

*Katarzyna Zabłocka-Słowińska, Katarzyna Jawna¹⁾, Halina Grajeta,
Jadwiga Biernat²⁾*

INTERAKCJE POMIĘDZY SKŁADNIKAMI SUPLEMENTÓW DIETY A WYBRANYMI LEKAMI STOSOWANYMI W TERAPII CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Katedra i Zakład Bromatologii i Dietetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. *H. Grajeta* prof. nadzw.

¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Bromatologii i Dietetyki

²⁾ Katedra Żywienia Człowieka Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. *J. Biernat*

Hasła kluczowe: suplement diety, interakcje, statyny, β -blokery.
Key words: dietary supplement, interaction, statins, β -blockers.

W opiece nad chorymi ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, poza farmakoterapią istotna jest również edukacja w kierunku poprawy jakości ich funkcjonowania. Wraz z rosnącym tempem codziennego życia chorzy często poszukują tzw. „alternatyw dla prawidłowego stylu życia”, czyli metod i czynników, które przy niskim wysiłku zapewniają poczucie pozorowanej dbałości o zdrowie. Suplementy diety przeznaczone są do uzupełniania prawidłowego żywienia i funkcjonowania zdrowego organizmu, często jednak przyjmowane są również przez osoby chore (1). W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstotliwości stosowania suplementów diety, co wynika z powszechnej ich dostępności, ale także ze zwiększonej świadomości społeczeństwa dotyczącej zapotrzebowania na poszczególne składniki pożywienia (2, 3). Wiedza na temat roli czynników żywieniowych w profilaktyce i dietoterapii nadciśnienia oraz miażdżycy jest coraz szersza. Badania epidemiologiczne i eksperymentalne dowodzą, że stosowanie suplementów diety zawierających niektóre witaminy, składniki mineralne o charakterze antyoksydacyjnym i kwasy tłuszczowe n-3, może przyczynić się do poprawy stanu odżywienia oraz parametrów związanych z nadciśnieniem i miażdżycą (4, 5, 6). Poznano jednak wiele interakcji pomiędzy składnikami suplementów diety, a lekami stosowanymi w tych jednostkach chorobowych, które mogą zmieniać profil działania leków.

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa oceniającego skutki interakcji pomiędzy wybranymi lekami stosowanymi w terapii nadciśnienia oraz miażdżycy, a niektórymi składnikami suplementów diety.

Nadciśnienie tętnicze

Złożony mechanizm regulacji ciśnienia tętniczego krwi powoduje, że leczenie farmakologiczne nadciśnienia jest możliwe z wykorzystaniem wielu różnie dzia-

łających leków. Obecnie lekami pierwszego wyboru są: β -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT1, leki moczopędne i antagoniści kanałów wapniowych (7). Nadciśnienie tętnicze jest niezależnym czynnikiem rozwoju choroby niedokrwiennej i niewydolności serca, a także udaru mózgu, niewydolności nerek i miażdżycy, dlatego też chorzy powinni być otoczeni kompleksową opieką lekarską (8). Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zależne jest w głównej mierze od prawidłowo prowadzonej farmako- i dietoterapii. Przy powszechnym przyjmowaniu suplementów diety należy brać także pod uwagę skutki interakcji pomiędzy nimi a lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Interakcje pomiędzy wybranymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu tętniczym a składnikami suplementów diety

Żurawina amerykańska (*Vaccinium macrocarpon*) to obecnie popularny składnik suplementów diety stosowanych w zapobieganiu zakażeniom układu moczowego. Jednoczesne przyjmowanie preparatów zawierających w składzie *V. macrocarpon* oraz leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym może być potencjalnie niebezpieczne ze względu na hamujący wpływ biologicznie czynnych składników występujących w tej roślinie na aktywność izoenzymu CYP 3A4. Fitozwiązkami występującymi w *V. macrocarpon*, które odpowiadają za hamowanie aktywności CYP 3A4, są triterpeny (9). Izoenzym ten bierze udział w metabolizmie wielu leków, m.in. antagonistów kanałów wapniowych (10). W badaniach przeprowadzonych przez *Uesawa* i współpr. (11) wykazano, że podawanie szczurom soku żurawinowego obniżało o ok. 12–18% aktywność izoenzymu CYP 3A4 uczestniczącego w metabolizmie nifedypiny, zmniejszało wartość klirensu leku o ok. 40% oraz powodowało wzrost wartości pola powierzchni pod krzywą (*area under curve* – AUC) dla tego leku aż o ok. 60%.

