ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΦΥΤΩΝ ΚΑΙ ΦΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ασφάλεια, Αλληλεπιδράσεις, Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δανάη Λαϊνά

Μεταπτυχιακή Διατριβή

ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2017

University of Crete

Department of Biology

Decision Support System for the use of Medicinal Plants and Plant Extracts of Traditional Medicine

Safety, Interactions, Undesirable effects.

Danae Laina

Master Thesis

Heraklion, 2017

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο *Εργαστήριο Οικολογίας Φυτών και Διαχείρισης Χερσαίων Οικοσυστημάτων* του Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και υποβλήθηκε στο Τμήμα Βιολογίας.

Επιβλέπων Καθηγητής:

Στέργιος Α. Πυρίντσος (Αν. Καθηγητής)

Εξεταστική Επιτροπή:

Κρίτων Καλαντίδης (Αν. Καθηγητής)

Κυριάκος Κοτζαμπάσης (Καθηγητής)

Στέργιος Α. Πυρίντσος (Αν. Καθηγητής)

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή της μεταπτυχιακής μου εργασίας, Αναπληρωτή Καθηγητή, κ. Στέργιο Πυρίντσο για την εμπιστοσύνη και τη στήριξη που μου έδειξε καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του σε κάθε σημείο, εύκολο και δύσκολο, σωστό και λάθος, αυτής της διαδρομής. Ακόμα, για την ελευθερία σκέψης, αξία ανεκτίμητη και καθόλου αυτονόητη τόσο στον εκπαιδευτικό όσο και στον ερευνητικό χώρο.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής μου επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Κυριάκο Κοτζαμπάση και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κρίτωνα Καλαντίδη για τις παρατηρήσεις και τις διορθώσεις τους στην εργασία μου. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Καθηγητές Ιατρικής, κ. Ηλία Καστανά και κ. Χρήστο Λιονή για τις πολύτιμες παρατηρήσεις τους κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Μιχάλη Μπαριωτάκη για όλη τη βοήθεια που μου προσέφερε, από την αρχή μέχρι το τέλος, για τη συμβολή του στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας καθώς και για την ευγενική παραχώρηση της εικόνας του εξωφύλλου.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω την Αθηνά, την Ιουλιέττα και τη Λένα που έκαναν την καθημερινότητα μοναδική τα τελευταία δύο χρόνια αλλά και τους υπόλοιπους φίλους μου που αν και μακριά, η στήριξη και η αγάπη τους είναι πάντοτε κοντά μου.

Τέλος, το πιο μεγάλο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένειά μου, στην αδερφή μου, Δάφνη, για την υπομονή, την κατανόηση και την απέραντη φροντίδα της και στους γονείς μου, οι οποίοι είναι πάντα δίπλα μου, στηρίζοντας κάθε μου απόφαση με υπομονή και αγάπη.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη…….6

Summary……..8

1. Εισαγωγή……..9

2. Υλικά και Μέθοδοι……....15

3. Αποτελέσματα……33

4. Συζήτηση…….55

5. Σύνοψη…….……...62

6. Βιβλιογραφία……..…….63

Παράρτημα Ι……..……..71

Παράρτημα ΙΙ……..74

Περίληψη

Πλαίσιο: Η χρήση των φυτών στη θεραπευτική χάνεται μακριά στο χρόνο και τεκμηριώνεται από πληθώρα ευρημάτων, έργων και μαρτυριών. Σήμερα, η ολοένα και αυξανόμενη χρήση τους, είτε με τη μορφή φυτικών σκευασμάτων είτε συμπληρωμάτων διατροφής, σε συνδυασμό με την έλλειψη αυστηρού θεσμικού πλαισίου από τους ρυθμιστικούς φορείς εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια που διέπει τη χρήση τους.

Στόχοι: Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός *συστήματος υποστήριξης αποφάσεων* (decision support system) στην επιλογή και κατ' επέκταση στη χρήση φαρμακευτικών φυτών και φυτικών παραγώγων της παραδοσιακής ιατρικής ως προς την ασφάλεια, τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν. Συγκεκριμένα προτείνεται μια συγκροτημένη μεθοδολογία/ διαδικασία αναγνώρισης έγκυρου *αποτυπώματος ασφάλειας* (safety fingerprinting) για κάθε χρήση φαρμακευτικού φυτού και φυτικού σκευάσματος που οδηγεί στην παραγωγή *γραμμωτού κώδικα ασφάλειας* (safety barcoding).

Μεθοδολογία: Η μεθοδολογία περιλαμβάνει εξόρυξη δεδομένων (data mining) ασφάλειας χρήσης φαρμακευτικών φυτών και φυτικών σκευασμάτων από διάφορα πληροφοριακά συστήματα, μετάπτωσης αυτών (data migration) σε συστήματα μερικής διάταξης (partial order) και αναδρομικής διαμέρισης (recursive partitioning), κατασκευή δένδρου απόφασης (decision tree), αναγνώριση *αποτυπώματος ασφάλειας* και παραγωγή *γραμμωτού κώδικα ασφάλειας* (safety barcoding).

