical that the patient leaves the health care premises, whether this is a hospital, a clinic or a pharmacy, educated, empowered and with a sense of ownership of their healthcare. Pharmacists should not only consider this education as effective by the relevance of knowledge patients have acquired, but whether and how this knowledge is maintained over time¹⁷. With all new mobile health technologies (personal health applications, cloud based data housing and big data), there are endless possibilities and potential benefits for pharmacists to use and for patients to take advantage of, in order to meet health and behavioral targets¹⁸. Painful conditions or with a severe prognosis have better adherence rates than asymptomatic, or than conditions that occur at long intervals¹⁰. Also, prescriptions for many medications or for more than two doses per day tend to alter adherence, as do adverse effects and therefore, should be avoided¹⁰. The key to sustainability will be to recommend the right tool, at the right time, for the right reason^{19,20}.

Conclusion

Since the first definition of pharmaceutical care by Hepler and Strand in 1990, the stated terms, various elements and divergent interpretations on how these define the professional pharmacist's role and mission inside the complex healthcare system are still controversial and new questions emerge. For example, is pharmaceutical care a pharmacist-only activity and if yes, then shouldn't we call it "pharmacist care"? Furthermore, does it necessarily include the utilization of medicinal products, or can it also be built on educational and health promotion activities²¹? Nevertheless, it is clear that pharmaceutical care is an essential feature of Therapeutics for the accomplishment of effective treatment, where pharmacists are invited to demonstrate their scientific role, with the aim of delivering effective treatment. Whether in a hospital or a community

pharmacy, the pharmacist's role in the healthcare system is vital and attains its scientific and social character, among others, through the practice of pharmaceutical care. Working collaboratively, pa-

tients, pharmacists and the rest of health scientists can provide an advanced level of pharmaceutical care that results in successful medication management. □

Φαρμακευτική φροντίδα: Η κινητήρια δύναμη για ένα σύστημα υγείας με επίκεντρο τον ασθενή

**Αγγελική Σιαμίδα, Νικόλαος Ναζίρης,
Νατάσσα Πίππα, Κώστας Δεμέτζος***

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

Η φαρμακευτική φροντίδα είναι μια φιλοσοφία που υιοθετήθηκε πρόσφατα, η οποία επιχειρεί να ενσωματώσει τον ασθενή στο επίκεντρο της θεραπευτικής. Ωστόσο, εκτός από τον ασθενή, η προσέγγιση αυτή συμβάλλει σε πολλαπλά επίπεδα της κοινωνίας, συμπεριλαμβανομένης της οικονομίας, της δημόσιας υγείας και ως εκ τούτου της εξέλιξης και της ευημερίας της καθημερινότητάς μας. Η Φαρμακευτική Περίθαλψη αρχίζει στο επίπεδο του φαρμακοποιού-ασθενή, αλλά εκτείνεται σε ολόκληρο το σύστημα υγείας, με τη συμμετοχή των κλινικών ιατρών φυσικά, των νοσηλευτών κλπ. Είναι συνήθως πιο προσανατολισμένη γύρω από τη συνταγογράφηση

του φαρμάκου, όπου το πιο σημαντικό μέλημα είναι να αποφευχθούν όλες οι πιθανές παρενέργειες (ιατρογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες), και επικεντρώνεται στην αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος, προκειμένου να επιτευχθεί μέγιστη αποτελεσματικότητα και ταχεία θεραπεία. Σε αυτή την αμφίδρομη σχέση, ο φαρμακοποιός σχεδιάζει και αναπτύσσει το σχέδιο περίθαλψης, με βάση τις επιστημονικές γνώσεις και είναι υπεύθυνος για την απόκτηση της εμπιστοσύνης του ασθενούς, αλλά συγχρόνως ο ασθενής αναλαμβάνει ενεργό ρόλο, συμμορφούμενος με το θεραπευτικό σχήμα και παρέχοντας λεπτομερή ανατροφοδότηση για τα διάφορα θεραπευτικά αποτελέσματα. Ο βαθμός επικοινωνίας και η συγχρονισμένη επικοινωνία μεταξύ των δύο μονάδων (φαρμακοποιού-ασθενούς) θα καθορίσουν εάν αυτή η προσπάθεια θα καταλήξει σε ένα αμοιβαίο επωφελές αποτέλεσμα, οπότε η κοινότητα του φαρμακοποιού πρέπει να το εξασφαλίσει, υιοθετώντας και προωθώντας συγκεκριμένες και προσεκτικά σχεδιασμένες εκπαιδευτικές προσεγγίσεις.

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

References

1. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47, 533-43, 1990.
2. World Health Organization (WHO) (2017) Pharmaceutical care. <http://apps.who.int/medicine-docs/en/d/jh2995e/2.2.html>.
3. American Pharmacists Association (APhA) (1995) Principles of Practice for Pharmaceutical Care. <https://www.pharmacist.com/principles-practice-pharmaceutical-care>.
4. Hepler C.D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmaco-therapy*. 24, 1491-8, 2004.
5. Chua S.S., Kok L.C., Yusof F.A., Tang G.H., Lee S.W., et al. Pharmaceutical care issues identified by pharmacists in patients with diabetes, hypertension or hyperlipidaemia in primary care settings. *BMC Health Serv. Res.* 12, 388, 2012.
6. van Mil J.W.F., Schulz M., Tromp Th.F.J. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharm. World Sci.* 26, 303-11, 2004.
7. van Mil J.W.F., Schulz M. A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. *Health Highlights*. 7, 155-68, 2006.
8. Bernsten C., Björkman I., Caramona M., Crealey G., Frøkjær B., et al.; Pharmaceutical care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Improving the Well-Being of Elderly Patients via Community Pharmacy-Based Provision of Pharmaceutical Care - A Multicentre Study in Seven European Countries. *Drugs Aging*. 18, 63-77, 2001.
9. Park J.J., Kelly P., Carter B.L., Burgess P.P. Comprehensive pharmaceutical care in the chain setting. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*. NS36, 443-51, 1996.
10. Wiedenmayer K., Summers R.S., Mackie C.A., Gous A.G.S., Everard M., et al. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. World Health Organization (WHO) and International Pharmaceutical Federation (FIP). WHO/PSM/ PAR/2006.5.
11. Larson L.N., Rovers J.P., MacKeigan L.D. Patient satisfaction with pharmaceutical care: update of a validated instrument. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*. 42, 44-50, 2002.
12. Al-Shaqha Mohamed Zairi W.M.S. Pharmaceutical care management: a modern approach to providing seamless and integrated health care. *Int. J. HealthCare Qual. Assur.* 14, 282-301, 2001.
13. Penna R.P. American Pharmaceutical care: pharmacy's mission for the 1990s. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47, 543-9, 1990.
14. Ahmed S.I., Hasan S.S., Hassali M.A. Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care: A Need to Homogenize the Concepts. *Am. J. Pharm. Educ.* 74, 7-8, 2010.
15. Berenguer B., La Casa C., de la Matta M.J., Martín-Calero M.J. Pharmaceutical Care: Past, Present and Future. *Cur. Pharm. Des.* 10, 3931-46, 2004.
16. Askham J., Coulter A., Parsons S. Where are the patients in decision-making about their own care? Health systems and policy analysis. WHO Policy Brief. 2008.
17. Polikandrioti M., Ntokou M. Needs of hospitalized patients. *Health Sci. J.* 5, 15-22, 2011.
18. Austin R.R., Hull S. The power of mobile health technologies and prescribing apps. *Comput. Inform. Nurs.* 32, 513-5, 2014.
19. Hull S. Using technology to engage patients. *Am. Nurse Today*. 9, 13-4, 2015a.
20. Hull S. Patient-generated health data: foundation for personalized collaborative care. *Comput. Inform. Nurs.* 33, 177-80, 2015b.
21. van Mil J.W.F., Fernandez-Llimos F. What is 'pharmaceutical care' in 2013?. *Pharm. Practice*. 11, 1-2, 2013.

Καρποί Ιπποφαούς (*Fructus Hippophaë recens*): Επισκόπηση ιστορικών και νεώτερων θεραπευτικών εφαρμογών

Χρήστος Γ. Γάνος¹, Κωνσταντία Γκραίκου¹, Γεώργιος Α. Καρίκας², Ιωάννα Χήνου^{1,*}

¹Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθηνών, Πανεπιστημιόπολη Ζωγράφου, 157 71 Αθήνα

²Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Εργαστηρίων, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ιδρυμα Αθήνας, Αθήνα 12243

Περίληψη

Η παρούσα ανασκόπηση διερευνά τις φαρμακευτικές και θεραπευτικές εφαρμογές του ιπποφαούς (*Hippophae rhamnoides* L.), τόσο σε οξείες όσο και σε χρόνιες διαταραχές της υγείας. Το φυτό έχει χρησιμοποιηθεί, εδώ και αιώνες, σε διάφορα μέρη του κόσμου για τις διατροφικές και φαρμακευτικές του ιδιότητες, αφού το ιπποφαές είναι πλούσιο σε διατροφικά και βιοδραστικά συστατικά. Ο χυμός των φρούτων του είναι πλούσιος σε απαραίτητα λιπαρά οξέα, φυτοστερόλη, φλαβονοειδή, βιταμίνες και ηλεκτρολύτες, ενώ οι σπόροι του είναι πηγή ω-3, ω-6 λιπαρών οξέων σε αναλογία 1:1. Τα φύλλα του περιέχουν επίσης πολλές διατροφικές και βιοδραστικές ουσίες, όπως καροτενοειδή, στερόλες, τριτερπένια κ.α. Τα παρασκευάσματα του ιπποφαούς έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη λαϊκή θεραπευτική για τη θεραπεία δυσπεψίας, καρδιαγγειακών προβλημάτων, τραυμάτων ήπατος, δερματοπαθειών και ελκών. Τα τελευταία χρόνια οι φαρμακευτικές και

φαρμακολογικές δράσεις του ιπποφαούς έχουν ερευνηθεί τόσο με τη χρήση *in vitro*/*in vivo* μοντέλων, όσο και σε περιορισμένες κλινικές μελέτες, που περιγράφονται, στον παρόν άρθρο. Ένας αριθμός φαρμακολογικών δράσεων του ιπποφαούς έχουν μέχρι σήμερα καταγραφεί, όπως: κυτταροπροστατευτική, αντι-στρες, ανοσοτροποποιητική, ηπατοπροστατευτική, ραδιοπροστατευτική, αντιαθηρωματική, κυτοτοξική, αντιμικροβιακή και ως αναγεννητικό μέσον ιστών. Λόγω των ανωτέρω βιολογικών του ιδιοτήτων, το φυτό έχει συμπεριληφθεί στην ανθρώπινη και ζωική διατροφή, έχοντας αυξήσει τη διατροφική αξία των τελευταίων. Κατά συνέπεια, είναι πρόδηλο, ότι οι βιολογικές δράσεις όπως και οι αλληλεπιδράσεις του ιπποφαούς με άλλες δρόγες και φάρμακα χρήζουν περαιτέρω συστηματικών μελετών, βασισμένων στις σύγχρονες μεθοδολογίες της φυτοθεραπευτικής, φαρμακολογίας ή/και διατροφολογίας.

KEY WORDS: *Hippophae rhamnoides*, ιπποφαές, καρποί, φύλλα, φυτοχημική μελέτη, *in vitro* και *in vivo* βιολογικές δράσεις, κλινικές μελέτες

*Συγγραφέας για αλληλογραφία: Ι. Χήνου (ichinou@pharm.uoa.gr)

1. Εισαγωγή

Στη παρούσα επισκόπηση επιχειρείται μια συγκριτική αξιολόγηση ανάμεσα στις παλαιότερες και τις τρέχουσες θεραπευτικές εφαρμογές του ιπποφαούς, με βάση τις πλέον πρόσφατες επιστημονικές μελέτες των πιστοποιημένων φαρμακολογικών του δράσεων.

Ιστορικά, το ιπποφαές, είναι ένα σημαντικό φυτό που έχει επανακάμψει τα τελευταία χρόνια και κερδίζει την παγκόσμια προσοχή, λόγω των φαρμακολογικών και διατροφικών δυνατοτήτων του^{1,2}.

Όλα τα μέρη του φυτού (κυρίως καρποί και φύλλα) θεωρούνται πλούσια πηγή μεγάλου αριθμού βιοδραστικών ουσιών, (βιταμίνες Α, C, E, K, ριβοφλαβίνη, φυλλικό οξύ, καροτενοειδή- β-καροτένιο, λυκοπένιο, φυτοστερόλες -εργοστερόλη, στιγμαστερόλη, αμυρίνες, οργανικά οξέα -μηλικό οξύ, οξαλικό οξύ, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φλαβονοειδή και απαραίτητα αμινοξέα³⁻⁶.

Όπως προαναφέρθηκε, την κύρια δρόγη (μέρος του φυτού με φαρμακολογική χρήση) αποτελούν οι νωποί καρποί και σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές και τα φύλλα του *Hippophaë rhamnoides* L. της βοτανικής οικογένειας των Ελαιαγνοειδών (Elaeagnaceae)^{3,7}.

Το **Ιπποφαές** (*Hippophaë* L.) είναι φυλλοβόλος θάμνος με τις κοινές ονομασίες στην αγγλική γλώσσα: sea buckthorn, seabuckthorn, sallow thorn, sandthorn or seaberry; γερμανική: Sanddorn; γαλλική: Griset; Ισπανική: Espino falso; και ιταλική: Olivella spinosa⁸.

1.1. Γεωγραφική εξάπλωση

Το κοινό είδος: *Ιπποφαές το ραμνοειδές* (*Hippophaë rhamnoides*) έχει ευρύ φάσμα εξάπλωσης από τις Ατλαντικές ακτές της Ευρώπης έως τη βορειοδυτική Κίνα, ενώ χαρακτηρίζεται από διαφορετικά υποείδη: (subsp. *carpatica* Rousi; subsp. *caucasica* Rousi; subsp. *fluviatilis* van Soest.; subsp. *mongolica* Rousi; subsp. *rhamnoides*; subsp. *sinensis* Rousi; subsp. *turkestanica* Rousi; subsp. *yunnanensis* Rousi). Αποτελεί ιθαγενές φυτό της Ευρώπης και των Βορείων χωρών της Ασίας, από όπου έχει εξαπλωθεί και καλλιεργηθεί στις πρόσφατα ανεξάρτητες χώρες



Εικόνα 1: Γεωγραφική κατανομή *Hippophaë rhamnoides*

(Πηγή: Silvester WB. (1977). «Dinitrogen fixation by plant associations excluding legumes.» in Hardy RFW, Gibson AH (ed.), *A Treatise on Dinitrogen Fixation. Section IV: Agronomy and Ecology. John Wiley and Sons, New York, p. 141-190*)

του Καυκάσου (πρώην ΕΣΣΔ), την Ομοσπονδιακή περιοχή των Ουραλίων, τη Νότια Σιβηρία και επίσης στις οροσειρές Αλτάια και Σαγιάν (Μογγολίας) της κεντρικής Ασίας, ενώ τα τελευταία χρόνια καλλιεργείται σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο^{3,9} της Ευρώπης και Ασίας όπως: Μογγολία, Ινδία, Νεπάλ, Πακιστάν, Ρωσία, Ουκρανία, Αγγλία, Γαλλία, Ολλανδία, Γερμανία, Πολωνία, Σκανδιναβικές χώρες και τη τελευταία δεκαετία και στην Ελλάδα³.