Cytryniec chiński (*Schisandra chinensis*) jest rośliną od wielu lat stosowaną w chińskiej medycynie. Ekstrakt z jego owoców jest wymieniany w składzie następujących suplementów diety dostępnych w Polsce: Libidin, IntymY, IntymX, Red-Power. W badaniach *Makino* i współpr. (12) szczurom podawano pojedynczą dawkę nifedypiny (2 mg/kg m.c.), a po 30 min – ekstrakt z cytryńca w dawce 50 mg/kg m.c. lub placebo. Stężenie nifedypiny oznaczane w surowicy krwi było istotnie wyższe w grupie szczurów, którym podawano cytryniec chiński, niż w grupie kontrolnej.

Suplementy diety oraz leki ziołowe zawierające w składzie miłorząb dwukłapowy (*Ginkgo biloba*) również mogą powodować zwiększenie stężenia nifedypiny w surowicy krwi oraz nasilać niekorzystne działanie leku. W badaniu *Yoshioka* i współpr. (13) wykazano, że maksymalne stężenie (C_{\max}) leku w surowicy krwi badanych ochotników wzrosło o 30%, a u dwóch osób zaobserwowano nawet dwukrotny wzrost C_{\max} nifedypiny po podaniu ekstraktu z *G. biloba*. Istotne było zwiększenie częstotliwości występowania bólów i zawrotów głowy, uderzeń gorąca, a także wzrost akcji serca u badanych przyjmujących jednocześnie lek i ekstrakt roślinny. Nie zaobserwowano jednak zmian ciśnienia krwi. W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach, ekstrakt z miłorzębu dwukłapowego w dawce 20 mg/kg m.c. zwiększał maksymalne stężenie nifedypiny w surowicy krwi oraz wartość AUC o ok. 60% (14). Substancje biologicznie czynne występujące w *G. biloba*

zmniejszają efekt pierwszego przejścia nifedypiny oraz hamują aktywność izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450, co powoduje osłabienie metabolizmu leku, a tym samym nasila jego działanie. W badaniu *Shinozuka* i współpr. (15) wykazano, że 0,5% zawartość ekstraktu z *Ginkgo biloba* w paszy szczurów, którym podawano nikardypinę w dawce 30 mg/kg m.c. *per os* (*p.o.*), prowadziła do osłabienia efektu hipotensyjnego w porównaniu do wyników uzyskanych w grupie szczurów kontrolnych. Autorzy wykazali ponadto istotny statystycznie wzrost zawartości enzymów cytochromu P450, a także aktywności transferazy-S-glutationowej – odpowiednio: 1,55 vs 0,44 nmol/mg białka oraz 1333,3 vs 521,8 mmol/mg białka/min w grupie szczurów, którym podawano ekstrakt z *G. biloba* w porównaniu do grupy kontrolnej. Wpływ suplementów diety i leków ziołowych zawierających ekstrakt z *G. biloba* na działanie leków z grupy antagonistów kanałów wapniowych jest – jak wskazują powyższe wyniki – niejednoznaczny i wymaga dalszych badań.

Mięta pieprzowa (*Mentha piperita*) jest powszechnie stosowana jako składnik aromatyzujący w produkcji żywności, kosmetyków i leków ziołowych, a także jako jeden ze składników następujących suplementów diety: Hepatimed, Gastrochol, Verdin Coolights, Lewitan MP (16). Badania *in vitro* wykazały, że olejek z mięty pieprzowej może być umiarkowanym inhibitorem enzymów metabolizujących nifedypinę (17). *Dresser* i współpr. (17) oceniali wpływ olejku z mięty pieprzowej na biodostępność felodypiny. Jednorazowe podanie 600 mg olejku 12 zdrowym ochotnikom powodowało wzrost wartości AUC i C_{max} felodypiny, odpowiednio o ok. 55% i 40%. Zmiany w farmakokinetyce leku wynikały z hamowania jego metabolizmu przez mentol i octan mentylu. Felodypina, podobnie jak nifedypina, również ulega metabolizmowi za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4.