Αποτελέσματα: Οι αλληλεπικαλύψεις των φαρμακευτικών φυτών μεταξύ των πηγών που χρησιμοποιήθηκαν, δεν ήταν ιδιαίτερα υψηλές. Αν και ο μεγαλύτερος αριθμός των φαρμακευτικών φυτών που μελετήθηκε εμπίπτει σε ασφαλείς κατηγορίες χρήσης και αλληλεπίδρασης φυτών – φαρμάκων, εντούτοις η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ένα σημαντικό κομμάτι που ολοκληρώνει το προφίλ ασφάλειάς τους. Η δομή των δέντρων απόφασης περιλαμβάνει όλα τα επιμέρους μονοπάτια τα οποία χρειάζονται για τη λήψη απόφασης ως προς την επιλογή και τη χρήση του κατάλληλου φυτού ενώ το σύστημα μερικής διάταξης παρέχεται ως ένα συμπληρωματικό εργαλείο στη λήψη αποφάσεων. Το κάθε φυτό χαρακτηρίζεται τελικά από έναν μοναδικό κωδικό που μπορεί να χαρακτηριστεί ως *αποτύπωμα ασφαλείας*.

Συμπεράσματα: Η ασφάλεια των φαρμακευτικών φυτών είναι ένα πολύπλοκο ζήτημα, που αφορά πολλούς παράγοντες. Το σύστημα όμως

που προτείνεται στην παρούσα εργασία, αξιοποιεί δεδομένα με μορφή απλή και κατανοητή προς τον χρήστη αν και από τους σημαντικούς περιορισμούς είναι η έλλειψη των συχνοτήτων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η οποία όμως υποδεικνύει και το κενό που υπάρχει στα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης. Παρ΄ όλα αυτά όμως εναρμονίζεται με τις νέες πολιτικές στα θέματα ασφάλειας φαρμακευτικών σκευασμάτων δύο σημαντικών φορέων του χώρου και συγκεκριμένα του FDA και του WHO και δύναται αν αναπτυχθεί σε εφαρμογή να καλύψει ανάγκες των επαγγελματιών υγείας

Summary

Background: The use of herbal medicines for therapeutic purposes is well-documented throughout human history. The recent resurgence of interest of plant remedies, either as herbal preparations either as dietary supplements, in combination with the lack of accurate legal frameworks by the regulatory authorities has raised concerns about their safety.
Aims of the study: This study aims to contribute in the development of a decision support system for the selection and consequently for the use of medicinal plants and their extracts which are used in traditional medicine, with respect to their safety, the drug – herb interactions and the reported undesirable effects. Specifically, we suggest a consistent methodology/process for the generation of a valid safety fingerprinting for each use of a medicinal plant or plant preparation, which in turn could lead to the creation of a safety barcode.
Methodology: The methodology includes a data mining approach, using a series of datasets extracted from various information systems, and data migration in a system of partial order and recursive partitioning, which has led to the construction of decision trees, the generation of safety fingerprinting and safety barcoding.
Results: The overlaps among the information systems used in this study concerning medicinal plants, were not particular high. Although, the majority of medicinal plants is considered to be safe and without recorded drug – herb interactions, the undesirable effects is also an important part which completes their safety profile. The decision trees' structure includes all the paths needed for the decision making process in the selection and the use of the appropriate medicinal plant whereas partial order system could be a complementary tool for the selection. Therefore, each plant is characterized by a unique safety code in the sense of barcode.
Conclusions: The safety of medicinal plants is a complicated issue, which may include a series of different factors. The system suggested in this study, considers the available information in a user friendly mode. An important external limitation of the study is the lack of frequencies concerning the undesirable effects, implying also the respective lack in the current pharmacovigilance systems. Nevertheless, the suggested system is in accordance with the new policies of important organizations such as FDA and WHO and in case of implementation it could cover fundamental needs of the health practitioners.

1. Εισαγωγή

Αναμφίβολα η χρήση των φυτών στη θεραπευτική χάνεται μακρά στο χρόνο, και στην αρχή όπως τουλάχιστον μαρτυρούν τα εθνοφαρμακολογικά ευρήματα είναι ενστικτώδης, στην πορεία μετεξελίσσεται σε ανιμιστική και σε μετέπειτα φάση σε μυθολογική μαγική και θεοτική (Σκαλτσά, 2015).