1.2. Βοτανική Περιγραφή

Το Ιπποφαές (*Hippophaë* L.) είναι φυλλοβόλος θάμνος ή μικρού ύψους δένδρο που φέρει άκανθες και φθάνει τα 1.5-5 m, με προβλεπόμενη διάρκεια ζωής 5-20 χρόνια. Έχει ριζικό σύστημα πλούσιο σε οζίδια αζώτου, στελέχη και κλαδιά, φαιοπράσινα, με καστανόμαυρο τραχύ φλοιό και ακανθώδη φαιά κλαδιά. Φύλλα, εναλλασσόμενα, σχεδόν άμισχα, χρώματος βαθυπράσινου στην επάνω επιφάνεια, αργυρο-φαιά στην κάτω επιφάνεια, με κύρια κεντρική νεύρωση εμφανή, μήκος 2-8 cm, πλάτος μέχρι 8 mm. Τα άνθη του είναι δίοικα (με ξεχωριστά αρσενικά και θηλυκά φυτά) τα αρσενικά έχουν δισέπαλο κάλυκα, φέρουν καστανά στίγματα στα ωοειδή σέπαλα και δεν έχουν στεφάνη, ενώ παράγουν γύρη προς γονιμοποίηση με τη βοήθεια του αέρα (ανεμόφιλο ή ανεμόγαμο φυτό). Τα θήλεα άνθη εί-

ναι σε ταξιανθίες από 2-5 άνθη στις μασχάλες των μικρών κλαδίσκων, φέρουν έναν ύπερο με σωληνοειδή κάλυκα που περιβάλλει σφικτά την ωοθήκη, όρθια, με εσωτερική κλίση. Τα άνθη καλύπτονται με καστανό τρίχωμα. Οι γονιμοποιημένοι (επικονιασμένοι) πράσινοι (άγουροι) καρποί εμφανίζονται πριν από τα φύλλα. Τα θηλυκά φυτά παράγουν πορτοκαλοκίτρινους σαρκώδεις καρπούς με διάμετρο 6-9 mm, μαλακούς, χυμώδεις και πλούσιους σε έλαια. Την δρόγη αποτελούν οι ώριμοι νωποί καρποί και σπανιότερα και τα φύλλα. Ο καρπός είναι ωοειδής ή υποσφαιρική δρύπη, με ή χωρίς μίσχο¹⁰. Περιέχει ένα έμβryo εγκιβωτισμένο σε σπέρμα, που περιβάλλεται από ένα λεπτό σάκκο σπόρων ή περικάρπιο, που στο σύνολό τους εσωκλείονται στο υπάνθιο (σαρκώδες μέρος του καρπού). Το σχήμα και το χρώμα των καρπών ποικίλλει ανάλογα με την ωρίμανση (όταν ωριμάσουν και παραμείνουν μέχρι τον χειμώνα παίρνουν χρώμα κίτρινο έως πορτοκαλί). Έχουν μήκος μεταξύ 3,5 και 11 mm και διάμετρο έως 9mm. Το χρώμα ποικίλλει από κίτρινο ή φωτεινό πορτοκαλί έως ερυθρωπό πορτοκαλί ή καστανοπορτοκαλί. Το ποσοστό των καρποτενοειδών είναι υψηλότερο στους ερυθροπορτοκαλί καρπούς. Οι καρποί είναι μαλακοί και εύκολα συνθλίβονται. Το σπέρμα είναι επίμηκες λείο, γυαλιστερό, με μήκος 3-7 mm, και διάμετρο 3-5 mm, με διαμήκη εριώδη γραμμική κάλυψη, και χρώμα που κυμαίνεται από ανοιχτό ή βαθύ καστανό έως σχεδόν μαύρο, με βαθυκαστανό έως μαύρο χρώμα (WHO 2000; Chevallier 2000). Το μέσο βάρος των 100 σπόρων είναι 1.6 - 2.1 g, ενώ των 100 καρπών είναι 57-96 g³.

1.3. Δρογοϊστορία

Αν και στη σύγχρονη Ελλάδα το ιπποφαές (αρχ. ιππόφαος, ιππόφωας, ιπποφανής) χρησιμοποιείται μόλις τα τελευταία χρόνια, στην αρχαιότητα η χρήση του ήταν γνωστή και πολύ διαδεδομένη. Σχετικές αναφορές υπάρχουν σε κείμενα του Θεόφραστου και του Διοσκουρίδη. Το όνομά του το οφείλει στα στρατεύματα του Μ. Αλεξάνδρου, που παρατήρησαν ότι τα άρρωστα και τραυματισμένα άλογα που έτρωγαν φύλλα και καρπούς του φυτού ανάρρωναν και δυνάμωναν γρηγορότερα, ενώ το τρίχωμά τους γινόταν πιο λαμπερό. Έτσι, το λατι-



Εικόνα 2: *Hippophae rhamnoides* L.

(Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Hippophae_rhamnoides)

νικό όνομα του γένους *Hippophae* προέρχεται από τις λέξεις **ίππος<ίππ(ο)-** (άλογο) + **-φαές, ουδ. του -φαής<φάος** (φως, λάμψη), σημαίνει δηλαδή φωτεινό, λαμπερό άλογο. Στην αρχαία Ελλάδα, τα φύλλα και κλαδιά του φυτού χρησιμοποιήθηκαν ως τροφή ζώων γιατί βοηθούσε στη καλύτερη θρέψη και σε αύξηση του σωματικού τους βάρους όπως και στη διατήρηση λαμπερού του τριχώματός τους, ειδικά στα άλογα. (Διοσκουρίδης “Περὶ ὕλης ἰατρικῆς” 1999)¹¹.

Σε άλλους πολιτισμούς, το ιπποφαές έχει χρησιμοποιηθεί στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική

από τη δυναστεία των Tang (618-907 μ.Χ.), ενώ η χρήση του έχει καταγραφεί περισσότερο από μία χιλιετία πριν. Παραδοσιακά το φυτό χρησιμοποιείται από τους γηγενείς πληθυσμούς της Ασίας, τις σκανδιναβικές χώρες και χώρες της Βαλτικής ως τρόφιμο, φάρμακο για ανθρώπους και ζώα (ιατρική, κτηνιατρική) ως καύσιμο, ακόμη και σε γεωργικά εργαλεία¹². Έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στη παραδοσιακή ανατολική θεραπευτική, στη θεραπεία του άσθματος, δερματικών παθήσεων, του γαστρικού έλκους και σε διαταραχές στη λειτουργία των πνευμόνων, σε ηπατικές παθήσεις, ως αγχολυτικό και προσαρμογόνο (τονωτικό του οργανισμού)^{1,13-17}.

Πολλές από τις φαρμακολογικές δράσεις του έχουν καταγραφεί σε κλασικά βιβλία θεραπευτικής όπως το Sibū Yidian από τη δυναστεία των Tang και Jing Zhu Ben Cao από τη δυναστεία Qing. Χρησιμοποιήθηκε ως φαρμακευτικό φυτό στο Θιβέτ από το 900 μ.Χ., ενώ αναφορές στην ιατρική χρήση του ιπποφαούς βρέθηκαν σε αρχαία φαρμακευτικά κείμενα στο Θιβέτ, ("the Rgyud Bzi" - Τα τέσσερα βιβλία της Φαρμακοποιίας) που χρονολογούνται επίσης από την εποχή της δυναστείας των Τανγκ, με πλήρη περιγραφή των θεραπευτικών ιδιοτήτων και χρήσεων του¹. Επίσης στην Ινδία αναφέρεται στην Ayurveda¹⁸, ενώ στη Μογγολία και στη Ρωσία χρησιμοποιείται ως τονωτικό εδώ και αιώνες. Ιστορικά λοιπόν, οι άνθρωποι της Κεντρικής και Νοτιοανατολικής Ασίας χρησιμοποιούσαν το ιπποφάε για θεραπεία αλλά και πρόληψη διαφόρων παθήσεων. Τον 19^ο αιώνα ξεκίνησαν οι φυτοχημικές μελέτες του γένους και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα άρχισαν οι φαρμακολογικές μελέτες¹⁹. Μετά τη διαπίστωση υψηλού φαρμακολογικού ενδιαφέροντος, τα φυτά άρχισε να καλλιεργείται σε ευρεία κλίμακα.

Στο Θιβέτ και τη Μογγολία οι καρποί χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση του βήχα, ως αποχρεμπτικού και στη βελτίωση της λειτουργίας του πεπτικού συστήματος²⁰. Στην περιοχή της Ρωσίας και των Ινδικών Ιμαλαΐων, χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία δερματολογικών προβλημάτων, ίκτερου, άσθματος, σε γαστρο-εντερικές διαταραχές, ως καθαρτικό και για θεραπεία των ρευματισμών^{21,22}. Στην Κεντρική Ασία (Pamirs του Τατζικιστάν και του Αφγανιστάν),

οι γηγενείς πληθυσμοί χρησιμοποιούν τους καρπούς για τη θεραπεία της υπέρτασης, προβλημάτων του πεπτικού συστήματος και ασθενειών του δέρματος. Το έλαιο των καρπών χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρίτιδας, έλκους του στομάχου, γυναικολογικών προβλημάτων^{23,24}.

1.4. Διατροφική αξία - Υγεία

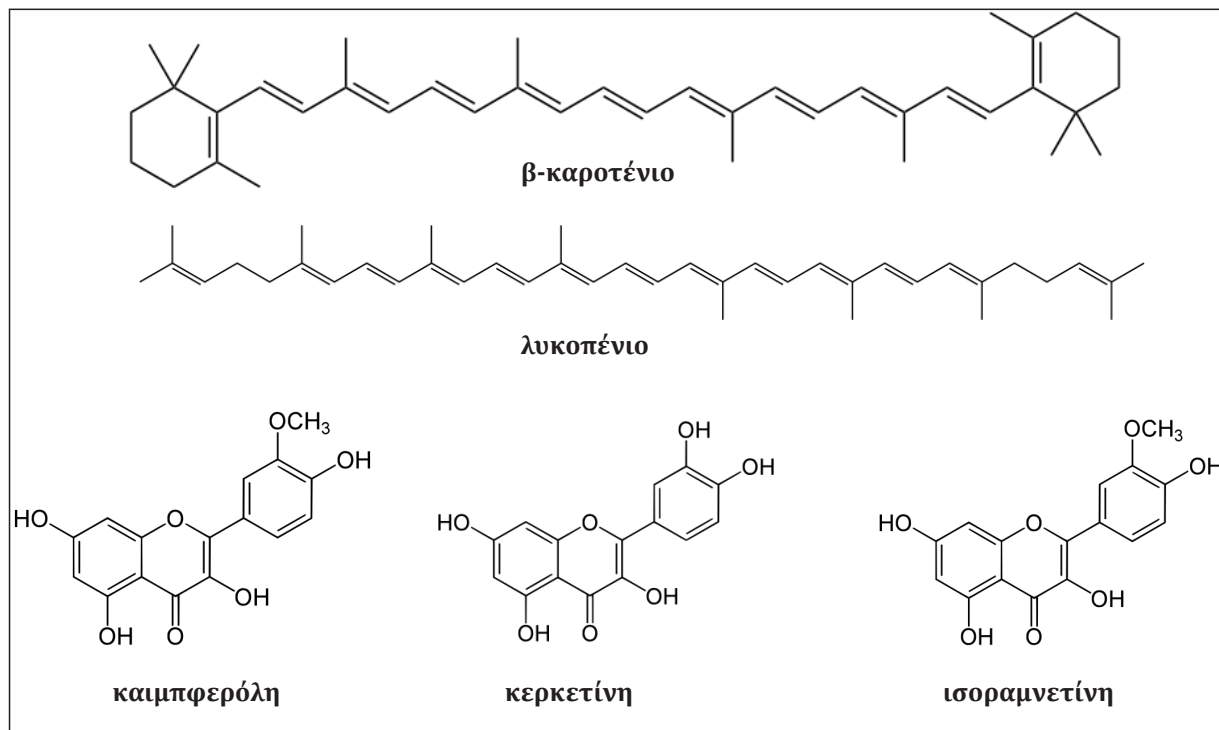
Οι καρποί του ιπποφαούς είναι εδώδιμοι και θρεπτικοί, αν και πολύ όξινοι (στυπτικοί) και ελαιώδεις, όχι ευχάριστης γεύσης αν καταναλωθούν ωμοί, εκτός αν αφεθούν να ωριμάσουν ή αναμειχθούν με γλυκαντικές ύλες ή άλλους γλυκύτερους χυμούς. Χρησιμοποιούνται για την παραγωγή χυμών και ποτών στη Κίνα, ενώ είναι δημοφιλείς επίσης στη Γερμανία και τις Σκανδιναβικές χώρες, αποτελώντας πλούσια πηγή βιταμίνης C και καροτενοειδών. Στην Ινδία επίσης παράγονται πολυβιταμινούχα ποτά βασισμένα στο χυμό των καρπών, ενώ τα έλαια των σπερμάτων και ο πολτός του ιπποφαούς χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη και βασικό συστατικό σε καλλυντικά και συμπληρώματα διατροφής^{3,25,26}.

1.5. Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά καρπών

Οσμή: ελαφριά και ευχάριστη γεύση: όξινη ομοιάζουσα με εκείνη του ανανά³.

1.5.1. Γενικοί έλεγχοι ταυτοποίησης: Μακροσκοπικοί και μικροσκοπικοί έλεγχοι, χημικές αναλύσεις και έλεγχοι με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας ως προς τους χαρακτηριστικούς δευτερογενείς μεταβολίτες π.χ. τα φλαβονοειδή ισοραμεντίνη και κερκετίνη²⁷ (σύμφωνα με τη μονογραφία της Κινεζικής φαρμακοποιίας για τη δρόγη). Τα φλαβονοειδή μπορούν ταχύτατα να προσδιορισθούν με τριχοειδή ηλεκτροφόρηση ζώνης^{3,28}.

1.5.2. Ξένες ύλες (περιορισμοί): Όχι περισσότερο από 1% θραύσματα στελεχών και άλλων τμημάτων του φυτού. Όχι περισσότερο από 1% μη ώριμοι καρποί. Όχι περισσότερο από 2% καρποί κατεστραμμένοι από παράσιτα - ζωύφια. Όχι περισσότερο από 35% χτυπημένοι καρποί εφόσον δεν έχουν απωλέσει τον χυμό τους (1, 2). Όχι περισσότερο από 4% αποξηραμένοι καρποί²⁷.



Σχήμα 1: Χημικές δομές βιοδραστικών συστατικών ιπποφαούς

1.5.3. Τέφρα^{3,9,27}

Ολική: Όχι περισσότερο από 1%. Όχι περισσότερη από 6% σε αποξηραμένους καρπούς.

Όξινη αδιάλυτη τέφρα: Όχι περισσότερη από 3% σε αποξηραμένους καρπούς.

Θειϊκή τέφρα: Όχι περισσότερη από 25% σε αποξηραμένους καρπούς.

1.5.4. Απώλεια βάρους κατά την ξήρανση: όχι περισσότερο από 87%³.

1.5.5. Υπολείμματα φυτοφαρμάκων: όχι περισσότερο από 0.05 mg/kg²⁹ σε aldrin και dieldrin.