Ostryż długi (*Curcuma longa*) jest powszechnie stosowaną przyprawą w kuchni indyjskiej, a także rośliną o długiej tradycji stosowania w medycynie wschodu. W Polsce dostępne są m.in. następujące suplementy diety, w skład których wchodzi *C. longa*: Tumerin, Curcumin Complex, Raphatenal. Jak wykazują badania, biologicznie aktywne związki kurkumy mogą wywoływać zróżnicowany wpływ na wchłanianie leków β -adrenolitycznych z przewodu pokarmowego (18, 19). Dwunastu zdrowym ochotnikom podawano przez 6 dni kurkuminę w dawce 300 mg/dobę, a ostatniego dnia – pojedynczą dawkę talinololu (50 mg). Wykazano, że kurkumina zmniejszała C_{max} leku w surowicy krwi oraz wartość AUC odpowiednio o 28% i 33%. Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie zmiany rytmu serca i ciśnienia krwi (18). *Zhang* i współpr. (19), badając na modelu zwierzęcym wpływ kurkuminy na działanie innego β -blokeru – celiprololu, otrzymali odmienne wyniki, świadczące o tym, że kurkumina zwiększała wchłanianie celiprololu. C_{max} celiprololu w surowicy krwi wzrastało aż o 90%, zaś wartość AUC dla tego leku – o 30%. Kurkumina jest inhibitorem P-glikoproteiny, w związku z czym powinna zwiększać wchłanianie jej substratów, do których należą zarówno talinolol i celiprolol. W przedstawionym wyżej badaniu klinicznym stężenie talinololu w surowicy krwi ulegało obniżeniu, co może wskazywać na inny mechanizm wchłaniania tego leku. Nie jest również jasne, czy wpływ kurkuminy na wchłanianie β -blokerów będzie miał taki sam przebieg u chorych osób, jak u badanych szczurów.

Melatonina jest hormonem produkowanym i pulsacyjnie uwalnianym przez szyszynkę. Zaburzenia w syntezie i wydzielaniu tego związku obserwowane są m.in.

w odnerwieniu szyszynki, ślepcie, marskości wątroby, a także w końcowym stadium niewydolności nerek. Usunięcie gruczołu prowadzi natomiast do całkowitego zaniku hormonu w surowicy krwi (20). Melatonina powoduje wzrost stężenia tlenu azotu w surowicy krwi w wyniku nasilania ekspresji syntazy tlenu azotu (21). Zwiększanie stężenia związku wazorelaksacyjnego przez melatoninę oraz jej działanie przeciwutleniające prowadzi do obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi (22). *Lusardi* i współpracownicy (23) oceniali wpływ melatoniny na ciśnienie skurczowe, rozkurczowe oraz akcję serca chorych z ustabilizowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych nifedypiną. Pomimo udowodnionego, zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i z udziałem ludzi, hipotensyjnego działania melatoniny, autorzy uzyskali zaskakująco odmienne wyniki. W grupie chorych leczonych nifedypiną i otrzymujących dodatkowo 5 mg melatoniny/dobę wykazano istotny statystycznie wzrost ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz wzrost akcji serca w odniesieniu do grupy kontrolnej leczonej tylko nifedypiną. Otrzymane wyniki badań autorzy tłumaczyli farmakokinetyczną i/lub farmakodynamiczną interakcją pomiędzy melatoniną, a nifedypiną. Melatonina może ponadto wchodzić w interakcje z kalmolidulną, co przekłada się na sygnalizację komórkową zależną od kationów wapnia. Zwiększone ciśnienie krwi indukowane melatoniną podczas terapii nifedypiną może być również wynikiem nasilonej wrażliwości na noradrenalinę baroreceptorów bądź tętnic, ujawniającej się po zastosowaniu leku (23).

Spożywanie tłustych ryb morskich i oleju rybiego wiąże się z obniżaniem ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym nagłej śmierci z powodu arytmii wieńcowej, migotania przedsionków. Obserwuje się ponadto pozytywny ich wpływ na normalizację ciśnienia krwi (24). W badaniach *Lungershausen* i współpracownicy (25) 29 pacjentów leczonych β -blokerami otrzymywało przez 6 tygodni dodatkowo 1,9 g kwasu eikozapentaenowego (EPA) i 1,5 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Po zakończeniu suplementacji obserwowano dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, odpowiednio o: 3,3 mmHg i 1,9 mmHg. Stwierdzono ponadto obniżenie stężenia triglicerydów oraz wzrost stężenia cholesterolu HDL w surowicy krwi, odpowiednio o: 21% i 15% (25). Wyniki badań biologicznych i klinicznych potwierdzają hipotensyjne działanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3. Mechanizm tego działania polega prawdopodobnie na stymulacji wydzielania prostaglandyn, które wpływają na kontrolę wydalania sodu i wody z organizmu. Regulują ponadto wydzielanie reniny i hamują działanie tromboksanu, przez co wpływają na rozszerzenie naczyń krwionośnych. Suplementacja diety kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 jest wskazana jako uzupełnienie leczenia hipotensyjnego β -blokerami oraz może przyczyniać się do zmniejszenia przyjmowanych dawek tych leków (25, 26, 27).