Πολύ παλαιά ευρήματα που τεκμηριώνουν τη θεραπευτική χρήση των φυτών βρίσκει κανείς σε Μεσοποτάμιους λαούς, όπως είναι οι Σουμέριοι, οι Βαβυλώνιοι, οι Ασσύριοι, στους Αιγύπτιους, στους Φοίνικες, στους Πέρσες, στους Ινδούς αλλά και σε λαούς της Άπω Ανατολής όπως οι Κινέζοι και οι Ιάπωνες. Ένα από τα παλαιότερα γραπτά τεκμήρια που έχουν βρεθεί αποτελεί μια πήλινη πλάκα με σφηνοειδή γραφή (ενεπίγραφος οπτόπλινθος) από τη Nagpur περίπου 5.000 χρόνων που έχει 12 συνταγές για φάρμακα και αναφέρεται σε περισσότερα από 250 φυτά μερικά εκ των οποίων είναι πλούσια σε αλκαλοειδή, όπως η παπαρούνα και ο μανδραγόρας (Petrovska, 2012). Σημαντικό επίσης εύρημα αποτελεί ο πάπυρος του Ebers ένα από τα αρχαιότερα ιατρικά κείμενα των Αρχαίων Αιγυπτίων (1550 π.Χ.) γραμμένο σε ιερατικά Αιγυπτιακά, όπου αναφέρεται και η χρήση παρασκευάσματος από λεπτό φλοιό ιτιάς σε ασθενείς. Ο πάπυρος φυλάσσεται στη Βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου του Leibzig στη Γερμανία και έχει 110 κυλιόμενες σελίδες που φτάνουν συνολικά περίπου τα 20 m μήκος. Επίσης στους λαούς της Άπω Ανατολής ένα από τα αρχαιότερα βιβλία θεραπευτικής είναι το Chuan-di-neizsin, που συντάχθηκε από τον αυτοκράτορα Chuan-di (2698-2599 π.Χ.).

Στη Δυτική κουλτούρα η τεκμηρίωση για τη χρήση φυτών για θεραπευτικούς σκοπούς ξεκινά με συστηματικές μαρτυρίες από μη ιατρικά κείμενα της προ Ιπποκρατικής περιόδου, όπως είναι τα Ομηρικά έπη, όπου υπάρχει η μυθολογική θεώρηση της ασθένειας και της ίασης. Στη συνέχεια εκτείνεται μέχρι την Ιπποκρατική περίοδο όπου έχουμε τα συστηματικά συγγράμματα του Ιπποκράτη και έχουμε το αποκορύφωμά της χρήσης των φυτών στη θεραπευτική, αυτή την περίοδο (5ος – 3ος αιώνας π.Χ.) που η θεραπευτική απέκτησε τη δική της υπόσταση ως ανεξάρτητη επιστήμη καθώς η ασθένεια πλέον διέπεται από φυσικούς νόμους και κατά συνέπεια και η ίαση αυτής.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στα κείμενα της Ιπποκρατικής περιόδου αλλά και σε μεταγενέστερα κείμενα η ταυτοποίηση των φυτών με βάση το όνομα που αναφέρεται είναι αρκετά δυσχερής δεδομένου ότι το σύστημα του Λινναίου είχε εφαρμοστεί πολύ αργότερα και οι θεραπευτές της αρχαιότητας έδιναν στο ίδιο φυτό περισσότερες ονομασίες και πολλές φορές με το ίδιο όνομα αναφέρονταν σε περισσότερα του ενός είδους φυτά.

Στη συνέχεια η τεκμηρίωση για τη χρήση φυτών για θεραπευτικούς σκοπούς εξακολουθεί και στην Αλεξανδρινή ή ελληνιστική περίοδο που περιλαμβάνει την ελληνορωμαϊκή και εκτείνεται από την εποχή του Μεγάλου Αλεξάνδρου μέχρι και την κατάληψη της Αλεξάνδρειας από τους Άραβες (641 μ.Χ). Διασημότερα έργα είναι το έργο του *Περί ιατρικής ύλης* (77 ή 78 μ.Χ.) του Πεδάνιου Διοσκουρίδη, το έργο *Φυσική Ιστορία* (37 τόμοι) του Πλίνιου του πρεσβύτερου που γράφτηκε την ίδια περίοδο με το έργο του Διοσκουρίδη, και πολύ μεταγενέστερα τα έργα του Γαληνού.

Ο Διοσκουρίδης υπήρξε ο διασημότερος φαρμακογνώστης-φαρμακολόγος της αρχαιότητας. Διετέλεσε στρατιωτικός ιατρός και ακολούθησε τις Ρωμαϊκές λεγεώνες στη Βόρεια Αφρική, στην Ισπανία, Ιταλία, Γαλλία και Συρία, όπου μελέτησε τις δρόγες των φυτών και τις δράσεις τους. Σημαντικά στοιχεία στο έργο του είναι το ότι είναι απαλλαγμένο από προλήψεις και δεισιδαιμονίες, το ότι δίνει αρκετά λεπτομερή περιγραφή των φυτών που βοηθά στην αναγνώρισή τους καθώς και το ότι δίνει συνώνυμα των φαρμάκων που χρησιμοποιούσαν οι διαφορετικοί λαοί της εποχής. Το έργο είναι γραμμένο σε ελληνική γλώσσα, μεταφράστηκε σε πολλές γλώσσες σε διάφορες εποχές και αποτέλεσε το πρώτο βιβλίο που τυπώθηκε μετά την Αγία Γραφή, γεγονός που δείχνει τη σπουδαιότητά του (Σκαλτσά, 2015).