1.5.6. Χημικές αναλύσεις: Περιεχόμενο όχι λιγότερο από 10% επί του συνόλου των καροτενοειδών εκπεφρασμένο ως β-carotene³. Όχι λιγότερο από 1.5% επί του συνόλου των φλαβονοειδών, προσμετρημένη ως ρουτίνη επί ξηράς δρόγης (με αναφορά στην ξηρανθείσα δρόγη) ; όχι λιγότερη από 0.10% σε ισοραμνετίνη (με αναφορά στην ξηρανθείσα δρόγη)²⁷.

2. Φυτοχημεία - Κύρια χημικά συστατικά

2.1. Βιταμίνες και κύρια βιοδραστικά συστατικά:

Ανάμεσά τους καροτενοειδή (0.04-0.1%, β- και γ-carotene μαζί με λυκοπένιο και ζεαξανθίνη, λουτεΐνη κά), βιταμίνη C (0.2-1.4% , υψηλότερα ποσοστά από τα εσπεριδοειδή), βιταμίνες του συμπλέγματος B (0.1-0.16%), τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες. Βιταμίνη E σε υψηλότερη συγκέντρωση από το σιτάρι και άλλα σιτηρά^{4,5,30}.

Άλλα σημαντικά χημικά συστατικά είναι τα φλαβονοειδή και ειδικότερα: καιμπφερόλη, ισοραμνετίνη, ρουτίνη και κατεχίνη, καθώς και κερκετινο τρι- και τετρα- γλυκοσίδες^{31,32}.

2.2. Λιπαρά έλαια: (κορεσμένα 13.7% και ακόρεστα 86.3% στα σπέρματα συχνά από 10% έως και 15-16%), αποτελούμενα από τριγλυκερίδια πλούσια σε δύο λιπαρά οξέα linoleic (ω-6), and α-linolenic acid (ω-3). Άλλα λιπαρά οξέα είναι: ελαϊκό (ω-9),

παλμιτοελαϊκό (ω-7), στεατικό και βακενικό^{4,5}. Το έλαιο του ιπποφαούς είναι το μόνο έλαιο στη φύση που προσφέρει στον άνθρωπο α-linolenic acid (ω-3 και linoleic ω-6), σε αναλογία 1:1¹.

2.3. Άλλα συστατικά: Οι καρποί επίσης περιέχουν στερόλες (έως 0.2% στα σπέρματα και 0.04% στα μαλακά μέρη, κυρίως β-σιτοστερόλη), ταννίνες (hipporphaenin A και B), οξέα φρούτων (κυρίως malic acid), αλκοόλες σακχάρων: μαννιτόλη, ινοσιτόλη και quebrachitol. Πολλά ανόργανα και ιχνοστοιχεία (σελήνιο, ψευδάργυρο, ασβέστιο, σίδηρο, μαγγάνιο, κάλιο, νάτριο, φωσφόρο, βόριο, και χαλκό ανάμεσα σε άλλα^{3, 4,5,9,18,33,34}.

2.4. Συστατικά Φύλλων Ιπποφαούς

Τα φύλλα περιέχουν φλαβονοειδή, καροτένια, στερόλες, τριτερπένια και ισοπρενοειδή, ενώ είναι πλούσιες πηγές αντιοξειδωτικών ουσιών όπως β-καροτένιο, βιταμίνη E, κατεχίνες, ελαγικό οξύ, φερουλικό οξύ, και ανόργανα (ασβέστιο, μαγγάνιο και κάλιο). Οι σημαντικότεροι φαινολικοί δευτερογενείς μεταβολίτες είναι οι λευκοανθοκυάνες, επικατεχίνες, γαλλοκατεχίνες, γαλλικό οξύ και ταννίνες γαλλο- και ελαγι- -ταννίνες τύπου: strictinin, isostrictinin, casuarinin, και casuarictin. Απλά φλαβονοειδή που έχουν ανιχνευθεί στα φύλλα ιπποφαούς είναι οι γλυκοσίδες κερκετίνης, καμπφερόλης και ισοραμνετίνης (quercetin-3-O-galactoside, quercetin-3-O-glucoside κ.α.). Επίσης τα φύλλα του ιπποφαούς περιέχουν πρωτεΐνη σε ποσοστό 24%^{3, 25, 26}.

3. Θεραπευτικές χρήσεις

3.1. Χρήσεις που περιγράφονται σε Φαρμακοποιίες και καλώς αποδεκτές βιβλιογραφικές αναφορές:

Οι καρποί ιπποφαούς (*Hipporphae rhamnoides*) χρησιμοποιούνται στην ανακούφιση του βήχα συνοδευόμενου με άφθονη απόχρεμψη, για προαγωγή της πέψης σε άτομα με παρατεταμένο χρόνο γαστρεντερικής διέλευσης, συνοδευόμενη από γαστραλγία, καθώς και για τη θεραπεία της αμηνό-

ροιας²⁷. Αφεψήματα των καρπών χρησιμοποιούνται εξωτερικά (δερματολογική χρήση) για πλύσεις και θεραπείες τραυματικών οιδημάτων και δερματικών εξανθημάτων³.

3.2. Χρήσεις βασισμένες στη παραδοσιακή ιατρική:

Στην Ισλαμική Δημοκρατία του Ιράν, το αιθανολικό εκχύλισμα καρπών χρησιμοποιείται από το στόμα ως στυπτικό και ανθελμινθικό. Υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση των ξηρών καρπών σε ασθενείς με σκορβούτο. Οι καρποί επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στην Ινδία και το Θιβέτ για τη θεραπεία διαταραχών του κυκλοφορικού συστήματος και ηπατικών προβλημάτων³.

3.3. Προκλινική Φαρμακολογία

Τα αποτελέσματα ενός εκχυλίσματος από νωπούς καρπούς ιπποφαούς (*H. rhamnoides*) και βιταμίνης E (θετικός έλεγχος) έναντι επαγόμενου από νικοτίνη οξειδωτικού στρες, αξιολογήθηκαν σε αίμα αρουραίου *in vitro*. Μετρήθηκαν και ελέγχθηκαν οι μεταβολές στα επίπεδα μηλονοδιαλδεύδης των ερυθροκυττάρων, δραστηριότητα ορισμένων αντιοξειδωτικών ενζύμων ερυθροκυττάρων, καθώς και τα επίπεδα των βιταμινών E και A στο πλάσμα. Ομάδες οκτώ αρουραίων η καθεμία υποβλήθηκαν σε αγωγή με: νικοτίνη (0,5 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη ενδοπεριτοναϊκά); νικοτίνη+βιταμίνη E 75mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη ενδογαστρικά); νικοτίνη+εκχύλισμα (1ml/kg/ημέρα, χορηγούμενη ενδογαστρικά); και μια ομάδα ελέγχου που δεν ελάμβανε καμία αγωγή. Παρατηρήθηκε ότι η επαγόμενη από τη νικοτίνη αύξηση των επιπέδων μηλονοδιαλδεύδης εμποδίστηκε από το εκχύλισμα και από τη βιταμίνη E, ενώ η δράση της γλουταθειόνης ήταν υψηλότερη στην ομάδα των αρουραίων που ελάμβαναν το εκχύλισμα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα εκχύλισμα του ιπποφαούς μπορούν πιθανά να παρεμποδίσουν το επαγόμενο από τη νικοτίνη οξειδωτικό στρες³⁵.

Αξιολογήθηκε επίσης, η επίδραση ενός αιθανολικού εκχυλίσματος καρπών ιπποφαούς σε ακτινοβολία και η προκαλούμενη χημική οξειδωτική βλάβη στο DNA. Η αντιοξειδωτική δράση αξιολογήθηκε

Μελέτη	Συστατικά	Είδος μελέτης	Χρόνος	Πειραματικό αποτέλεσμα	Προβλήματα μοντέλου
Zhang et al., 2010 αναφορά ⁵⁵	Φλαβονοειδή σπερμάτων	<i>In vivo</i> πείραμα σε αρουραίους διαβητικούς (streptozotocin diabetic model) και πρόσληψη φλαβονοειδών (400 mg / kg / day)	12 εβδομάδες	Ελάττωση συνολικής χολεστερόλης, TAG και LDL-σε αρουραίους με επαγόμενο διαβήτη	Χωρίς λεπτομερή ανάλυση της χημικής σύστασης του υποφαούς
Song et al., 2015 αναφορά ⁵⁵	Ομογενοποιημένοι καρποί	<i>In vivo</i> πείραμα σε αρουραίους σε δίαιτα με υψηλά λιπαρά και παράλληλα ελάμβαναν καρπούς υποφαούς (8.3 g//kg/day)	4 εβδομάδες	Εξαιρετική ελάττωση στον ορό των TAG στα ζώα με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά	Ομοίως ως ανωτέρω
Aimulaguli & Zhang, 2008 αναφορά ⁵⁵	Προσθήκη στη δίαιτα	<i>In vivo</i> μελέτη σε διαβητικούς ποντικούς (alloxan diabetes) με λήψη παράλληλη κόνεως υποφαούς (50 g/kg/d)	12 ημέρες	Δραστική ελάττωση ολικής χοληστερόλης σε ποντικούς με επαγόμενο διαβήτη	Ομοίως ως ανωτέρω
Cao et al., 2003 αναφορά ⁵⁵	Φλαβονοειδή	<i>In vivo</i> μελέτη ποντικούς με λήψη φλαβονοειδών υποφαούς (150 mg//kg/day)	16 ημέρες	Δραστική ελάττωση ολικής χοληστερόλης και TAG σε ποντικούς με φυσιολογική δίαιτα	Ομοίως ως ανωτέρω
Yang et al., 2006 αναφορά ⁵⁵	Φλαβονοειδή	<i>In vivo</i> μελέτη σε κλιμακτηριακά ζώα αρρουναίους με παράλληλη λήψη φλαβονοειδών υποφαούς (150 mg/kg/day)	13 εβδομάδες	Δραστική ελάττωση ολικής χοληστερόλης και TAG σε αρουραίους ηλικίας 11-15 μηνών	Ομοίως ως ανωτέρω
Yang et al., 2007 αναφορά ⁵⁵	Έλαιο και φλαβονοειδή	<i>In vivo</i> μελέτη σε αρουραίους με δίαιτα με υψηλά λιπαρά και παράλληλη λήψη φλαβονοειδών υποφαούς (150 mg/kg/day)	6 εβδομάδες	Δραστική ελάττωση TAG σε αρουραίους με επαγόμενη παχυσαρκία λόγω δίαιτας με υψηλά λιπαρά και σουκρόζη	Ομοίως ως ανωτέρω

Πίνακας 1: Επισκόπηση βιοδραστικών εκχυλισμάτων / συστατικών υποφαούς και η πιθανή επίδραση τους στα επίπεδα λιπιδίων στον ορό (*in vivo* μελέτες)

με τη χρήση αποικοδόμησης 2-δεοξυριβόζης και προσδιορισμών 2,2-bipyridyl σε ποντικούς. Τόσο τα *in vitro* όσο και τα *ex vivo* δείγματα εκτέθηκαν σε γ-ακτινοβολία των 1,786 Gy/sec. Παρατηρήθηκε μία δόσοεξαρτώμενη αναστολή της αποικοδόμησης της 2-δεοξυριβόζης με μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀) 500 μg / ml. Σε συγκεντρώσεις των 100 και 120 μg/ml το εκχύλισμα ανέστειλε τα θραύσματα των κλώνων του DNA λόγω της ακτινοβολίας

με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Σε συγκέντρωση 120 μg/ml, το εκχύλισμα επάγει τη συμπύκνωση της χρωματίνης. Μία δόσοεξαρτώμενη αναστολή της αποικοδόμησης της 2-δεοξυριβόζης παρατηρήθηκε με IC₅₀ 500μg/ml. Σε συγκέντρωση 1.000 μg/ml, παρατηρήθηκε 67% παγίδευσης ριζών υδροξυλίου. Σε *ex vivo* πειράματα, το εκχύλισμα εμπόδισε θραύση των κλώνων του DNA κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο με μέγιστη αποτελεσματική συγκέντρωση των 100

μg / ml. Αγωγή μετά την ακτινοβολία με υψηλές συγκεντρώσεις του εκχυλίσματος (150 μg/ml ή περισσότερο) είχε σαν αποτέλεσμα τη συμπίκνωση της χρωματίνης^{14,36}.

Σε μια άλλη μελέτη, ένα εκχύλισμα των νωπών καρπών μελετήθηκε σε σχέση με την ακτινοπροστατευτική του δράση σε μιτοχόνδρια ήπατος ποντικού. Μετρήθηκαν πολλοί διαφορετικοί παράγοντες για την αξιολόγηση της ραδιοπροστασίας (ανιόντα υπεροξειδίου, ανηγμένη και οξειδωμένη μορφή κυτοχρώματος οξειδωση πρωτεϊνών κλπ). Η χορήγηση του εκχυλίσματος στους ποντικούς (30 mg/kg σωματικού βάρους (bw) ενδοπεριτοναϊκά) πριν από την ακτινοβολία ανέστειλε σημαντικά τις προκαλούμενες από ακτινοβολία αυξήσεις ανιόντων υπεροξειδίου, τα επίπεδα γλουταθειόνης, θειοβαρβιτουρικού οξέος, NADH-ουβικινόνη οξειδοαναγωγή, NADH-κυτοχρώματος C οξειδοαναγωγής και το δυναμικό μιτοχονδριακής μεμβράνης ($p < 0,05$). Αυτή η μελέτη αποδεικνύει ότι η αγωγή πριν την ακτινοβολία ποντικών με το εκχύλισμα ιπποφαούς προστατεύει την λειτουργική ακεραιότητα των μιτοχονδρίων από την ακτινοβολία που προκαλεί οξειδωτικό στρες¹⁵.

Η προστατευτική επίδραση του αιθανολικού εκχυλίσματος καρπών ιπποφαούς (30 mg/kg σωματικού βάρους) έναντι γ-ακτινοβολίας κοβάλτιου 60 (10 Gy) αξιολογήθηκε σε ποντικούς είτε μόνης, είτε 30 λεπτά πριν από την ακτινοβολία. Μετά από 24 ώρες ακτινοβολίας, μια σημαντική μείωση στον πολλαπλασιασμό σπληνοκυττάρων παρατηρήθηκε (159 ± 45 μετρήσεις / min / 10^6 κύτταρα. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες 607 ± 142 μετρήσεις / λεπτό). Η θεραπεία με το εκχύλισμα πριν από την ακτινοβολία μείωσε την απότομη μείωση και διατήρησε την καταμέτρηση σε 444 ± 153 μετρήσεις / min (όπως μετράται με τη μέθοδο πρόσληψης 3H-θυμιδίνης). Σε 24 ώρες μετά την ακτινοβολία, η αναλογία CD4 / CDB λεμφοκυττάρων μειώθηκε σε 1,5 σε σύγκριση με τα μη ακτινοβολημένα ελέγχου (1,9), αλλά η θεραπεία με το εκχύλισμα πριν από την ακτινοβολία οδήγησαν σε αναλογία 2,1. Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι η ανοσοδιεγερτική δράση του εκχυλίσματος θα μπορούσε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ραδιοπροστατευτικής αποτελεσματικότητας³⁷.

Ραδιοπροστατευτική δράση έχουν δείξει *in vivo* υδατικό και αλκοολικό εκχύλισμα καρπών ιπποφα-

ούς σε ποντίκια και *in vitro* στις επιπτώσεις ακτινοβολίας στο αιμοποιητικό σύστημα και στα επίπεδα σιδήρου^{14,36}.