Dyslipidemia

Najczęściej stosowanymi lekami z wyboru w leczeniu hipercholesterolemii są statyny (28). Skuteczność terapeutyczna tej grupy leków wynika w głównej mierze z uzyskania optymalnego ich stężenia w surowicy krwi. Czynnikiem egzogennym wpływającym na stężenie leku w surowicy krwi jest nie tylko zastosowana dawka, ale również m.in. substancje występujące w pożywieniu i składniki suplementów

diety. Niedostateczna, bądź nadmierna biodostępność statyn jest przyczyną braku efektu terapeutycznego leku lub wystąpienia skutków ubocznych, m.in.: miotok-syczności, a w skrajnych przypadkach – rabdmiolizy. Takie działanie statyn jest obserwowane, gdy zostaną one zastosowane łącznie z substancjami wpływającymi na aktywność enzymów CYP 3A4 (29).

Interakcje pomiędzy składnikami suplementów diety a statynami

Skojarzone stosowanie statyn i nienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 prowadzi do obniżenia stężenia triglicerydów, apolipoproteiny B, białka C-re-aktywnego (CRP), interleukiny-6 (IL-6) w surowicy krwi. Jednoczesne połączenie tych leków i składników suplementów diety pozwala uniknąć działań niepożądanych, które mogą ujawniać się podczas skojarzonej terapii statyn: z fibratami (kamienie żółciowe, podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych, nasilona rabdmioliza) i z niacyną (podwyższona aktywność transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, zwiększone stężenie glukozy w surowicy krwi, dna moczano-wa) (30). W badaniach JELIS oceniano wpływ długotrwałego stosowania EPA na ryzyko występowania poważnych epizodów wieńcowych u chorych z hiperchole-sterolemią. Chorych podzielono losowo na dwie grupy – grupę EPA (n = 9326) otrzymującą codziennie 1800 mg EPA i lek z grupy statyn oraz grupę kontrolną (n = 9319), której podawano tylko lek. Po 5 latach obserwacji stwierdzono zmniejszenie – średnio o 19% – występowania poważnych zdarzeń wieńcowych w grupie przyjmującej dodatkowo kwas EPA w porównaniu z grupą przyjmującą jedynie lek. Stężenie cholesterolu LDL w surowicy krwi uległo podobnemu obniżeniu w obu grupach, średnio o 25% (31). *Davidson* i współpracownicy (32) oceniali u chorych z przewlekłą hipertriglicydemią wpływ suplementacji diety kwasami omega-3 na stężenie w surowicy triglicerydów, cholesterolu całkowitego, VLDL i HDL. Po 8 tygodniach terapii simwastatyną 254 chorych podzielono na dwie grupy. W pierwszej dołączono suplementację diety kwasami omega-3 w dawce 4 g/dzień, w drugiej kontynuowano terapię jedynie statynami. Wykazano korzystny wpływ jednoczesnego stosowania statyn i kwasów omega-3 na profil lipidowy badanych. Farmakoterapia połączona z suplementacją diety kwasami omega-3 przyniosła istotnie wyższe obniżenie stę-żenia triglicerydów (29,5% vs 6,3%), cholesterolu VLDL (27,5%, vs 7,2%) oraz cholesterolu całkowitego (9,6% vs 0,7%) w surowicy krwi w porównaniu do wyni-ków uzyskanych podczas stosowania jedynie statyn. Stwierdzono ponadto znaczący wzrost stężenia cholesterolu HDL w grupie I w porównaniu do grupy II: 3,4% vs 1,2%. Wyniki powyższych badań wykazały u chorych z przewlekłą hipertriglicyde-mią korzystne skutki interakcji na etapie farmakodynamicznym pomiędzy statynami, a suplementami diety zawierającymi kwasy tłuszczowe z rodziny n-3.