Η θεραπευτική του Διοσκουρίδη φτάνει έως και τον Μεσαίωνα, και μέσα από την Βυζαντινή φαρμακολογία γίνεται το πέρασμα από την αρχαία ελληνική θεραπευτική στη πιο σύγχρονη ιατρική που μετεξελίσσεται σε επιστήμη (Valiakos et al. 2015), χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η χρήση των φυτών στη θεραπευτική σταματά, δεδομένου ότι στο Βυζάντιο μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων αναφέρεται και αυτή του *βοτανικού ιατρού* που χορηγούσε φάρμακα. Επίσης αναφέρεται και ο τιμητικός τίτλος του «Μυρεψού» (*μύρων εψητών*) που επίσης χορηγούσε φάρμακα και διατηρείται μέχρι και σήμερα και αποδίδεται από το Οικουμενικό

Πατριαρχείο. Φαρμακευτικά φυτά επίσης καλλιεργούσαν στα μοναστήρια, αλλά και στις Ιατρικές Σχολές. Δεν είναι τυχαίο άλλωστε ότι ο πρώτος Πανεπιστημιακός Βοτανικός Κήπος ιδρύθηκε το 1545 για την προστασία από κλοπές των φαρμακευτικών φυτών που καλλιεργούσε η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Πάντοβα.

Παρόλα αυτά όμως σταδιακά κατά την Αναγέννηση ολοκληρώνεται ο διαχωρισμός της επιστήμης της Βοτανικής και της Ιατρικής που έως τότε ήταν άρρηκτα συνδεδεμένες. Επίσης ολοκληρώνεται και ο διαχωρισμός της Ιατρικής από την Φαρμακευτική που είχε ξεκινήσει από τη ρωμαϊκή περίοδο, αν λάβει κανείς υπόψη του πως ο Πλίνιος αναφέρει ότι οι Ρωμαίοι γιατροί εμπιστεύονται την παρασκευή των φαρμάκων σε μη γιατρούς. Συνεχίζεται κατά τους Αλεξανδρινούς χρόνους όπου οι σημαντικότεροι γιατροί δεν παρασκεύαζαν οι ίδιοι τα φάρμακα και έτσι αγνοούσαν τα φυτά και τα βοτανικά τους γνωρίσματα και θεσμοθετείται το 1241 με διάταγμα του Φρειδερίκου ΙΙ αυτοκράτορα της Γερμανίας και Βασιλέα της Σικελίας. Εξακολουθεί όμως η στενή σχέση Ιατρικής Φαρμακευτικής που εμποδίζει την Φαρμακευτική να εμφανιστεί ως φυσιοδιφική επιστήμη και έτσι ολοκληρώνεται και ο διαχωρισμός της Χημείας και της Βοτανικής από την Φαρμακευτική, καθώς οι δύο πρώτες θεμελιώνονται ως ανεξάρτητες επιστήμες και ακολουθούν την πορεία τους,

Η ουσιαστική εξέλιξη της Φαρμακευτικής σε επιστήμη εμφανίζεται από την Αναγέννηση και πέρα και κορυφώνεται κατά τους επόμενους δύο αιώνες. Επίσης η Φαρμακευτική ξανασυναντά την Χημεία, κυρίως μετά το 1830 που η Οργανική Χημεία αρχίζει και ακμάζει, και διάγει τη χημική της περίοδο με την απομόνωση και συνθετική παρασκευή χημικών ουσιών που οδήγησε στην κυριαρχία του συνθετικού φαρμάκου.

Η σύγχρονη θεραπευτική όμως, παρά την πρόοδο της Χημείας και παρά τη συνθετική παραγωγή πολλών φαρμάκων για σημαντικές ασθένειες, στο μεγαλύτερο μέρος του αναπτυσσόμενου κόσμου εξακολουθεί να βασίζεται στα φαρμακευτικά φυτά και στα παράγωγά τους καλύπτοντας έτσι το κενό πρωτοβάθμιας ιατρικής φροντίδας. Η χρήση των φαρμακευτικών φυτών και των παραγώγων τους με τη μορφή φυτικών σκευασμάτων και συμπληρωμάτων διατροφής επεκτείνεται και στον δυτικό κόσμο, καθώς η φυτοθεραπεία γίνεται δημοφιλής για διάφορους λόγους, μεταξύ των οποίων η έλλειψη εμπιστοσύνης στο συνθετικό φάρμακο, η στροφή προς το

παρελθόν, η αίσθηση ασφάλειας, ισορροπίας, ο υγιεινός τρόπος ζωής και η ολιστική θεώρηση της θεραπείας (WHO, 2005; Bandaranayake, 2006).