Το συνολικό εκχύλισμα καρπών ιπποφαούς έχει δείξει ευεργετικές δράσεις και προστασία > 50% σε δόσεις 15–40 mg/kg BW (σε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση) δράση που αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην ισχυρή αντιοξειδωτική δράση του εκχυλίσματος. Χρειάζονται όπως περισσότερες κυρίως κλινικές δοκιμές για την απόδειξη αυτών των δράσεων. Αντίστοιχες μελέτες έχουν διεξαχθεί *in vitro* σε κύτταρα σπληνός αρουραίων και *in vivo* σε αρσενικούς αρουραίους μετά από χορήγηση εκχυλίσματος φύλλων ιπποφαούς (δόση 500g/ml) έναντι οξειδωσης προκληθείσας από χρώμιο και έδειξε μεγάλη επανορθωτική και αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με τα κύτταρα αναφοράς¹³, ακόμη και σε δόσεις 100 mg/kgBW). Οι Maheshwari et al. (2011)³⁸ αναφέρονται σε προστατευτική δράση έναντι επαγόμενης ηπατοτοξικότητας με CCl₄ σε δόσεις 75 mg/kg BW. Ηπατοπροστατευτική δράση φύλλων και ελαίου σπερμάτων ιπποφαούς έναντι ηπατικής τοξικότητας προκληθείσας με επίδραση CCl₄ σε πειραματόζωα^{13,39}, έδειξε ότι και τα δύο προϊόντα ιπποφαούς βελτιώνουν κάθε προκληθείσα τοξικότητα σε σχέση με τα τοξικολογικά και βιοχημικά ευρήματα.

Τα φλαβονοειδή θεωρούνται υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική και ανοσοπροστατευτική δράση^{40,41}, (καιμπφερόλο-, κερκέτινο- και ισοραμνέτινο- γλυκοσιδικά παράγωγα)^{13,42}. Τα κλάσματα που είναι πλούσια σε φαινολικά παράγωγα έχουν εμφανίσει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, έναντι επαγόμενης μέσω H₂O₂ απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων, ελαττώνοντας την έκφραση της caspase-3⁴³.

Οι αντιοξειδωτικές δράσεις *in vitro* και *in vivo* ελαίου ιπποφαούς έχουν επαναξιολογηθεί πρόσφατα σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια και ιστούς τους, επαγόμενης οξειδωτικής δράσης μέσω CCl₄, εμφανίζοντας ισχυρή προστασία μέσω αύξησης αντιοξειδωτικών ενζύμων και ελάττωσης λιπιδιακής υπεροξειδωσίας σε ηπατικούς ιστούς^{1,3}.

3.3.1. Καρδιοπροστατευτική δράση

Τα φλαβονοειδή είναι γνωστό επίσης, ότι παρέχουν προστασία έναντι της δημιουργίας θρόμβων *in vivo*

σε ποντίκια⁴³, ενώ προστατεύουν δυνητικά τα ενδοθηλιακά κύτταρα από οξειδωτικές διαδικασίες και τις βλάβες που προκαλούνται από τις LDL λιποπρωτεΐνες⁴⁴. Έχει μελετηθεί επίσης⁴⁵ η αντι-υπερτασική δράση των σπερμάτων ιπποφαούς *in vivo* σε αρουραίους και ποντίκια⁴⁶, όπως και ρύθμιση των επιπέδων ινσουλίνης και αγγειοτενσίνης I¹.

Έχει αποδειχθεί επίσης η συνολική καρδιοπροστατευτική δράση του ελαίου ιπποφαούς (με υπερκρίσιμη εκχύλιση CO₂) έναντι υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας σε δόσεις 150 mg/kg/day. Εμφανίζοντας βελτίωση στις συνολικές τιμές χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων όπως και η αγγειοχάλαση σε σύγκριση ανάμεσα σε ζώα, που ελάμβαναν το ιπποφαές ως προς εκείνα που είχαν δίαιτα αυξημένη σε λιπαρά και δεν ελάμβαναν ιπποφαές¹⁷.

3.3.2. Νευροπροστατευτική δράση

Σε *in vivo* μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του χυμού καρπών ιπποφαούς σε επαγόμενη μέσω μολύβδου, εξασθένιση της μνήμης, όπως και νευρωνικών βλαβών στους εγκεφάλους ποντικών. Στους ποντικούς χορηγήθηκε ένα υδατικό διάλυμα οξικού μολύβδου (10 mg/kg σωματικού βάρους, ανά ημέρα) με ενδοπεριτοναϊκή ένεση, για διάστημα 20 ημερών. Ο χυμός ιπποφαούς (20% και 40%) απέτρεψε μειώσεις λόγω του μολύβδου, στη δοκιμή λανθάνουσας κατάστασης, ενώ στη δοκιμή υδατικού λαβύρινθου (maze test), ο χρόνος κολύμβησης επιμηκύνθηκε στα ποντίκια που έλαβαν τον χυμό. Οι σημαντικά αυξημένες δράσεις της ακετυλοχολινεστεράσης και της μονοαμινοξειδάσης στην ομάδα με την αγωγή μολύβδου, ελαττώθηκαν με τον χυμό σε ποσοστό 40%. Τα εξαιρετικά μειωμένα επίπεδα νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης και 5-υδροξυ-ινδολοοξικού οξέος στα ποντίκια με την αγωγή μολύβδου, κανονικοποιήθηκαν από τον χυμό, σε μια συγκέντρωση 40%⁴⁷.

3.3.3. Αντιβακτηριακή δράση

Αιθανολικά και υδατικά εκχυλίσματα καρπών ιπποφαούς (*H.rhamnoides*) εξετάστηκαν έναντι *Helicobacter pylori*, *in vitro*. Οι τελικές συγκεντρώσεις των εκχυλισμάτων στο τροφικό μέσον ήταν 200, 100, 60, 40, 20, 10 και 5 µg/ml. Χρησιμοποιώντας

την αντιβακτηριακή μέθοδο διάλυσης, εμφανίσθηκε πολύ υψηλή αντιβακτηριακή δράση έναντι ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής περίπου 60 µg/ml⁴⁸.

Εκχυλίσματα φύλλων ιπποφαούς και ειδικότερα κλάσματα πλούσια σε γαλλο- και ελαγι-ταννίνες εμφάνισαν ισχυρή δράση έναντι ιών κοινού κρυολογήματος και απλού έρπητα (Influenza και Herpes viruses)^{49,50}. Το υδατικό και αλκοολικό εκχύλισμα σπερμάτων ιπποφαούς έχει εμφανίσει ισχυρή αντιμικροβιακή δράση τροποπαθογόνων μικροοργανισμών *Listeria monocytogenes* και *Yersinia enterocolitica*⁵¹ που το καθιστά σημαντικό φυσικό συντηρητικό τροφίμων, ενώ αντίστοιχα εκχυλίσματα του φυτού έχουν δείξει ισχυρή αντιβακτηριακή δράση έναντι ανθρωποπαθογόνων βακτηρίων *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* και *Enterococcus faecalis*^{1,3}.

3.3.4. Αντιογκογόνος δράση

Ένα πειραματικό μοντέλο *in vivo* καρκίνων ήπατος, πνευμόνων και νεφρών αναπτύχθηκε μετά από διατροφή αρουραίων Wistar με αμινοπυρίνη και νιτρώδες νάτριο. Η ομάδα ελέγχου έλαβε αμινοπυρίνη και νιτρώδες νάτριο (2 g/kg το καθένα), και στις άλλες δύο ομάδες δόθηκαν αμινοπυρίνη και νιτρώδες νάτριο με την προσθήκη είτε ασκορβικού οξέος ή χυμού *H. rhamnoides*. Μετά από 38 εβδομάδες έγιναν ηπατικές μικροσκοπικές εξετάσεις στους αρουραίους της ομάδας που είχε λάβει το χυμό, και έδειξαν λιγότερες εστίες καρκινογένεσης από τις άλλες ομάδες. Επιπλέον, η μέση διάρκεια ζωής ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (270 ημέρες) από εκείνη των ζώων που έλαβαν το ασκορβικό οξύ (195 ημέρες, $p < 0,01$). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο χυμός θα μπορούσε να δεσμεύσει (μπλοκάρει) την *in vivo* σύνθεση νιτρώδων σε ουραίους, πιο αποτελεσματικά από το ασκορβικό οξύ¹.

3.4. Φαρμακολογικές δράσεις βασισμένες σε κλινικές μελέτες (Κλινική φαρμακολογία)

3.4.1. Κίρρωση ήπατος

Οι καρποί ιπποφαούς (*Hippophaë rhamnoides*)

έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία κίρρωσης του ήπατος¹⁶. Αναλυτικότερα, η επίδραση ενός αιθανολικού εκχυλίσματος ιπποφαούς στο ήπαρ αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με θετικούς ελέγχους σε 50 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η οποία είχε προκύψει από ηπατίτιδα Β ή αλκοολισμό (βαθμοί A και B σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh της δριμύτητας της νόσου του ήπατος). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα (n = 30) ελάμβαναν 15 g του εκχυλίσματος από το στόμα, τρεις φορές την ημέρα για 6 μήνες. Τα υποκείμενα στην δεύτερη ομάδα (n = 20) ελάμβαναν ένα δισκίο του συμπλέγματος βιταμίνης B, τρεις φορές την ημέρα για 6 μήνες. Τα επίπεδα στον ορό αίματος του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNFα), ιντερλευκίνης-6, λευκωματίνης ορού, κολλαγόνο τύπου IV, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) μετρήθηκαν πριν και μετά την αγωγή στις δύο ομάδες. Οι ενώσεις αυτές κατέχουν πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως η προώθηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, καθώς και τη συμμετοχή τους στη διαδικασία της ανοσολογικής αντίδρασης και φλεγμονής. Πριν από τη θεραπεία, τα επίπεδα στο αίμα των προαναφερθέντων παραγόντων ήταν σημαντικά υψηλότερα στα άτομα με κίρρωση του ήπατος. Μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος ιπποφαούς, τα ποσοστά εξομάλυνσης ήταν 80% για ALT και AST, σε σύγκριση με το 56% μετά από αγωγή με βιταμίνη B. Τα επίπεδα του ορού σε κολλαγόνο τύπου IV, TNFα, και ιντερλευκίνης-6, ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα που έλαβε αγωγή με το εκχύλισμα του ιπποφαούς, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε βιταμίνη B (p < 0,05). Τα αποτελέσματα έδειξαν συνολικά, ότι το εκχύλισμα του ιπποφαούς θα μπορούσε να μειώσει στον ορό τα επίπεδα των παραγόντων παραγωγής ηπατικής ίνωσης¹⁶.

3.4.2. Κολπική ατροφία

Η κολπική ατροφία, η λέπτυνση και ξήρανση του κολπικού βλεννογόνου, συνδέεται με την εμμηνόπαυση. Η τυπική οιστρογονική υποκατάσταση (θεραπεία) δεν είναι κατάλληλη για όλες τις γυναίκες. Ένα σύνολο 116 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

με συμπτώματα κολπικής ξηρότητας, κνησμό ή κάψιμο τυχαιοποιήθηκαν σε αυτήν την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή τυφλή μελέτη⁵². Ενεήντα οκτώ συμμετέχουσες ολοκλήρωσαν την θεραπεία τριών μηνών, κατά την οποία κατανάλωναν 3 g ελαίου ιπποφαούς ή placebo (λάδι εικονικό φάρμακο) καθημερινά. Στην αρχή και στο τέλος, παράγοντες κολπικής υγείας βαθμολογήθηκαν από γυναικολόγο, μετρήθηκαν το κολπικό pH και η υγρασία και αξιολογήθηκε ο συνολικός δείκτης κολπικής υγείας. Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης - ατροφίας αξιολογήθηκαν κατά τις επισκέψεις μελέτης και από την καθημερινά ημερολόγια. Δείγματα ορού συλλέχθηκαν για την ανάλυση των ολικών λιπιδίων, ηπατικών ενζύμων και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη του αίματος. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υπήρχε ένα σημαντικά καλύτερο ρυθμός βελτίωσης στην ακεραιότητα του κολπικού επιθηλίου στην ομάδα ιπποφαούς (P = 0,08), ενώ τα συνολικά συμπεράσματα έδειξαν ευεργετικές επιδράσεις στην κολπική υγεία, που δείχνει ότι θα μπορούσε να είναι μια εναλλακτική λύση για την υποβοήθηση αποκατάστασης του βλεννογόνου για τις γυναίκες, που δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν θεραπεία με οιστρογόνα για τη κολπική ατροφία.

3.4.3. Γνωστικές λειτουργίες

Οι Sadhu et al.⁵³, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα ενός φυτικού φαρμάκου και του συνδυασμού δυτικών (συνταγογραφούμενων) φαρμάκων στις γνωστικές λειτουργίες, τους φλεγμονώδεις δείκτες και του οξειδωτικού στρες σε υγιείς ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με γεροντική άνοια τύπου Alzheimer (SDAT). Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή με εικονικό φάρμακο και ενεργά ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διεξήχθη σε υγιείς ηλικιωμένους και ασθενείς SDAT με ηλικιακό εύρος των 60-75 ετών. Το σκεύασμα με το φυτικό συνδυασμό χορηγήθηκε, μαζί με ένα εικονικό φάρμακο και δόθηκε σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, ενώ οι ασθενείς SDAT έλαβαν είτε την πειραματική σύνθεση που περιέχει εκχυλίσματα [(*Bacopa monnieri* (ολόκληρο φυτό), ιπποφαές το ραμνοειδές (φύλλα και καρπούς) και *Dioscorea bulbifera* (βολβοί)] σε δόση 500 mg, είτε δονεπεζίλης (Aricept) σε δόση 10 mg, δύο φορές

την ημέρα, για μια περίοδο 12 μηνών. Κάθε τρεις μήνες, αξιολογήθηκαν οι γνωστικές λειτουργίες με τον προσδιορισμό ελέγχου μέσω εξετάσεων της ψυχικής κατάστασης (MMSE), ενώ αξιολογήθηκε η μνήμη, το εύρος προσοχής, με ερωτηματολόγια καλής λειτουργικής δραστηριότητας (FAQ) και βαθμολογήθηκε η όποια κατάθλιψη (γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης). Μελετήθηκαν επίσης οι δείκτες φλεγμονής και το επίπεδο του οξειδωτικού στρες χρησιμοποιώντας κλασικές βιοχημικές εξετάσεις. Η κλινική μελέτη διεξήχθη σε 109 υγιή άτομα και 123 ασθενείς SDAT από τους οποίους 97 υγιή άτομα και 104 ασθενείς SDAT ολοκλήρωσαν τελικά τη μελέτη. Η χορήγηση του σκευάσματος της δοκιμής έγινε για χρονικό διάστημα 12 μήνες αποδείχτηκε αποτελεσματική στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς SDAT, σε σύγκριση με την ομάδα δονεpezιλής. Το επίπεδο της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες ήταν σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς, που ελάμβαναν τον φυτικό συνδυασμό σε σύγκριση με την ομάδα δονεpezιλής. Συνολικά εμφανίστηκε μια προστατευτική δράση του σκευάσματος δοκιμής στη διαχείριση γνωστικής εξασθένησης που συνδέεται με την διαδικασία της γήρανσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν το θεραπευτικό δυναμικό αυτού του νέου συνδυαστικού σκευάσματος για τη διαχείριση και την επεξεργασία των SDAT.