Prawidłowa podaż błonnika pokarmowego w diecie wynosi ok. 20–40 g/dzień. Ba-dania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce i za granicą wskazują na zmniejszającą się zawartość tego składnika pokarmowego w przeciętnej całodziennej racji pokarmowej (33, 34). Coraz większa jednak liczba dostępnych suplementów diety zawierających w składzie błonnik pokarmowy oraz częstsze ich przyjmowanie przez chorych powoduje duże ryzyko ujawnienia się skutków interakcji pomiędzy lekami a błonnikiem pokarmowym. W badaniach *Eussen* i współpracownicy (35) przeprowadzonych

na myszach z niedoborem receptorów LDL (LDLr -/-) wykazano, że jednoczesne karmienie zwierząt płatkami owsianymi oraz podawanie im atorwastatyny prowadzi do osłabienia działania hipocholesterolemicznego leku. Spożywanie pasz z równocześnie niską dawką atorwastatyny (0,0025%) i płatkami owsianymi (27%) powodowało istotne osłabienie (o 50%) działania hipocholesterolemicznego leku w porównaniu do skutków stosowania jedynie leku. Autorzy wykazali jednocześnie, że przy wyższej dawce atorwastatyny (0,01%) nie występowało u zwierząt niekorzystne działanie błonnika pochodzącego z płatków owsianych. Wydaje się, że wysoka dawka atorwastatyny była wystarczająca zarówno do tworzenia połączeń z błonnikiem występującym w płatkach, jak i do ujawnienia się efektu farmakologicznego. Korzystną interakcję wykazano natomiast podczas podawania błonnika i statyn z zachowaniem odpowiedniego odstępu czasowego. Chorzy leczeni simwastatyną otrzymywali w dwugodzinnym odstępie od przyjęcia leku preparat z łusek nasion babki jajowatej (*Plantago ovata*). Suplementacja diety preparatem błonnikowym trwała 4 tygodnie. W grupie chorych przyjmujących simwastatynę i preparat babki jajowatej stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów w surowicy krwi było niższe o ok. 23%, a cholesterolu LDL i apolipoproteiny – ponad 30% w odniesieniu do grupy przyjmującej jedynie lek. Suplementacja diety rozpuszczalnym błonnikiem pochodzącym z łusek nasion babki jajowatej i jednoczesna terapia statynami wpływała korzystnie na profil lipidowy. Przy skojarzeniu leku i suplementu diety autorzy sugerują możliwość zmniejszenia dawki simwastatyny nawet o połowę. Należy jednak uwzględnić konieczną przerwę pomiędzy przyjmowaniem tych preparatów (36).

Podczas terapii statynami może dojść do obniżania stężenia ubichinonu (koenzymu Q10 – CoQ10) w surowicy krwi, co jest wynikiem osłabienia transportu CoQ10 przez cholesterol LDL. Spadek stężenia ubichinonu podczas leczenia statynami obserwowany jest ponadto w płytkach krwi i limfocytach, w związku z czym wydaje się, że możliwym mechanizmem obniżenia zawartości CoQ10 w organizmie jest również hamowanie jego syntezy (37). Obniżanie stężenia CoQ10 w surowicy krwi osób leczonych statynami może powodować subkliniczną kardiomiopatię. Okello i współpracownicy (38) przeprowadzili badanie dotyczące jednoczesnego stosowania statyn i koenzymu Q10 u chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia. Wykazano synergiczne działanie leków i suplementu diety na aktywność dysmutazy ponadtlenkowej. Udowodniono ponadto znaczne obniżenie stężenia w surowicy krwi markerów prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor*) oraz białka C-reaktywnego. Zjawisko to może prowadzić do poprawy wydolności mięśnia sercowego, skrócenia czasu trwania hospitalizacji oraz poprawy jakości życia chorych z przewlekłą niewydolnością krążenia. W badaniu prowadzonym przez Kim i współpracowników (39) wykazano zwiększoną aktywność CK u chorych leczonych statynami, ponadto obserwowano u nich łagodne bóle mięśni oraz ich osłabienie. Niepożądane objawy minęły po suplementacji diety ubichinonem.