Ενώ όμως η κυκλοφορία ενός φαρμάκου απαιτεί την ολοκλήρωση χρονοβόρων διαδικασιών που περιλαμβάνουν διάφορες φάσεις πριν την αδειοδότηση, με μέσους χρόνους που φτάνουν τα 6 με 10 χρόνια, η κυκλοφορία των λοιπών φυτικών σκευασμάτων απαιτεί απλή κοινοποίηση σε κάποιον επίσημο φορέα, όπως Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκου (Ε.Ο.Φ.) για την Ελλάδα ή ο Food and Drug Administration (FDA) για τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Bent, 2008). Φυσικά σε κάποιες χώρες όπως η Γερμανία, η Γαλλία, η Σουηδία, η Δανία και η Ελβετία απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για την αδειοδότηση, ενώ σε κάποιες άλλες τα φυτικά σκευάσματα τύπου συμπληρώματα διατροφής κυκλοφορούν μόνο ως φάρμακα (πχ Ιαπωνία, Κίνα) (Bent & Ko, 2004).

Τα φυτικά σκευάσματα διατροφής, ως φυσικά προϊόντα, αντιμετωπίστηκαν ως ασφαλή και η κυκλοφορία τους στο Δυτικό Κόσμο έφτασε σε πολύ υψηλά επίπεδα, τόσο αριθμητικά, όσο και από άποψη τζίρου. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σύμφωνα με στοιχεία του FDA κυκλοφορούν στην αγορά των ΗΠΑ 55.600 συμπληρώματα διατροφής και ότι 5.500 νέα προστίθενται κάθε χρόνο. Παρ' όλα αυτά ¨όμως δημιουργήθηκε ιδιαίτερη ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα, κυρίως λόγω της ανύπαρκτης διαδικασίας αξιολόγησης αυτών η οποία εκφράστηκε στα διεθνή επιστημονικά περιοδικά κατ' επανάληψη και με πιεστικό τρόπο (Starr, 2015). Ως παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί το περιοδικό American Journal of Medicines (Bent & Ko, 2004) το οποίο συνοπτικά παρουσίασε τα παρακάτω στοιχεία:

- Στις ΗΠΑ το ποσοστό των ενηλίκων που χρησιμοποιεί βότανα για τον χειρισμό ιατρικών καταστάσεων σε περιοχές όπως η Μινεσότα και ο Μισισιπής κυμαίνεται από 61-71%.
- Ως προς τα βότανα και τα συμπληρώματα διατροφής ο FDA έχει τη νομική δυνατότητα της απόσυρσής τους από την αγορά, αλλά δεν υπάρχει μηχανισμός με τον οποίο η βιομηχανία θα ενημερώνει για ανεπιθύμητες ενέργειες τον FDA.
- Υπάρχοντα φαρμακευτικά σκευάσματα έχει φανεί ότι παρουσιάζουν μία απίστευτα μεγάλη μεταβλητότητα ως προς τα δραστικά συστατικά. Για παράδειγμα 25 φυτικά προϊόντα ginseng

που κυκλοφορούν στην αγορά των ΗΠΑ παρουσιάζουν μεταβλητότητα ως προς τα δύο βασικά δραστικά συστατικά το που κυμαίνεται από 15 έως 200 φορές της ελάχιστης τιμής.

- Από τα 10 πλέον κοινά φυτικά σκευάσματα που κυκλοφορούσαν στην αγορά το 2001, συστηματικές ανασκοπήσεις έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα τεκμηριώνεται μόνο για τέσσερα από αυτά.
- Περίπου το 59% των ενηλίκων πιστεύει ότι οι Κυβερνητικοί Οργανισμοί μεριμνούν για την αποδοχή και διάθεση των φυτικών σκευασμάτων στην αγορά.

Όπως προκύπτει, κυρίαρχο στοιχείο κριτικής στην έλλειψη διαδικασιών αποτελεί η αποτελεσματικότητα πολλών φυτικών σκευασμάτων που κυκλοφορούν, ως προς τις χρήσεις που επικαλούνται (Starr, 2015). Αυτό διότι πλέον είναι γνωστό πως, παρά τις δεσμεύσεις που υπάρχουν στην επικοινωνία (διαφήμιση και συσκευασία) σύμφωνα με τις οποίες απαγορεύεται να αναγράφονται ισχυρισμοί υγείας, η χρήση ισχυρισμών υγείας αποτελεί το σύνηθες και όχι το σπάνιο στην προώθηση αυτών των σκευασμάτων.

Αυτό όμως που είναι πιο σημαντικό και συνήθως διαφεύγει της προσοχής σε πολλά επίπεδα είναι το θέμα της ασφάλειας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η έλλειψη διαδικασιών εν μέρει βασίζεται στην άποψη του ότι κάτι που είναι φυσικό είναι και ασφαλές (ως ένα βαθμό προϊόν του άκρατου οικολογισμού) σε αντίθεση με την άποψη ότι τα φυσικά προϊόντα δεν είναι πλήρως απαλλαγμένα από ανεπιθύμητες ενέργειες (Ernst, 1998; Sahoo et al., 2010). Σε μία πρόσφατη δημοσίευση οι Laina et al. (2017) έδειξαν ότι τα εμπειρικά δεδομένα, για ένα σύνολο φαρμακευτικών φυτικών παραγώγων που μελετήθηκαν, υποστηρίζουν και τις δύο απόψεις καθώς στο 50% των περιπτώσεων είχαν αναφερθεί ανεπιθύμητες παρενέργειες. Ουσιαστικά πρόκειται για τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος αν συμπεριλάβει κανείς την άποψη που έχει ευρέως διατυπωθεί στην Φαρμακολογία ότι η δόση είναι αυτό που διαχωρίζει το φάρμακο από το φαρμάκι, άποψη που προτάθηκε από τον Παρακέλσιο πέντε αιώνες πριν.