3.4.4. Λειτουργική δυσπεψία

Οι Xiao et al.⁵⁴ διερεύνησαν την επίδραση ιπποφαούς σε παιδιά με λειτουργική δυσπεψία στους παράγοντες όρεξης (στο πλάσμα) και στη συνολική γαστρεντερική κινητικότητα τους. 120 παιδιά με λειτουργική δυσπεψία χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: Ομάδα I (θεραπεία με ιπποφάες), Ομάδα II (αγωγή με δομπεριδόνη) και της Ομάδας III (θεραπεία με ιπποφάες συν δομπεριδόνη). Η θεραπεία διήρκεσε για 8 εβδομάδες. Τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα (LP) και του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) μετρήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία γαστρικής κένωσης (GE) με υπερήχους (US) για τη μέτρηση του ρυθμού της μεταγευματικής κένωσης, σε 30 λεπτά, 60 λεπτά, 90 λεπτά και 120 λεπτά. Μετρήθηκαν η μέση τιμή του υποδόριου λίπους, το ποσοστό σωματικού λίπους, η

άνω περίμετρος του βραχίονα και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Βρέθηκε ότι τα επίπεδα της LP και NPY στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερα μετά τη θεραπεία στις ομάδες I και III, από ότι στην ομάδα II. Συνολικά η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιπποφαούς σε παιδιά με λειτουργική δυσπεψία, αυξάνει τα επίπεδα των παραγόντων της όρεξης, τη λεπτίνη και το νευροπεπτίδιο Υ, τη γαστρική κένωση και τη γαστρεντερική λειτουργία του πεπτικού συστήματος, ενώ εν κατακλείδι επάγει θετικά την ανάπτυξη των παιδιών.

3.4.5. Καρδιοπροστατευτική δράση

Σε μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (μετα-ανάλυση) από τους Guo et al. 2017⁵⁵, συλλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν 3189 επιστημονικά άρθρα από τα οποία αφού αποκλείστηκαν οι μελέτες σε ζώα, απομονώθηκαν 22 άρθρα που περιελάμβαναν κλινικές μελέτες. Από τα 22 άρθρα αυτά μόνον 11 κρίθηκαν επαρκή επιστημονικά για περαιτέρω διερεύνηση και αξιολόγηση 4 μελέτες από τη Φινλανδία^{52,55-57} και 7 από την Κίνα (Gao et al., 2014; Huang et al., 2012; Li et al., 2012; Liu et al., 2001; Niu, 1997; Yang, 1995; Zou et al., 2010 όλες στα κινέζικα αλλά αναλύονται επαρκώς από τους Guo et al.⁵⁵.

Εξετάστηκε η επίδραση του ιπποφαούς στις συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης, τριακυλγλυκεριδίων (TAG), LDL και HDL-χοληστερόλης ορού/πλάσματος. Έγινε συστηματική αναζήτηση και εντοπισμός των σχετικών βιβλιογραφικών στοιχείων σε πολλές διαφορετικές βάσεις δεδομένων (της Κίνας, EMBASE, PubMed και Wan Fan) με ενημέρωση μέχρι και τον Νοέμβριο 2016. Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν ως σταθμισμένες μέσες διαφορές για τις καθαρές μεταβολές της ολικής χοληστερόλης, των TAG, της LDL και της HDL- αντίστοιχα. Η συμπληρωματική χρήση με καρπούς ιπποφαούς / εκχυλίσματα ιπποφαούς βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά την ολική χοληστερόλη (-0,63 mmol / L, 95% CI: -1,12, -0,14 mmol / L, 12 = 84,8%), TAG (-0,46 mmol / L, 95% CI: 0.70, -0.22 mmol / L, 12 = 40.4%), LDL-χοληστερόλη (-0.62 mmol / L, 95% CI: -0.95, -0.29 mmol / L, 12 = 75.5%) και σημαντικά αυξημένη HDL- χοληστερόλη Mmol / L, 95% CI: 0,21, 0,33 mmol / L, 12 = 26,8%) σε άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά

όχι σε υγιή άτομα. Τα καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα της πρόσληψης του ιπποφαούς μπορεί να αποδοθούν στην περιεκτικότητά του σε δευτερογενείς μεταβολίτες και ιδιαίτερα σε φλαβονοειδή και β-σιτοστερόλη.

Τα χαρακτηριστικά όλων των μελετών παρατίθενται στο Πίνακα 1 που ακολουθεί. Από τις 11 μελέτες, πραγματοποιήθηκαν 5 μελέτες σε υγιή άτομα^{52,55-57}, 3 μελέτες μεταξύ ατόμων με NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*- Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος)⁵⁵, και 3 μελέτες σε άτομα με υπερλιπιδαιμία (Liu et al., 2001, Niu, 1997, Yang, 1995 όλα στη κινεζική γλώσσα να αποτελούν παραπομπές από τους Guo et al.⁵⁵) σε ένα σύνολο 917 ατόμων. Επίσης οι τύποι παρεμβάσεων ήταν διάφοροι λόγω διαφορετικού σχεδιασμού μελέτης, για παράδειγμα, σε μία δοκιμή χρησιμοποιήθηκε καρπός ιπποφαούς⁵², δύο δοκιμές χρησιμοποιούσαν λάδι από ιπποφαές^{55,56} και στις υπόλοιπες 8, άλλες μελέτες υδατικά ή υδατοδιαλυτά εκχυλίσματα ιπποφαούς^{55,57}.

Σε άλλη μελέτη ασθενείς με ισχαιμία ελάμβαναν πλούσιο σε φαινόλες εκχύλισμα ιπποφαούς, 10 mg, 3 φορές την ημέρα για διάστημα 6 εβδομάδων και εμφάνισαν ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης και συνολική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Η κατανάλωση καρπών ιπποφαούς σε 229 υγιείς συμμετέχοντες στη μελέτη συνετέλεσε στην εύρεση υψηλών επιπέδων κερκετίνης και ισοραμνετίνης στο αίμα τους, γεγονός που βεβαιώνει ότι το φυτό αποτελεί εξαιρετική πηγή φλαβονολών υψηλής διαιτητικής σημασίας⁵².

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση των φαινολικών ουσιών ιπποφαούς όπως και του ελαίου του, μετά από κατανάλωση για 33-35 ημέρες από 110 γυναίκες. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση της περιμέτρου της μέσης στα άτομα που ελάμβαναν το έλαιο, αποτέλεσμα που καταδεικνύει ότι το ιπποφαές έχει θετικές επιπτώσεις για τις συναφείς μεταβλητές των μεταβολικών νοσημάτων. Οι Linderborg et al. 2012⁵⁸ μελέτησαν τα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης (TAG) που αυξάνεται μετά από λιπαρά γεύματα μετά από χορήγηση ελαίου ιπποφαούς (που έχει ληφθεί με υπερκρίσιμη εκχύλιση με CO₂), όπου εμφανίσθηκε ελάττωση της υπερλιπιδαιμίας.

3.5. Δερματική χρήση

Παραδοσιακή χρήση του ελαίου ιπποφαούς (από καρπούς και σπέρματα) συνεισφέρει στη ταχύτερη επούλωση σύμφωνα με τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες λόγω και των υψηλών επιπέδων ακόρεστων λιπαρών οξέων (ωμέγα-3, 6, 7), φυτικών αντιοξειδωτικών και βιταμινών (E και K), καροτενοειδών, καθώς και φυτοστερολών^{59,60}. Αυτοί οι μεταβολίτες το καθιστούν ιδανικό για τα φάρμακα και καλλυντικά στην ενίσχυση της αναγέννησης των κυττάρων της επιδερμίδας. Το παλμιτικό οξύ, είναι ένα συστατικό του δέρματος που θεωρείται ένα πολύτιμο παράγοντας στη θεραπεία και επούλωση πληγών. Οι προληπτικές και θεραπευτικές επιδράσεις του ελαίου έχουν αναφερθεί σε διάφορα είδη του γαστρικού έλκους, της χρόνιας τραχηλίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας^{12,61,62}.

Η επούλωση εγκαυμάτων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, επαναιπιθηλοποίησης, κοκκοποίησης, και νεοαγγείωσης καθώς είναι πολλές οι ουσίες που εμπλέκονται στη διαδικασία επούλωσης. Μεταξύ των φυτών με αναγνωρισμένη αξία στην επούλωση, συγκαταλέγονται τα: *Allium sativum*, *Aloe vera*, *Centella asiatica* και *Hippophae*¹.

Τα τελευταία χρόνια, εκχύλισμα φύλλων αλλά και έλαιο ιπποφαούς έχει αποδειχθεί επιστημονικά και φαίνεται ότι ενισχύει την οξεία και χρόνια επούλωση δερματικών τραυμάτων (από εγκαύματα και διαβητικής προέλευσης) σε αρουραίους. Η αγωγή με ιπποφαές *in vivo* σε ζώα, έδειξε ταχύτερη μείωση της πληγής σε σύγκριση με τα control και τα ζώα που είχαν ως θεραπεία silver sulfadiazine (σύμφωνα με το πρωτόκολλο). Η τοπική εφαρμογή ιπποφαούς επάγει την νεοαγγείωση, σύνθεση κολλαγόνου και σταθεροποίηση του τραύματος, όπως αποδεικνύεται από τη ρύθμιση έκφρασης VEGF, κολλαγόνο τύπου-III και μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-2, 9)¹.

Το έλαιο σπερμάτων ιπποφαούς έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στην θεραπεία του γαστρικού έλκους και εργαστηριακές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του ελαίου για αυτήν την εφαρμογή. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί κλινικά για τη θεραπεία της χρόνιας τραχηλίτιδας και ελκών⁶², αφού 30 ασθενείς που είχαν τραχηλίτιδα μετά από τοπική

εφαρμογή ελαίου ιπποφαούς, ιάθηκαν σε ποσοστό 100% μετά από 90 ημέρες θεραπείας.

Έλαιο ιπποφαούς χρησιμοποιήθηκε τοπικά (3-4 φορές την ημέρα) για τη θεραπεία 60 παιδιών (ηλικίας από 4 μηνών-12 ετών) με ελκώδη στοματίτιδα. 55 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και καταγραφεί, επουλωτικής δράσης, όπου επήλθε ίαση μετά από 3-5 ημέρες θεραπείας και δύο σοβαρές περιπτώσεις θεραπεύτηκαν μετά από 8 ημέρες θεραπείας⁶³. Η θετική επίδραση του ελαίου στο βλεννογόνο σε έλκη, μπορεί να σχετίζεται με την υψηλή του περιεκτικότητα σε φυσικά καροτενοειδή και τοκοφερόλες. Η θεραπεία με έλαιο ιπποφαούς οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα σε λινολενικό οξύ, λινολεϊκό οξύ και εικοσαπενταενοϊκό οξύ πλάσματος του αίματος, με παράλληλη βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας¹².

Ο κύριος στόχος μιας άλλης κλινικής μελέτης, ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων γαλακτώματος που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα (ιπποφαές και *Cassia fistula*) και του εικονικού φαρμάκου (χωρίς φυτικά εκχυλίσματα) σε ασθενείς με ακμή. Σχεδιάστηκε μια ενιαία-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη όπου δύο ομάδες των 25 ασθενείς η κάθε μία (ηλικίας 18-37 ετών) με βαθμού I και βαθμού II κοινή ακμή ελάμβανε το υπό εξέταση προϊόν στην αριστερή πλευρά του προσώπου (παρειά) και εικονικού φαρμάκου στη δεξιά πλευρά (παρειά) δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Η αντιβακτηριακή δράση των εκχυλισμάτων και σκευασμάτων δοκιμάστηκε *in vitro*. Τα περιεχόμενα σμήγματος δέρμα ασθενών αξιολογήθηκαν από την sebumeter® και υποκειμενικά χρησιμοποιώντας μια κλινική αξιολόγηση πριν και μετά τη θεραπεία 12 εβδομάδων. Μία σημαντική ($p \leq 0,05$) μείωση στο επίπεδο του περιεχομένου σμήγματος παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες που χρησιμοποιούνται σκευάσματα (F1 και F2) που περιέχει το φυτικό εκχύλισμα. Η διαφορά μεταξύ πριν και μετά τη θεραπεία στα επίπεδα του περιεχομένου σμήγματος ήταν στατιστικά σημαντική ($p \leq 0,05$). Σκευάσματα που περιέχουν φυτικά εκχυλίσματα βρέθηκαν αποτελεσματικά στη μείωση του περιεχομένου σμήγματος του δέρματος (κατά της ακμής) καθώς και κλινικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σκευάσματα με 5% εκχυλίσματα φυτών θα μπορούσαν να είναι αποτελεσμα-

τικά, ασφαλή, και καλά ανεκτά τοπικά ως φαρμακευτική αγωγή έναντι κοινής ακμής βαθμού I και βαθμού II⁶⁴.

Μια συστηματική προκλινική μελέτη που διεξήχθη από τους Upadhyay et al. 65 κατέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στην επούλωση πληγών, του ελαίου σπερμάτων ιπποφαούς σε χορήγηση τόσο τοπική (200 μ L) όσο και από το στόμα (2.5 ml/kg BΣ) σε πειραματικά τραύματα εγκαύματος σε αρουραίους. Η θεραπεία φαίνεται πως προωθεί σημαντικά την επανεπιθηλίωση και το κλείσιμο των πληγών και αυξάνει το σχηματισμό του ιστού και τη κοκκοποίησης, όπως και τη βιοσύνθεση κολλαγόνου στις πληγές. Βρέθηκε ότι το έλαιο ιπποφαούς εμπλέκεται στη παραγωγή ινοβλαστών και κερατινοκυττάρων στη θέση του τραύματος και έχει τη δυνατότητα να αυξήσει το σχηματισμό νέων τριχοειδών αγγείων και κατά συνέπεια συμβάλλει στη δομική αποκατάσταση μέσω του σχηματισμού κοκκιώδους ιστού. Η αγωγή με έλαιο ιπποφαούς έδειξε αύξηση στην ενδογενή αντιοξειδωτική δράση και μείωση των ελεύθερων ριζών σε ανοικτές πληγές, ενώ επίσης το έλαιο ιπποφαούς απορροφά ισχυρά στην περιοχή UV-B ακτινοβολίας (290-320 nm) και δυνητικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως φυσικό αντιηλιακό⁶⁶.

3.6. Κτηνιατρική χρήση

Το Ιπποφαές (*Hippophae rhamnoides* L.) έχει εμφανίσει πολλές θετικές επιδράσεις και στην υγεία των ζώων, όταν χρησιμοποιείται ως πρόσθετο στη διατροφή τους, αυξάνοντας παράλληλα και τη βιολογική αξία των προϊόντων που το περιέχουν^{1,67}.

Ένα συμπλήρωμα ζωοτροφών που περιέχει καρπούς ιπποφαούς θα μπορούσε να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία και την πρόληψη των γαστρικών ελκών σε άλογα. Για να δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα ενός εμπορικά διαθέσιμου σκευάσματος καρπών ιπποφαούς και χορτοπολτού (Gastro-Plus) για τη θεραπεία και την πρόληψη των γαστρικών ελκών σε εσταβλισμένα άλογα. Η μελέτη διενεργήθηκε σε 8 καθαρόαιμα άλογα (3-10 ετών, 5 ευνούχων και 3 θηλυκών -φοράδες, 380-600 kg σωματικού βάρους). Τα άλογα υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 4 εβδομάδες. Γαστροσκοπικές εξετάσεις διεξή-

χθησαν κατά τις ημέρες 0, 28, και 35. Το pH γαστρικού υγρού, το γαστρικό έλκος και η σοβαρότητα αξιολογήθηκε. Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι η χορήγηση ιπποφαούς μπορεί να έχει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη αδενικών ελκών σε άλογα εσταβλισμένα, που υποβάλλονται σε διαλείπουσα τροφοδοσία⁶⁸.