Podsumowanie

Stały wzrost liczby osób z zdiagnozowanym nadciśnieniem bądź zaburzeniami profilu lipidowego powoduje, że prowadzone są intensywne badania nad skuteczną terapią tych schorzeń. Czynnikiem, który w znaczący sposób może wpływać na

działanie leków, jest suplementacja diety. Niektóre składniki suplementów diety takie, jak : wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 i błonnik pokarmowy, mogą zwiększać skuteczność leków stosowanych w nadciśnieniu i hipercholesterolemii. Występuje jednak szereg substancji wchodzących w skład różnych suplementów diety, które mogą niekorzystnie wpływać na działanie tych leków. Wiedza o współoddziaływaniu składników suplementów diety i leków stosowanych w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego jest niezbędna do prowadzenia prawidłowej terapii.

K. Zabłocka-Słowińska, K. Jawna, H. Grajeta, J. Biernat

INTERACTIONS BETWEEN COMPONENTS OF DIETARY SUPPLEMENTS AND SELECTED DRUGS USED IN CARDIOVASCULAR DISEASES

PIŚMIENNICTWO

1. *Suliburska J.*: Ocena występowania interakcji pomiędzy lekami hipotensyjnymi a składnikami pożywienia i suplementów diety u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2010; 43(1): 35-40. – 2. *Bieżanowska-Kopec R., Leszczyńska T., Kopec A.*: Suplementacja diety studentów wyższych uczelni województwa małopolskiego witaminami i/lub składnikami mineralnymi. *ŻYWNOSĆ Nauka Technologia Jakość* 2010; 4(71): 132-140. – 3. *Millen A.E., Dodd K.W., Subar A.F.*: Use of vitamin, mineral, nonvitamin and nonmineral supplements in the United States: the 1987, 1992, and 2000 national health interview survey results. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 942-950. – 4. *Salonen J.T., Nyyssönen K., Salonen R., Lakka H.-M., Kaikkonen J., Porkkala-Sarataho E., Voutilainen S., Lakka T.A., Rissanen T., Leskinen L., Tuomainen T.-P., Valkonen V.-P., Ristonmaa U., Poulsen H.E.*: Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J. Int. Med.* 2000; 248: 377-386. – 5. *London B., Albert C., Anderson M.E., Giles W.R., Van Wagoner D.R., Balk E., Billman G.E., Chung M., Lands W., Leaf A., McNulty J., Martens J.R., Costello R.B., Lathrop D.A.*: Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendation for future research. *Circulation* 2007; 116: 320-335. – 6. *Jee S.H., Miller III E.R., Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J.*: The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 691-696. – 7. *Symonides B., Gacjong Z.*: Znaczenie leków w formie o powolnym uwalnianiu w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. *Arterial Hypertension* 2002; 6 (2): 107-112. – 8. *Pędzich E., Szmigielski C., Gacjong Z.*: Ciśnienie centralne jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. *Arterial Hypertension* 2006; 10(5): 341-349. – 9. *Kim E., Sy-Cordero A., Graf T.N., Brantley S.J., Paine M.F., Oberlies N.H.*: Isolation and identification of intestinal Cyp3A inhibitors from Cranberry (*Vaccinium macocarpum*) using human intestinal microsomes. *Planta Med.* 2011; 77: 265-270. – 10. *Wojtczak A., Skrętkowicz J.*: Kliniczne znaczenie polimorfizmu wybranych genów cytochromu P-450 podrodziny CYP2D, CYP2E, CYP3A – część II. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 27(158): 166-169.
11. *Uesawa Y., Mohri K.*: Effects of cranberry juice on nifedipine pharmacokinetics in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2006; 58: 1067-1072. – 12. *Makino T., Mizuno F., Mizukami H.*: Does a Kampo medicine containing schisandra fruit affect pharmacokinetics of nifedipine like grapefruit juice? *Biol. Pharm. Bull.*, 2006; 29: 2065-2069. – 13. *Yoshioka M., Ohnishi N., Koishi T., Obata Y., Nakagawa M., Matsumoto T., Tagagi K., Takara K., Ohkuni T., Yokoyama T., Kuroda K.*: Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004; 27: 2006-2009. – 14. *Yoshioka M., Ohnishi N., Sone N., Egami S., Takara K., Yokoyama T., Kuroda K.*: Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. III. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004; 27: 2042-2045. – 15. *Shinozuka K., Umegaki K., Kubota Y., Tanaka N., Mizuno H., Yamauchi J., Nakamura K., Kunitomo M.*: Feeding of *Ginkgo biloba* extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life. Sci.* 2002; 70(23): 2783-2792. – 16. *McKay*