Η διάσταση αυτή ως προς την ασφάλεια, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα γίνεται ιδιαίτερα σημαντική αν λάβει κανείς υπόψη του τα αποτελέσματα μιας έρευνας που διεξήχθη το 2013 στις

ΗΠΑ και στον Καναδά, όπου μία ομάδα ερευνητών μελέτησε με τεχνικές DNA barcoding την αυθεντικότητα/γνησιότητα 44 φυτικών συμπληρωμάτων από 12 εταιρείες συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με βιβλιοθήκες γνωστών φυτών. Προέκυψε ότι μόνο 2 από τις 12 εταιρείες είχαν συνέπεια ως προς την αυθεντικότητα των προϊόντων τους. Επίσης γίνεται ιδιαίτερα ανησυχητική αν λάβει κανείς υπόψη του ότι πολλοί ασθενείς δεν αναφέρουν τη χρήση τους στον θεράποντα ιατρό (van der Voet et al., 2008; Gardiner et al., 2015).

Το θέμα των ανεπιθύμητων ενεργειών εντοπίζεται σε πάρα πολλές φαρμακευτικές χρήσεις φυτών και αν ανατρέξει κανείς στο παρελθόν μπορεί να βρει αρκετές ιστορικές αναφορές όπως η περίπτωση του Ολλανδού ζωγράφου van Gogh που εικάζεται ότι είχε αναπτύξει ξανθοψία, δηλαδή έβλεπε όλα τα φωτεινά σώματα κίτρινα με μία άλω που είχε ασαφή όρια, πράγμα που φαίνεται στους πίνακες που ζωγράφιζε, λόγω κατανάλωσης αφεψήματος δακτυλίτιδας ή αψεντιού (Lee 1981; Arnold & Loftus 1991). Επίσης στο θέμα της αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα (herbal-drug interactions), μεγάλος αριθμός περιπτώσεων αλληλεπίδρασης έχει τεκμηριωθεί και μάλιστα σε κάποιες περιπτώσεις οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές κλινικές συνέπειες (Fugh-Berman, 2000; Izzo & Ernst, 2001; 2009; Chavez et al., 2006; Zhou et al., 2007). Αξίζει να αναφερθεί ότι από έρευνα που δημοσίευσαν οι Bush et al. (2007) προκύπτει ότι το 15% των ασθενών που έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή έπαιρναν παράλληλα και κάποιο φυτικό σκεύασμα, και ότι μεταξύ αυτών το 40% εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες από πιθανή αλληλεπίδραση. Επίσης, περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων με φάρμακα έχει καταγραφεί σε μελέτη με ασθενείς που νοσηλευόταν στους οποίους χορηγήθηκε παράλληλα με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή και φυτικό σκεύασμα (Jeong et al., 2012).

Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός *συστήματος υποστήριξης αποφάσεων* (decision support system) στην επιλογή και κατ΄ επέκταση στη χρήση φαρμακευτικών φυτών και φυτικών παραγώγων της παραδοσιακής ιατρικής ως προς την ασφάλεια, τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν.

Συγκεκριμένα προτείνεται μια συγκροτημένη μεθοδολογία/ διαδικασία αναγνώρισης έγκυρου *αποτυπώματος ασφάλειας* (safety fingerprinting) για

κάθε χρήση φαρμακευτικού φυτού και φυτικού σκευάσματος που οδηγεί στην παραγωγή *γραμμωτού κώδικα ασφάλειας* (safety barcoding). Η μεθοδολογία περιλαμβάνει εξόρυξη δεδομένων (data mining) ασφάλειας χρήσης φαρμακευτικών φυτών και φυτικών σκευασμάτων από διάφορα πληροφοριακά συστήματα, μετάπτωσης αυτών (data migration) σε σύστημα μερικής διάταξης (partial order) και σύστημα Αναδρομικής διαμέρισης (recursive partitioning), κατασκευή δένδρου απόφασης (decision tree), αναγνώριση *αποτυπώματος ασφάλειας* και παραγωγή *γραμμωτού κώδικα ασφάλειας*.

2. Υλικά και Μέθοδοι

2.1. Πηγές Δεδομένων

Για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής έγινε εξόρυξη δεδομένων (data mining) από επίσημα στοιχεία που παρέχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO - World Health Organization), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA - European Medicines Agency) και την Αμερικανική Εταιρεία Φυτικών Προϊόντων (AHPA - American Herbal Products Association). Επίσης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που περιλαμβάνονται στο *Ιατρικό Εγχειρίδιο για τα Φυτικά Φάρμακα* (PDR - Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines) (Fleming, 2000) και δεδομένα από το έργο του Διοσκουρίδη De Materia Medica (ex Matthioli, 1568).