Είναι γνωστό ότι τα φύλλα ιπποφαούς δεν έχουν κυτταροτοξική δράση, ούτε περιέχουν βαρέα μέταλλα, άρα θεωρούνται απολύτως ασφαλή για χορήγηση από το στόμα ή ως πρόσθετο διατροφής στα ζώα⁶⁵.

3.6.1. Ηπατοπροστατευτική- Νεφροπροστατευτική δράση στα ζώα

Οι Solcan et al. το 2013⁶⁹ αξιολόγησαν την ηπατοπροστατευτική δράση του ελαίου καρπών ιπποφαούς έναντι της τοξικότητας που προκαλείται από αφλατοξίνη B1 (AFB1) *in vivo* σε κοτόπουλα κρεατοπαραγωγής. Η τοξικότητα του AFB1 οδήγησε σε μείωση των ολικών πρωτεϊνών του ορού και συγκεκριμένα μειωμένη λευκωματίνη ($P < 0,001$). Όταν χορηγήθηκε στα κοτόπουλα ταυτόχρονα δόση με AFB1 και εκχύλισμα καρπών ιπποφαούς, εμφανίσθηκε στην ιστολογία του ήπατος σημαντική μείωση ηπατοτοξικότητας σε σύγκριση με τα κοτόπουλα που έλαβαν μόνο AFB1. Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι το έλαιο ιπποφαούς έχει μια ισχυρή ηπατοπροστατευτική δράση στη μείωση της συγκέντρωσης των αφλατοξινών στο ήπαρ και στη μείωση των δυσμενών επιπτώσεων τους στο ηπατικό παρέγχυμα.

Οι Patial et al. 2013⁷⁰ μελέτησαν την προστατευτική επίδραση ιπποφαούς έναντι νεφρικής βλάβης που προκαλείται με ωχρατοξίνη A *in vivo* σε ιαπωνικά ορτύκια. Οι νεοσσοί ορτύκια μιας ημέρας χωρίστηκαν σε έξι ομάδες και τρέφονταν με ειδικό τροφικό πολτό που περιείχε 2% σκόνη φύλλων ιπποφαούς (ομάδα SX), ωχρατοξίνη σε ένα διατροφικό επίπεδο των 3 ppm (ομάδα OX), 25 ppm L-φαινυλαλανίνη (Phe) συν 3 ppm OTA (ομάδα ΕΠ), 2% σκόνης φύλλων + 3 ppm ωχρατοξίνη (ομάδα OS), εκχύλισμα φύλλων SBT σε επίπεδο 10% / L πόσιμου νερού + 3 ppm ωχρατοξίνη (ομάδα OSS), και πρότυπο τοξίνη-ελεύθερη ζωοτροφές (ομάδα CX, ελέγχου) για 21 ημέρες. OTA στο επίπεδο 3 ppm στη διατροφή

αποκάλυψε ήπιο έως μέτριο νεφρικό οίδημα στα πτηνά OX, και η σοβαρότητα ήταν μικρότερη στην περίπτωση της OS, OSS, και ΕΠ πουλιά. Μικροσκοπικά, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές, νεκρωτικές, και φλεγμονώδεις αλλαγές στα πτηνά OX, αλλά οι αλλαγές ήταν λιγότερο σοβαρές στις ομάδες OS, OSS, και ΕΠ πουλιά. Εν κατακλείδι, η προσθήκη 2% σκόνης φύλλων ιπποφαούς στις ζωοτροφές και στο νερό έδειξε ότι παρέχει μερική προστασία έναντι νεφροπάθειας, που προκαλείται από ωχρατοξίνη σε ιαπωνικά ορτύκια.

4. Τοξικολογικές μελέτες ελαίου σπερμάτων ιπποφαούς

Η μέση θανατηφόρος δόση (LD_{50}) υδατοαλκοολικού εκχυλίσματος 50% των καρπών ιπποφαούς έχει αναφερθεί ως μεγαλύτερη από 1000 mg/kg (ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση) *in vivo* σε ποντίκια⁷¹.

Τοξικολογικές μελέτες σε οξεία και υποξεία χορήγηση (για 30 ημέρες) υδατικού εκχυλίσματος φύλλων ιπποφαούς δεν έδειξε καμία ανωμαλία σε βιοχημικές παραμέτρους, καθώς και στην ηπατική και νεφρική λειτουργία και αιματολογικές παραμέτρους που μετρήθηκαν και ελέγχθηκαν. Επίσης η χορήγηση 10 και 20 φορές μεγαλύτερης δόσης της συνηθισμένης για διάστημα 14 ημερών δεν επέφερε μεταβολές στο βάρος και στις βιοχημικές παραμέτρους καθώς και στις τιμές κρεατινίνης και χολερυθρίνης^{1,65}. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες σε χορήγηση υδατικού εκχυλίσματος φύλλων ιπποφαούς σε δόση 100 mg/kgBw/day σε αρουραίους για διάστημα 90-ημερών¹.

Σε άλλη μελέτη, οξείας και υποξείας τοξικότητας, σε έλαιο σπερμάτων (μετά από υπερκρίσιμη εκχύλιση με διοξείδιο του άνθρακα CO_2), δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες δράσεις σε καμία από τις ομάδες που χορηγήθηκαν⁶⁵.

4.1 Αντιμεταλλαξιογόνος δράση

Μία μελέτη διεξήχθη για να διερευνηθεί η πιθανή δράση χυμού καρπών ιπποφαούς, έναντι της γονοτοξικής δράσης της σισπλατίνης σε αρσενικούς Swiss albino ποντικούς. Τόσο οι θετικές όσο και οι αρνητικές ομάδες ελέγχου συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Πρόσφατα

παρασκευασμένος χυμός (0.3 ml) χορηγήθηκε σε ποντίκια με καθετηριασμό για 5 ή 10 ημέρες. Τρεις ώρες μετά το τελευταίο καθετηριασμό, οι ποντικοί έλαβαν σισπλατίνη σε δόσεις 1.2 ή 2.4 mg / kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ενδοπεριτοναϊκά καθώς και της επαγωγής μικροπυρήνων σε ερυθροκύτταρα μυελού των οστών. Η συχνότητα των μικροπυρήνων μελετήθηκε σε μυελό των οστών πολυχρωματικών ερυθροκυττάρων 24 ώρες μετά την ένεση της σισπλατίνης. Η ανωμαλία των κεφαλών των σπερματοζωαρίων μελετήθηκε στο μικροσκόπιο. Η χορήγηση του χυμού μείωσε τον αριθμό των μικροπυρήνων στα κύτταρα του μυελού των οστών που προκαλείται από μια δόση των 1,2 mg / kg σισπλατίνης κατά 36,5% και 47,9% μετά τη χορήγηση χυμού για 5 και 10 ημέρες, αντίστοιχα (η διαφορά μεταξύ των δύο περιόδων δεν ήταν σημαντική, $p > 0.05$) και κατά 19% (μια στατιστικά ασήμαντη μείωση, $p > 0.05$), όταν η δόση της σισπλατίνης ήταν 2,4 mg / kg. Ο χυμός των φρέσκων καρπών ιπποφαούς μείωσε σημαντικά τη γονοτοξική επίδραση της σισπλατίνης (1,2 mg / kg) σε σωματικά (μυελού των οστών) και γεννητικά κύτταρα (σπέρμα), αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν σημαντική όταν η δόση της σισπλατίνης ήταν 2,4 mg/kg. Ο χυμός αντίστοιχα προστάτευσε πολύ τις κεφαλές των σπερματοζωαρίων από βλάβες, στη χαμηλότερη δόση της σισπλατίνης, αλλά δεν υπήρξε καμία σημαντική προστασία στην υψηλότερη δόση⁷².

5. Οδηγίες ασφαλούς χρήσης

5.1. Ανεπιθύμητες δράσεις

Δεν υπάρχουν πληροφορίες

5.2. Αντενδείξεις

Εάν αναφερθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, οίδημα του στόματος και του δέρματος), οι καρποί ιπποφαούς επιβάλλεται να μην χρησιμοποιηθούν (ληφθούν) ξανά³.

Η αξιολόγηση ασφαλείας της πρόσληψης εκχυλισμάτων φύλλων / σπόρων ελαίου σπόρου ιπποφαούς πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μελετών οξείας και υποξείας τοξικότητας, σε μοντέλα τρωκτικών με από του στόματος χορήγηση^{65,73}. Τα ευρήματα απο-

κάλυψαν ότι δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές αλλαγές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με εμφάνιση ήπιας γαστρεντερικής διαταραχής και διάρροιας αποδιδόμενα πιθανά σε γαστεντερική δυσανεξία, στη πικρή γεύση, ή την οξύτητα της γεύσης του ιπποφαούς⁴⁰. Επιπλέον, μια αναφορά κρούσματος αποκάλυψε ότι η χαρακτηριστική κίτρινη χρώση του δέρματος μπορεί να σχετίζεται με τη χρόνια κατανάλωση ιπποφαούς⁷⁴. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ιπποφαούς (καρπών και ελαίου) και κίτρινου χρώματος του δέρματος.

Αν τα συμπτώματα επιδεινωθούν ή επιμένουν για περισσότερο από 1 εβδομάδα ή εμφανισθούν άλλα ασαφή συμπτώματα, όπως νυχτερινές εφιδρώσεις, αυξημένη θερμοκρασία του σώματος ή απώλεια βάρους, θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ιατρού, φαρμακοποιού ή άλλου ειδικού υγείας.

5.3. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα, ούτε ειδικές πληροφορίες σχετικά με την πιθανή καρκινογένεση, μεταλλαξιογόνου δράσης και γενοτοξικότητας.

Ωστόσο, σε περίπτωση συγχορήγησης, έχουν βρεθεί σοβαρές αλληλεπιδράσεις με τα παρακάτω φάρμακα και δρόγες:

Το *Hippophae rhamnoides* μπορεί να αλληλεπιδράσει με αντιβιοτικά⁷⁵, αντιυπερτασικά φάρμακα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές του υποδοχέα II⁷⁶, ενώ μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο αιμορραγιών συγχορηγούμενο με σαλικυλικά, αντιπηκτικά (warfarin, heparin), και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη NSAIDs (ibuprofen, naproxen)^{40,43,56}.

Προβλήματα αλληλεπιδράσεων του ιπποφαούς μπορούν να εκδηλωθούν και με συγχορήγηση δρογών ή συμπληρωμάτων διατροφής που προάγουν την αντιπηκτική δράση (π.χ *ginkgo biloba*, σκόρδο, *Panax ginseng*, κ.ά)⁵⁶, χωρίς όμως μέχρι σήμερα να έχουν αναφερθεί τέτοιες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία.

5.4. Χρήση σε εγκύους και γαλουχούσες

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ασφαλή χρήση σε εγκύους και γαλουχούσες, καθώς με την

επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα.

5.5. Χρήση σε παιδιά

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφαλή χρήση, σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

5.6. Φαρμακοτεχνικές μορφές

Νωποί καρποί και εγχύματα, βάμματα, έλαιο, φρεσκός χυμός και σιρόπι⁷⁷.

5.7. Δοσολογία

Για ανθρώπινη χρήση *per os* έγχυμα: 40–50 g νω-

πών καρπών ανά λίτρο νερού, 2–3 φλυτζάνια την ημέρα (68). Βάμμα (1:5): 30–50 σταγόνες 1–3 φορές την ημέρα³.

Δοσολογία ελαίου για εσωτερική χρήση: ένα κουτάλι τσαγιού 2–3 φορές την ημέρα, 30–40 min πριν τα γεύματα³.

Για εξωτερική χρήση: 5–10 ml ελαίου για εμποτισμό επιδέσμου.

Τα ευρήματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι η δόση των 28 g ημερησίως σε καρπούς ιπποφαούς ή 5 g ελαίου ιπποφαούς αντίστοιχα, είναι ασφαλής και επωφελής για την υγεία^{52,56}. □

Hippophae rhamnoides L. seeds: Traditional and current therapeutic applications

Christos G. Ganos¹, Konstantia Graikou¹, George A. Karikas², Ioanna Chinou^{1*}

¹Division of Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products, Dept. of Pharmacy, National & Kapodistrian University of Athens, Zografou, 157 71 Athens, Greece

²Department of Medical Laboratories Technology, Athens University of Applied Sciences (TEI of Athens), Athens 12243, Greece

This review explores the medicinal and therapeutic applications of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) in acute as well as chronic health disorders. The plant is being used in different parts of the world for its nutritional and medicinal properties since centuries. Seabuckthorn is a rich source of nutrients and bioactive components beneficial for human health. Fruit juice is rich in essential fatty acids, phytosterol, flavonoids, vitamins and minerals, while its seeds is a source of valuable oil characterized by high oleic acid content and one to one ratio of omega-3 and omega-6 fatty acids. The leaves contain also

many nutrients and bioactive substances such as: carotenoids, sterols, triterpenols etc. Sea buckthorn based preparations have been extensively exploited in folklore treatment of slow digestion, cardiovascular problems, liver injury, skin diseases and ulcers. In the recent years, medicinal and pharmacological activities of Sea buckthorn have been well investigated using various in vitro and in vivo models as well as limited clinical trials. Various pharmacological activities such as cytoprotective, anti-stress, immunomodulatory, hepatoprotective, radioprotective, anti-atherogenic, cytotoxic, anti-microbial and tissue regeneration have been reported. Due to above valuable activities, the plant is included in both human and animal nutrition, in the latter case, in order, to increase the biological value of animal products. It is clear, after all, that Sea buckthorn is an important plant because of its medicinal and therapeutic potential. However, further studies are required for Sea buckthorn, based on modern phytochemical, pharmacological and nutraceutical approaches.