D.L., Blumberg J.B.: A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother. Res.* 2006; 20: 619-633. – 17. *Dresser G.K., Wacher V., Wong S., Wong H.T., Bailey D.G.*: Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002; 72: 247-255. – 18. *Juan H., Terhaag B., Cong Z., Bi-Kui Z., Rong-Hua Z., Feng W., Fen-Li S., Juan S., Jung T., Wen-Xing P.*: Unexpected effect of concomitantly administered curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 63: 663-668. – 19. *Zhang W., Tan T.M.C., Lim L.Y.*: Impact of curcumin-induced changes in P-glycoprotein and CYP3A expression on the pharmacokinetics of peroral celirolol and midazolam in rats. *Drug Metab. Dispos.*, 2007; 35: 110-115. – 20. *Zawilska J.B.*: Melatonina – hormon o działaniu pro nasennym. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2008; 41(3): 224-228.

21. *Col C., Dinler K., Hasdemir O., Buyukasik O., Bolu B.G.*: Oxidative stress and lipid peroxidation products: effect of pinealectomy or exogenous melatonin injections on biomarkers of tissue damage during acute pancreatitis. *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.*, 2010; 9(1): 78-82. – 22. *Simko F., Paulis L.*: Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J. Pin. Res.*, 2007; 42(4): 319-322. – 23. *Lusardi P., Piazza E., Fogari R.*: Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000; 49: 423-427. – 24. *Sominka D., Kozłowski D.*: Efekt kardioprotekcyjny kwasów omega-3. *Geriatrics*, 2008; 2: 126-132. – 25. *Lungershausen Y.K., Abbey M., Nestel P.J., Howe P.R.C.*: Reduction of blood pressure and plasma triglycerides by omega-3 fatty acids in treated hypertensives. *J. Hypertens.*, 1994; 12: 1041-1044. – 26. *Morris M.C., Sacks F., Rosner B.*: Does Fish Oil Lower Blood Pressure? A Meta-Analysis of Controlled Trials. *Circulation*, 1993; 88: 523-533. – 27. *Singer P., Melzer S., Goschel M., Augustin S.*: Fish oil amplifies the effect of propranolol in mild essential hypertension. *Hypertens.*, 1990; 16: 682-691. – 28. *Michalak M., Koltowski L., Jaworski R., Filipiak K.J.*: Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2010; 12(3): 207-211. – 29. *Dresser G.K., Spence J.D., Bailey D.G.*: Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin. Pharmacokin.*, 2000; 38(1): 41-57. – 30. *Nambi V., Ballantyne C.M.*: Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids? *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 34-38.

31. *Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H., Kita T., Kitabatake A., Nakaya N., Sakata T., Shimada K., Shirato K.*: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007; 396 (9567): 1090-1098. – 32. *Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., Maki K.C., Doyle R.T., Shalwitz R.A., Ballantyne C.M., Ginsberg H.N.*: Efficacy and tolerability of adding prescription Omega-3 fatty acids 4 g/d to Simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Therapeut.*, 2007; 29: 1354-1367. – 33. *Górecka D., Janus P., Borysiak-Marzec P., Dziedzic K.*: Analiza spożycia błonnika pokarmowego i jego frakcji w oparciu o dane GUS. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2011; 92(4): 705-708. – 34. *Nakaji S., Sugawara S., Saito D. et al.*: Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century. *Eur. J. Nutr.*, 2002; 41: 222-227. – 35. *Eussen S.R.B.M., Rompelberg C.J.M., Andersson K.E., Klungel O.H., Hellstrand P., Öste R., van Kranem H., Garssen J.*: Simultaneous intake of oat bran and atorvastatin reduces their efficacy to lower lipid levels and atherosclerosis in LDLr^{-/-} mice. *Pharm. Res.*, 2001; 64: 36-43. – 36. *Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A.*: Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1161-6. – 37. *Littarru GP, Langsjoen P.*: Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7: 168-174. – 38. *Okello E., Jiang X., Mohamed S et al.*: Combined statin/coenzyme Q10 as adjunctive treatment of chronic heart failure. *Medical Hypotheses*, 2009; 73: 306-308. – 39. *Kim W.S., Kim M.M., Choi H.J., Yoon S.S., Lee M.H., Park K., Park C.H., Kang W.K.*: Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest. New Drugs*, 2001; 19: 81-83.