Ο όρος εξόρυξη δεδομένων (data mining) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανάλυση παρατηρούμενων συνόλων δεδομένων, έτσι ώστε να βρεθούν μη παρατηρηθείσες σχέσεις και να συνοψιστούν τα δεδομένα με καινοφανείς τρόπους οι οποίοι είναι κατανοητοί και χρήσιμοι στον κάτοχο ή στον χρήστη των δεδομένων (Hand et al. 2001). Αποτελεί μέρος της Ανακάλυψης Γνώσης (Knowledge Discovery) η οποία περιλαμβάνει μια συγκροτημένη μεθοδολογία/διαδικασία αναγνώρισης έγκυρων, άγνωστων και ενδεχομένως χρήσιμων πληροφοριών από μεγάλα σετ

δεδομένων (Bramer, 2007). Ως μεθοδολογία έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε φάρμακα (Hand, 2007).

2.1.1 Dioscorides - De Materia Medica (ex Matthioli, 1568)

Το συγκεκριμένο έργο του Διοσκουρίδη σύμφωνα με τους Staub et al. (2016) περιλαμβάνει στο σύνολό του 536 φυτικά taxa τα οποία αντιστοιχούν σε 924 φάρμακα περιλαμβάνοντας 5314 ιατρικές χρήσεις, οι οποίες με τη σειρά τους αφορούν στους μοναδικούς συνδυασμούς του εκάστοτε taxon, του μέρους του φυτού, του τρόπου χορήγησης και της συγκεκριμένης χρήσης του.

Από αυτά, τα 316 ταυτοποιήθηκαν σε επίπεδο είδους και περιλαμβάνουν 563 φάρμακα, τα 128 σε επίπεδο γένους με 234 φάρμακα ενώ 27 τάξα ταυτοποιήθηκαν μόνο σε επίπεδο οικογένειας με αναφορά σε 37 φάρμακα. Για περίπου 65 τάξα που αντιστοιχούν σε 90 φάρμακα, δεν κατέστη δυνατή καμία ταυτοποίηση.

Στην παρούσα εργασία, αξιοποιήθηκε η πληροφορία που αφορά μόνο τα φυτά εκείνα τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί και καταχωρηθεί σε επίπεδο είδους, τα οποία όμως παρά τον Staub et al. (2016) ανέρχονται σε 317 taxa. Σε εννέα από αυτά η ταυτοποίηση καταλήγει σε δύο επιλογές, δηλ. δύο πιθανά taxa, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι η περιγραφή του φυτού κατά τον Matthioli και κατ' επέκταση του Διοσκουρίδη δεν επέτρεπε τη διάκριση του ενός εκ των δύο. Για το λόγο αυτό, τα εν λόγω taxa (**Πίνακας 1**) δεν συμπεριλήφθηκαν στο τελικό σετ δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε με αποτέλεσμα ο αριθμός των ειδών να ανέρχεται εν τέλει στα 308 (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 1. Taxa για τα οποία η διαδικασία της ταυτοποίησης, με βάση τις διαθέσιμες περιγραφές του Διοσκουρίδη, δεν μπορεί να διακρίνει το ένα εκ των δύο

	Taxa
1	*Cicer arietinum / Pisum sativum*
2	*Matricaria camomilla/ Chamaemelum nobile*
3	*Cynara scolymus/ Cynara cardunculus*

4	*Morus alba / Morus nigra*
5	*Prunus avium / Prunus cerasus*
6	*Prunus domestica / Prunus spinosa*
7	*Raphanus raphanistrum / Raphanus sativus*
8	*Settaria italica / Sorghum spp.*
9	*Sinapis alba / Brassica nigra*

Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες το ίδιο είδος φυτού μπορεί να αναφέρεται με διαφορετικό δημώδες (vernacular) όνομα και διαφορετικές χρήσεις. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν οκτώ είδη (**Πίνακας 2**) και αντιμετωπίστηκαν με μία και μοναδική καταχώρηση του κάθε είδους στο οποίο αποδόθηκαν στην ίδια σειρά (row) όλες οι διαφορετικές χρήσεις.

Πίνακας 2. Είδη που αναφέρονται με διαφορετική δημώδη ονομασία

	Είδη
1	*Dracunculus vulgaris*
2	*Foeniculum vulgare*
3	*Glebionis coronaria*
4	*Lepidium sativum*
5	*Malus domestica*
6	*Olea europaea*
7	*Phoenix dactylifera*
8	*Allium ampeloprasum*

2.1.2 American Herbal Products' Association (AHPA)

Αφορά το *Εγχειρίδιο Βοτανικής Ασφάλειας* (Gardner, 2013) που εκδόθηκε από την AHPA και περιλαμβάνει περίπου 516 μονογραφίες για φαρμακευτικά φυτά, λειχήνες, μύκητες και φύκη. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν μονογραφίες που αναφέρονται μόνο σε φυτά, οι οποίες καλύπτουν συνολικά 633 taxa. Για τις μονογραφίες όπου οι τίτλοι έφεραν το γένος του φυτού (για παράδειγμα *Echinacea spp.*), τα είδη

καταχωρήθηκαν ξεχωριστά όπως περιγραφόταν από τους εν λόγω συγγραφείς στη συνέχεια των μονογραφιών.