KEY WORDS: *Hippophae rhamnoides*, seabuckthorn, fruits, leaves, phytochemical study, in vitro and in vivo bioactivities, clinical trials

References

1. Suryakumar G., Gupta A. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *J. Ethnopharmacol.* 138(2), 268-278, 2011.
2. Christaki E. *Hippophae rhamnoides* L. (sea buckthorn): a potential source of nutraceuticals. *Food Public Health*, 2 (3), 69, 2012.
3. WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS), (2010); 187-200
4. Yang B., Kallio H.P. Fatty acid composition of lipids in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) berries of different origins. *J. Agricult. Food Chem.* 49 (4), 1939-1947, 2011.
5. Yang B., Kallio H. Composition and physiological effects of sea buckthorn (*Hippophaë*) lipids. *Trends Food Sci. Technol.* 13(5), 160-167, 2002.
6. Anbarasu S., Radhakrishnan M., Suresh A., Joseph J. Phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological potentials of seabuckthorn- A mini review. *Int. J. Pharm. Bio Sci.* 6(3), B263-B272, 2015.
7. Technical standard of USSR, (1989) (TU 64-4-87-89).
8. *Elaeagnus rhamnoides*. Plants for a future-Database search (http://ibiblio.org/pfaf/cgi-bin/arr_.html?Elaeagnus+rhamnoides&CAN=LATIND).
9. PDR for Herbal Medicines (2000) Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C., LaGow B., editors. 4th ed. Thomson PDR, Montvale, p. 681.
10. Harrison J.E., Beveridge T. Fruit structure of *Hippophaë rhamnoides* cv. Indian Summer (sea buckthorn). *Canad J Bot*, 80, 399-409, 2002.
11. Dioscurides de Materia Medica -Διοσκουρίδης Περί ύλης Ιατρικής Ο Ελληνικός Κώδικας 1 της Εθν. Βιβλιοθήκης της Νεαπόλεως Επιμ Α. Τσελίκας Εκδ Μίλητος Αθήνα 1999 σελ 210
12. Yang B., Kalimo K.O., Tahvonon R.L., Mattila L.M., Katajisto J.K., Kallio H.P. Effect of dietary supplementation with sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seed and pulp oils on the fatty acid composition of skin glycerophospholipids of patients with atopic dermatitis. *J. Nutr. Biochem.* 11(6), 338-340, 2000.
13. Geetha S., Jayamurthy P., Pal K., Pandey S., Kumar R., Sawhney R.C. Hepatoprotective effects of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. *J. Sci. Food Agricult.* 88 (9), 1592-1597, 2008.
14. Goel H.C., Prasad J., Singh S., Sagar R.K., Kumar I.P., Sinha A.K. Radioprotection by a herbal preparation of *Hippophaë rhamnoides*, RH-3, against whole body lethal irradiation in mice. *Phytomedicine*, 9, 15-21, 2002.
15. Goel H.C., Gupta D., Gupta S., Garg A.P., Bala M. Protection of mitochondrial system by *Hippophaë rhamnoides* L. against radiation-induced oxidative damage in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 135-143, 2005.
16. Gao Z.-L., Gu X.-H., Cheng F.-T., Jiang F.-H. Effect of Sea buckthorn on liver fibrosis: A clinical study. *World J. Gastroenterol.* 9, 1615-1617, 2003.
17. Basu M., Prasad R., Jayamurthy P., Pal K., Arumughan C., Sawhney R.C. Anti-atherogenic effects of seabuckthorn (*Hippophaea rhamnoides*) seed oil. *Phytomed.* 14(11), 770-777, 2007.
18. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. (1995) A compendium of Indian medicinal plants Vol 4. Publications & Information Directorate..
19. Pawar V.S., Shivakumar H. A current status of adaptogens: Natural remedy to stress. *Asian Pacif. J. Trop. Dis.* 2(1), S480-S490, 2012.
20. The temporary monograph of Russian Federation pharmacopoeia. Moscow, (2003) (VFS 42-0616).
21. Zamkovaya E.A. Hyporamine as an agent for prophylaxis of acute virus infections of the respiratory tract. *J. Russ. Open Med.* 11(4), 170, 2003.
22. Turova A.D., Sapozhnikova F.N. Medicinal plants of the USSR and their use Moscow, Meditsina, 4, 3-4, 1984.
23. Lee H.-I., Kim M.-S., Lee K.-M., Park S.-K., Seo K.-I., Kim H.-J., Kim M.-J., Lee M.-K. Anti-visceral obesity and antioxidant effects of powdered sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf tea in diet-induced obese mice. *Food Chem. Toxicol.* 49 (9), 2370-2376, 2011.

24. Li T.S.C. Sea buckthorn: new crop opportunity. 1997 (<http://www.hort.pur-due.edu/newcrop/proceedings1999/v4-335.html>).
25. Kumar R., Phani Kumar G., Chaurasia O.P., Singh S.B. Phytochemical and pharmacological profile of seabuckthorn oil: A review. *Res. J. Med. Plant* 5 (5), 491-499, 2011.
26. Kumar Y, M.S., Tirpude, R.J., Maheshwari, D.T., Bansal, A., Misra, K. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves *in vitro*. *Food Chem.* 141 (4), 3443-3450, 2011.
27. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing, Pharmacopoeia Commission of the Ministry of Public Health, (2005).
28. Yue M.-E., Jiang T.-F., Shi Y.-P. Fast determination of flavonoids in *Hippophae rhamnoides* and its medicinal preparations by capillary zone electrophoresis using dimethyl- β -cyclodextrin as modifier. *Talanta*, 62, 695-699, 2004.
29. European Pharmacopoeia, 5th ed. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
30. Kallio H., Yang B., Peippo P. Effects of different origins and harvesting time on vitamin C, tocopherols, and tocotrienols in sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*), berries. *J. Agricult. Food Chem.* 50 (21), 6136-6142, 2002.
31. Andersson S.C., Olsson M.E., Johansson E., Rumpunen K. Carotenoids in sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries during ripening and use of pheophytin a as a maturity marker. *J. Agricult. Food Chem.* 57 (1), 250-258, 2009.
32. Rösch D., Bergmann M., Knorr D., Kroh L.W. Structure antioxidant efficiency relationships of phenolic compounds and their contribution to the antioxidant activity of sea buckthorn juice. *J. Agric. Food Chem.* 51 (15), 4233-4239, 2003.
33. Chevallier A. (2000) Encyclopaedia of herbal medicine. London, Dorling Kindersley
34. Dharmananda S. Sea buckthorn (<http://www.itmonline.org/arts/seabuck-thorn.htm>).
35. Halis S., Gumustekin K., Taysi S., Keles S., Oztasan N., Aktas O., Altinkaynak K., Timur H., Akcay F., Akar S., Dane S., Gul M. Beneficial effects of *Hippophae rhamnoides* L. on nicotine induced oxidative stress in rat blood compared with vitamin E. *Biol. Pharm. Bull.* 25:1133-1136, 2002.
36. Kumar I.P., Namita S., Goel H.C. Modulation of chromatin organization by RH-3, a preparation of *Hippophae rhamnoides*, a possible role in radioprotection. *Mol. Cell Biochem.* 238, 1-9, 2002.
37. Prakash H et al. Modification of gamma radiation induced response of peritoneal macrophages and splenocytes by *Hippophae rhamnoides* (RH-3) in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 1065-1072, 2005.
38. Maheshwari D.T., Yogendra Kumar M.S., Verma S.K., Singh V.K., Singh S.N. Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. *Food Chem. Toxicol.* 49 (9), 2422-2428, 2011.
39. Hsu Y.-W., Tsai C.-F., Chen W.-K., Lu F.-J. Protective effects of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.* 47 (9), 2281-2288, 2009.
40. Eccleston C., Baoru Y., Tahvonon R., Kallio H., Rimbach G.H., Minihane A.M. Effects of an antioxidant-rich juice (sea buckthorn) on risk factors for coronary heart disease in humans. *J. Nutr. Biochem.* 13 (6), 346-354, 2002.
41. Kim J.-S., Kwon Y.-S., Sa Y.-J., Kim M.-J. Isolation and identification of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) phenolics with antioxidant activity and α -glucosidase inhibitory effect. *J. Agricult. Food Chem.* 59 (1), 138-144, 2011.
42. Varshneya C., Kant V., Mehta M. Total phenolic contents and free radical scavenging activities of different extracts of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) pomace without seeds. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 63(2), 153-159, 2009.
43. Cheng J., Kondo K., Suzuki Y., Ikeda, Y., Meng X., Umemura K. Inhibitory effects of total flavones of *Hippophae rhamnoides* L on thrombosis in mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Life Sci.* 72(20), 2263-2271, 2003.
44. Bao M., Lou Y. Flavonoids from seabuckthorn protect endothelial cells (EA.hy926) from oxidized low-density lipoprotein induced injuries via regulation of LOX-1 and eNOS expression. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 48 (1), 834-841, 2006.
45. Pang X., Zhao J., Zhang W., Zhuang X., Wang J., Xu

- R., Xu Z., Qu W. Antihypertensive effect of total flavones extracted from seed residues of *Hippophae rhamnoides* L. in sucrose-fed rats. *J. Ethnopharmacol.* 117 (2), 325-331, 2011.
46. Wang J., Zhang W., Zhu D., Zhu X., Pang X., Qu W. Hypolipidaemic and hypoglycaemic effects of total flavonoids from seed residues of *Hippophae rhamnoides* L. in mice fed a high-fat diet. *J. Sci. Food Agric.* 91(8), 1446-1451, 2011.
 47. Xu Y., Li G., Han C., Sun L., Zhao R., Cui S. Protective effects of *Hippophae rhamnoides* L. juice on lead-induced neurotoxicity in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 490-494, 2005.
 48. Yang L., Chen X., Qiang Z., Jun Y., Liu R., Xiang T., In vitro anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *J. Ethnopharmacol.* 98, 329-333, 2005.
 49. Shipulina L.D., Tolkachev, O.N., Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Shkarenkov A.A. (2005) Anti-viral, anti-microbial and toxicological studies on Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) A Multipurpose Wonder Plant, 2, 471-483. In: Singh V. (Eds): Seabuckthorn (*Hippophae* L.), Biochem pham, Daya Publishing House, New Delhi, India
 50. Jain M., Ganju, L., Katiyal A., Padwad Y., Mishra K.P., Chanda S., Karan D., Sawhney R.C. Effect of *Hippophae rhamnoides* leaf extract against Dengue virus infection in human blood-derived macrophages. *Phytomedicine*, 15(10), 793-799, 2008.
 51. Chauhan A.S., Negi P.S., Ramteke, R.S. Antioxidant and antibacterial activities of aqueous extract of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seeds. *Fitoterapia*, 78 (7-8), 590-592, 2007.
 52. Larmo P.S., Yang B., Hyssälä J., Kallio H.P., Erkkola R. Effects of sea buckthorn oil intake on vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*, 79(3), 316-321, 2014.
 53. Sadhu A., Upadhyay P., Agrawal A., Ilango K., Karmakar D., Singh G.P.I., Dubey G.P., Management of Cognitive Determinants in Senile Dementia of Alzheimer's Type: Therapeutic Potential of a Novel Polyherbal Drug Product. *Clin. Drug Invest.* 34(12), 857-869, 2014.
 54. Xiao M., Qiu X., Yue D., Cai Y., Mo Q. Influence of *hippophae rhamnoides* on two appetite factors, gastric emptying and metabolic parameters, in children with functional dyspepsia. *Hellen. J. Nucl. Med.* 16(1), 38-43, 2013.
 55. Guo X-F, Yang B., Cai W., Li D: Effect of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) on blood lipid profiles: A systematic review and meta-analysis from 11 independent randomized controlled trials. *Trends Food Sci & Tech*, 61, 1-10, 2017.
 56. Johansson A.K., Korte H., Yang B., Stanley J.C., Kallio H.P. Sea buckthorn berry oil inhibits platelet aggregation. *J. Nutr. Biochem.* 11(10), 491-495, 2000.
 57. Suomela J.-P., Ahotupa M., Yang B., Vasankari T., Kallio H. Absorption of flavonols derived from sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) and their effect on emerging risk factors for cardiovascular disease in humans. *J. Agric. Food Chem.* 54(19), 7364-7369, 2006.
 58. Linderborg K.M., Lehtonen H.-M., Järvinen R., Viitanen M., Kallio H. The fibres and polyphenols in sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) extraction residues delay postprandial lipemia. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 63(4), 483-490, 2012.
 59. Bahramsoltani R., Farzaei M.H., Rahimi R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: An integrative review. *Archiv Derm. Res.* 306(7), 601-617, 2014.
 60. Bal L.M.; Meda V; Naik S.N., Satya S. Sea buckthorn berries: a potential source of valuable nutrients for nutraceuticals and cosmoceuticals. *Food Res Int. Exotic Fruits: their Composition*, Nutr. Agroindustr. Pot. 44(7), 1718-1727, 2011.
 61. Xing J., Yang B., Dong Y., Wang B., Wang J., Kallio H.P. Effects of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil on burn wounds in rats. *Food Chem. Toxicol*, 47, 1146-1153, 2002.
 62. Xing J., Yang B., Dong Y., Wang B., Wang J., Kallio H.P. Effects of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed and pulp oils on experimental models of gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*, 73(7-8), 644-650, 2002.
 63. Zeb A. Important therapeutic uses of sea buckthorn (*Hippophae*): a review. *J. Biol. Sci.* 4 (5), 687-693, 2004.
 64. Yang Khan B.A., Akhtar N., Mahmood T. A com-

- prehensive review of a magic plant *Hippophae rhamnoides*. *Pharmacogn.J.* 2 (16), 58-61, 2010.
65. Upadhyay N.K., Kumar R., Mandotra S.K., Meena R.N., Siddiqui M.S., Sawhney R.C., Gupta A. Safety and healing efficacy of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed oil on burn wounds in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 47(6), 1146-1153, 2009.
 66. Beveridge T., Li TS. C., Oomah B.D., Smith A. Sea Buckthorn Products: Manufacture and Composition. *J. Agric. Food Chem.*, 47 (9), 3480-3488, 1999.
 67. Krejcarová J., Straková E., Suchý P., Herzig I., Karásková, K. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a potential source of nutraceuticals and its therapeutic possibilities - A review. *Acta Veterinaria Brno*, 84(3), 257-268, 2015
 68. Huff N.K., Auer A.D., Garza F., Keowen M.L., Kearney M.T., McMullin R.B., Andrews F.M. Effect of Sea Buckthorn Berries and Pulp in a Liquid Emulsion on Gastric Ulcer Scores and Gastric Juice pH in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 26(5), 1186-1191, 2012.
 69. Solcan C., Gogu M., Floristean V., Oprisan B., Solcan G. The hepatoprotective effect of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) berries on induced aflatoxin B1 poisoning in chickens. *Poultry Sci.* 92(4), 966-974, 2013.
 70. Patial V., Asrani R.K., Patil R.D., Ledoux D.R., Rottinghaus G.E. Pathology of ochratoxin a-induced nephrotoxicity in Japanese quail and its protection by sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *Avian Dis.* 57(4), 767-779, 2013.
 71. Abraham Z., Bhakuni D.S., Garg H.S., Goel A.K., Mehrotra B.N., Patnaik G.K. Screening of Indian plants for biological activity. Part XII. *Indian J. Exper. Biol.* 24, 48-68, 1986.
 72. Nersesyan A, Muradyan R. Sea buckthorn juice protects mice against genotoxic action of cisplatin. *Exper Oncol*, 26, 153-155, 2004.
 73. Saggu S., Divekar H.M., Gupta V., Sawhney R.C., Bamerjee P.K., Kumar P. Adaptogenic and safety evaluation of sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaf extract: a dose dependent study. *Food Chem. Toxicol.* 45, 609-617, 2007.
 74. Grad S.C., Muresan I., Dumitrascu D.L. Generalized yellow skin caused by high intake of sea buckthorn. *Forsch Komplementmed.* 19(3), 153-156, 2012.
 75. Li, Y., Xu C., Zhang Q., Liu J.Y., Tan R.X. In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *J. Ethnopharmacol.* 98(3): p. 329-, 2005
 76. Zhu, F., M. Zhang, and J. Wang, Inhibitory effect of total flavones of *Hippophae rhamnoides* L. on angiotensin converting enzyme from rabbit. *Chin. J. Clin. Pharm* (China), 9: 95-98, 2000.
 77. Chauhan A.S., Negi P.S., Ramteke R.S., Antioxidant and antibacterial activities of aqueous extract of Sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) seeds. *Fitoterapia*, 78, 590-592, 2007.



Meeting Highlights

Με επιτυχία πραγματοποιήθηκε το 17ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Φαρμακοχημείας (17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry (HSMC-17) 1-3 Ιουνίου 2017, στο αμφιθέατρο Κ.Ε.Δ.Ε.Α. του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Το Συμπόσιο διοργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας και ήταν υπό την αιγίδα της **European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC)**. Τα συμπόσια αυτά αποτελούν θεσμό για την Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας και πραγματοποιούνται κάθε δυο χρόνια. Επίσημη γλώσσα του Συμποσίου ήταν η αγγλική και υπήρχε αυξημένη διεθνής συμμετοχή, ιδιαίτερα από την Ιταλία, τις Βαλκανικές χώρες, τη Σλοβακία, την Τσεχία, την Πολωνία και την Τουρκία. Συνολικά συμμετείχαν πάνω από 170 επιστήμονες-ερευνητές.

Το πρόγραμμα περιλάμβανε 4 βασικές, 19 κύριες ομιλίες και 17 προφορικές ανακοινώσεις, ενώ υπήρχαν και 107 ανηρτημένες ανακοινώσεις (posters). Οι βασικές ομιλίες έγιναν από διακεκριμένους επιστήμονες, τη **Rebecca C. Wade** με τίτλο **COMPUTATIONAL APPROACHES TO PROTEIN TARGET DYNAMICS FOR DRUG DISCOVERY**, τον **Stefano Alcaro** με τίτλο **THE CHALLENGE OF MULTI-TARGETING DRUG DESIGN SEEN FROM A COMPUTATIONAL CHEMISTRY POINT OF VIEW**, τον **Maurizio Botta** με τίτλο **THE FIRST MOLECULE INTERACTING WITH A HOST PROTEIN FOR THE INHIBITION OF MULTIPLE VIRUSES** και τον **Νεκτάριο Ταβερναράκη** με τίτλο **AUTOPHAGIC PATHWAYS IN HEALTH AND DISEASE: MITOPHAGY AND NEURODEGENERATION**.

Το 17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry (HSMC-17) took successfully place in **June 1-3, 2017** in **Thessaloniki, Greece**. The Symposium was organized by the **Hellenic Society of Medicinal Chemistry** and was sponsored by the **European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC)**. The HSMC-Symposia are traditionally organized every two years. The official language was English and there was increased international participation, in particular from Italy, the Balcan countries, Slovakia, the Check Republic, Poland and Turkey. In total more than 170 scientists participated in the Symposium.

The program included 4 plenary lectures, 19 main lectures, and 17 oral communications, while there were 107 poster). The plenary lectures were presented by distinguished invited speakers: **Rebecca C. Wade** presented **'COMPUTATIONAL APPROACHES TO PROTEIN TARGET DYNAMICS FOR DRUG DISCOVERY'**, **Stefano Alcaro** presented **'THE CHALLENGE OF MULTI-TARGETING DRUG DESIGN SEEN FROM A COMPUTATIONAL CHEMISTRY POINT OF VIEW'**, **Maurizio Botta** - **'THE FIRST MOLECULE INTERACTING WITH A HOST PROTEIN FOR THE INHIBITION OF MULTIPLE VIRUSES'** and **Nektarios Tavernarakis**- **'AUTOPHAGIC PATHWAYS IN HEALTH AND DISEASE: MITOPHAGY AND NEURODEGENERATION'**.

The Symposium focused on topics concerning the Synthesis of new pharmacological active



Το Συμπόσιο εστίασε σε θέματα σύνθεσης νέων φαρμακολογικώς δραστικών ενώσεων, κυρίως ως αντικαρκινικών και αντι-ιικών παραγόντων, σε υπολογιστικές μεθόδους για το σχεδιασμό νέων ενώσεων και /ή την κατανόηση του μηχανισμού δράσης, καθώς και σε ευρύτερα θέματα χημικής βιολογίας. Επί πλέον για πρώτη φορά το Πανελλήνιο Συμπόσιο Φαρμακοχημείας συνοδεύτηκε από δορυφορικό συμπόσιο Φαρμακευτικής Ανάλυσης, στο οποίο αναπτύχθηκαν θέματα μεταβολομικής και πρωτεομικής, βιοανάλυσης ανίχνευσης φαρμάκων σε βιολογικούς ιστούς και βιομμητικής χρωματογραφίας.

Στα πλαίσια του Συμποσίου σε ειδική τελετή έγινε η βράβευση του ομότιμου καθηγητή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Πάνου Κουρουνάκη, ο οποίος ήταν από τα ιδρυτικά μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακοχημείας και διετέλεσε Πρόεδρος της εταιρείας επί σειρά ετών. Ο τιμώμενος έδωσε διάλεξη με τίτλο *Thoughts on teaching and research in Medicinal Chemistry*.

Τέλος επιλέγηκαν οι τρεις καλύτερες ανηρτημένες ανακοινώσεις και βραβεύτηκαν οι εξής νέοι ερευνητές:

- **Διονύσης – Παναγιώτης Κίντος** για την ανηρτημένη ανακοίνωση
NEW 3,4-DIHYDROQUINOXALIN-2(1H)-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE (sGC) ACTIVATORS.
Dionisis-Panagiotis Kintos,
Manolis A. Fousteris, Athanasios Papakyriakou,
Sotiris S. Nikolaropoulos

compounds σύνθεσης, mainly anticancer and antiviral agents, computational methods for drug design or/and for understanding the mechanism of action, as well as on topics within the broader frame of chemical biology. Moreover, for the first time the HSMC-17 was accompanied by a satellite Symposium on Pharmaceutical Analysis, during which metabolomics, proteomics bioanalysis, drug detection on biological tissues and biomimetic chromatography were discussed.

In the frame of HSMC017 and in a specially dedicated session, the Hellenic Society of Medicinal Chemistry honored Emeritus Professor of the Aristotle University of Thessaloniki Panos Kourounakis, who was one of the founders of the HSMC and for many years President of the Society. Emeritus Professor Panos Kourounakis gave a lecture entitled *'Thoughts on teaching and research in Medicinal Chemistry'*.

Finally, best posters awards were assigned to three young scientists. The awarded young scientists are:

- **Dionisis-Panagiotis Kintos** for the poster
NEW 3,4-DIHYDROQUINOXALIN-2(1H)-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE (sGC) ACTIVATORS
Dionisis-Panagiotis Kintos, Manolis A. Fousteris, Athanasios Papakyriakou, Sotiris S. Nikolaropoulos
The work was conducted in the Laboratory of Medicinal Chemistry, Department of Pharmacy,



Η εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας, στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών σε συνεργασία με το Centre for Biological Sciences, University of Southampton, U.K.

- **Ερωφίλη Γιαννακοπούλου** για την ανηρτημένη ανακοίνωση

BROADLY EFFECTIVE METAL CHELATORS, AS INFLUENZA PA ENDONUCLEASE AND HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

Erofil Giannakopoulou, Annelies Stevaert, Efseveia Frakolaki, Vassilios Myrianthopoulos, Emmanuel Mikros, Ralf Bartenschlager, Niki Vassilaki, Lieve Naesens, and Grigoris Zoidis

Η εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Χημείας, στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Belgium, το Εργαστήριο Μοριακής Ιολογίας του Ινστιτούτου Παστέρ στην Αθήνα και το Department of Infectious Diseases, Molecular Virology, University of Heidelberg, Germany

- **Greco Chiara** για την ανηρτημένη ανακοίνωση
- SYNTHESIS OF A NEW GENERATION OF PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDINES AS SGK-1 INHIBITORS**

Greco Chiara, Sanna Monica, Musumeci Francesca, Giacchello Ilaria, Perrotti Nicola, Alcaro Stefano, Ortuso Francesco, Schenone Silvia

Η εργασία πραγματοποιήθηκε στο Department of Pharmacy, University of Genoa σε συνεργασία με το Department of "Scienze della Salute", University "Magna Graecia" of Catanzaro, Italy

University of Patras, in cooperation with the Centre for Biological Sciences, University of Southampton, U.K.

- **Erofil Giannakopoulou** for the poster **BROADLY EFFECTIVE METAL CHELATORS, AS INFLUENZA PA ENDONUCLEASE AND HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS**

Erofil Giannakopoulou, Annelies Stevaert, Efseveia Frakolaki, Vassilios Myrianthopoulos, Emmanuel Mikros, Ralf Bartenschlager, Niki Vassilaki, Lieve Naesens, and Grigoris Zoidis
The work was conducted in the Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens in cooperation with Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Belgium, the Molecular Virology Laboratory, Hellenic Pasteur Institute, Athens and Department of Infectious Diseases, Molecular Virology, University of Heidelberg, Germany

- **Greco Chiara** for the poster **SYNTHESIS OF A NEW GENERATION OF PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDINES AS SGK-1 INHIBITORS**

Greco Chiara, Sanna Monica, Musumeci Francesca, Giacchello Ilaria, Perrotti Nicola, Alcaro Stefano, Ortuso Francesco, Schenone Silvia

The work was conducted in the Department of Pharmacy, University of Genoa in cooperation with the Department of "Scienze della Salute", University "Magna Graecia" of Catanzaro, Italy

22nd European Symposium on Quantitative Structure- Activity Relationship

Σε συνδιοργάνωση με την Τουρκία η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας διοργανώνει το 22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (22nd EuroQSAR) στη Θεσσαλονίκη 16-20 Σεπτεμβρίου 2018. Είναι η δεύτερη φορά που το διεθνές αυτό συνέδριο διοργανώνεται στην Ελλάδα. Το 2010 η Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας είχε πραγματοποιήσει το αντίστοιχο 18th EuroQSAR συνέδριο στη Ρόδο με εξαιρετική επιτυχία.

Η ιστοσελίδα του συμποσίου είναι <http://euroqsar2018.org/>

Ακολουθεί η πρώτη ανακοίνωση και η πρόσκληση του συμποσίου

22nd EuroQSAR

22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery

Grand Hotel Palace

Thessaloniki, Greece - September 16-20, 2018

The European Quantitative Structure-Activity Relationships (EuroQSAR) Symposia are major scientific events that have been organized in different cities of Europe since 1973. They have the fascinating scope to promote and disseminate advances in rational approaches in drug design and discovery and ensure a worldwide attendance of prominent scientists from both academia and industry.

The 22nd EuroQSAR 2018 symposium, entitled "Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery", will take place September 16-20, 2018 in Thessaloniki, Greece. It is a Turkish-Greek co-organization and an EFMC sponsored event.

The symposium will focus on:

- ADME Prediction and Computational Toxicology for Safer and Efficacious Drugs,
- Big Data Analysis, Cloud Resources and Precision Medicine,
- Binding Kinetics in Drug Discovery,
- Biotechnology Targeted Drug Discovery,



- Cheminformatics / Pharmacoinformatics in the Era of Biological Complexity,
- Computational Biology and Quantum Enzymology,
- Computational Methods for Nanotechnology in Drug Discovery,
- Epigenetic Drug Targets,
- Homology Modelling for Drug Discovery,
- Ligand-Based and Structure-Based Approaches to Drug Design,
- Modelling of Natural Drugs
- Molecular Dynamic Simulations and Related

- Methods,
- Multi-Targeting Drug Design,
 - New avenues in QSAR Methodology and Applications,
 - Protein Target Dynamics for Drug Discovery,
 - Targeting Protein-Protein Interactions,

The scientific program of the Symposium will include plenary lectures, keynote lectures, oral communications, companies' workshops, poster presentations and a commercial exhibition.

The symposium will take place in Thessaloniki, a cozy and cosmopolitan European city, which inte-

grates the ancient Greek, Byzantine, Ottoman and Jewish culture, art, history, and cuisine. In the cross-road of Balkans and Middle east, it is situated at the Aegean sea, close to beautiful beaches and Mount Olympus, while it has easy access from most European cities. It is the area where Aristotle elaborated his philosophy and Alexander the Great started the era which changed ancient world and history.

The venue will be one of the well-known 5 stars hotels, Grand Hotel Palace, which is constructed and furnished resembling a royal palace.

We look forward to your active participation!

Symposium Chair

Prof. Ismail Yalcin

Symposium Co-Chairs

Prof. Anna Tsantili and Prof. Esin Aki-Yalcin

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS

21-24 MAY 2017

STOCKHOLM, SWEDEN

The 6th Pharmaceutical Sciences World Congress

<http://pswc2017.fip.org/>

1 - 3 JUNE 2017

THESSALONIKI, GREECE

17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry (HSMC-17)

www.hsmc.gr

11 - 14 JUNE 2017

COPENHAGEN, DENMARK

1st RSC Anglo-Nordic Medicinal Chemistry Symposium

<http://www.rsc.org/events/detail/23370/1st-rsc-anglo-nordic-medicinal-chemistry-symposium>

25 - 28 JUNE 2017

DUBROVNIK, CROATIA

Joint Meeting on Medicinal Chemistry

<http://www.jmmc2017.hr/>

27 - 31 AUGUST 2017

VIENNA, AUSTRIA

EFMC-ASMC'17 - International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry

http://www.ldorganisation.com/v2/produits.php?langue=english&cle_menus=1238916357

31 AUGUST - 1 SEPTEMBER 2017

VIENNA, AUSTRIA

EFMC-YMCS 2017 - 4th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium

[EFMC-YMCS website](#)

5 - 8 SEPTEMBER 2017

BRATISLAVA, SLOVAKIA

46th EuroCongress on Drug Synthesis and Analysis

<https://sites.google.com/site/cfph2017>

16-18 SEPTEMBER 2017

ATHENS, GREECE

Progress in Liposomal Drug and Vaccine Delivery

<http://www.liposomesociety.com/home/conference/>

17-21 SEPTEMBER 2017

HERAKLION, GREECE

10th International Conference on Instrumental Methods of Analysis, Modern Trends and Applications, IMA-2017

<http://www.ima2017.gr/>

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ | MEETINGS**20-23 SEPTEMBER 2017****RIMINI, ITALY**

17th International Conference on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA2017)

<http://www.rdpa2017.com/index.html>**27-28 NOVEMBER 2017****IN BERLIN, GERMANY**

2nd World Congress on Clinical Trials in Diabetes (WCTD2017)

<http://www.wctd2017.com/default.aspx>**2-6 SEPTEMBER 2018****LJUBLJANA, SLOVENIA**

XXV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2018)

http://www.efmc.info/infos.php?langue=english&cle_menus=1201086269&cle_data=1453388474&cle_summary=1113380777&l_month=09&l_year=2018**16-20 SEPTEMBER 2018****THESSALONIKI, GREECE**

22nd European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship

<http://euroqsar2018.org/>**20-21 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2018 ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ**

9η Δημερίδα + Έκθεση ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ και ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΥΓΕΙΑΣ

-2ο Επιστημονικό Συνέδριο Φαρμακευτικής Φροντίδας

<http://www.pharmamanage.gr>**17-18 ΜΑΡΤΙΟΥ 2018****ΖΑΠΠΕΙΟ ΜΕΓΑΡΟΝ, ΑΘΗΝΑ**

DYO Forum 2018

<http://dyoforum.gr/>**24-26 MAY, 2018****TITANIA HOTEL, ATHENS, GREECE**

EUFEPS Annual Meeting 2018

<http://www.eufepsannualmeeting2018.org/>**16-20 SEPTEMBER, 2018****THESSALONIKI, GREECE**

22nd European Symposium on Quantitative Structure - Activity Relationship Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery

<http://euroqsar2018.org/>