Οι μονογραφίες αυτές, μεταξύ άλλων παρέχουν πληροφορίες που αφορούν το τμήμα του φυτού που χρησιμοποιείται, τις αντενδείξεις (contraindications) για τη χρήση του, τις ανεπιθύμητες ενέργειες (adverse events and side effects) που έχουν καταγραφεί κατά τη χρήση του, καθώς και φαρμακολογικές (pharmacological) και φαρμακοκινητικές (pharmacokinetics) πληροφορίες.

Το σημαντικό στοιχείο της συγκεκριμένης πηγής δεδομένων είναι ότι παρέχει κατηγορίες ασφάλειας (Safety Classes) καθώς και κατηγορίες αλληλεπίδρασης φυτών – φαρμάκων (Interaction Classes) οι οποίες αναφέρονται ξεχωριστά για το κάθε taxon και για συγκεκριμένα τμήματα του φυτού. Συγκεκριμένα το κάθε taxon αξιολογείται με βάση της παρακάτω κατηγορίες ασφάλειας και του αποδίδεται για συγκεκριμένο μέρος του φυτού μία εξ αυτών. Όσα ανήκουν στην κατηγορία 2, μπορεί να χαρακτηρίζονται από μία ή περισσότερες υποκατηγορίες αυτής.

Ι. Κατηγορίες Ασφάλειας (Safety Classes) κατά AHPA

Κατηγορία 1*: Φυτά τα οποία μπορούν να καταναλωθούν με ασφάλεια όταν χρησιμοποιούνται κατάλληλα.*

Τα κριτήρια για την τοποθέτηση ενός φυτού σε αυτή την κατηγορία είναι τα εξής:

- Η ύπαρξη ιστορικού ασφαλούς παραδοσιακής χρήσης,
- Η απουσία περιστατικών (case reports) με αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες και υψηλή πιθανότητα σύνδεσης αιτίου και αιτιατού.
- Μη σημαντικά ανεπιθύμητα γεγονότα (adverse events) σε κλινικές δοκιμές.
- Η απουσία ταυτοποιημένων ανησυχιών που αφορούν στη χρήση του φυτού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού
- Η απουσία εγγενών τοξικών συστατικών.

Επιπλέον, τα ακόλουθα κριτήρια δεν αποτέλεσαν βάση για τον αποκλεισμό ενός φυτού από αυτή την κατηγορία:

- Η τοξικότητα που συνδέεται με υπερβολική χρήση
- Μικρές ή αυτοπεριοριζόμενες ανεπιθύμητες παρενέργειες

Κατηγορία 2: *Φυτά για τα οποία οι ακόλουθοι περιορισμοί χρήσης εφαρμόζονται, εκτός και αν ορίζεται διαφορετικά από έναν ειδικό, αρμόδιο στη χρήση της περιγραφόμενης ουσίας.*

Κατηγορία 2a: *Μόνο για εξωτερική χρήση*

Τα κριτήρια για την τοποθέτηση ενός φυτού στην εν λόγω κατηγορία είναι μεταξύ άλλων:

- Τοξικότητα του ακατέργαστου παρασκευάσματος κατά τη λήψη διά στόματος στην παραδοσιακή δόση
- Ανεπιθύμητα συμβάντα σε ανθρώπους με πιθανότητα αιτιότητας τοξικότητας (δηλ. ηπατοτοξικότητα, νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα) η οποία συνδέεται με τη λήψη δια στόματος.

Κατηγορία 2b*: Να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.*

Τα κριτήρια για την τοποθέτηση ενός φυτού στην εν λόγω κατηγορία είναι μεταξύ άλλων:

- Να αντενδείκνυται για την περίπτωση αυτή κατά την παραδοσιακή χρήση του.
- Κατά την παραδοσιακή χρήση να είναι γνωστό ως εκτρωτικό ή διεγερτικό της μήτρας,
- Η ύπαρξη σχετικών δεδομένων για ανεπιθύμητα συμβάντα σε ανθρώπους και να υπάρχει πιθανότητα αιτιότητας
- Δεδομένα σε ζώα που να υποδηλώνουν τερατογένεση ή άλλα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στο έμβρυο ή τη μητέρα, με λογική σύνδεση και σε ανθρώπους.

- Επιπλέον, για τα φυτά που χρησιμοποιούνται και στο φαγητό, η δόση (standard dose) είναι μεγαλύτερη από αυτή των τυπικών ποσοτήτων που χρησιμοποιούνται σε αυτό.

Κατηγορία 2c: *Να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.*

Τα κριτήρια για αυτή την κατηγορία είναι:

- Να αντενδείκνυται για την περίπτωση αυτή κατά την παραδοσιακή χρήση του.
- Να υπάρχουν σχετικά δεδομένα ανεπιθύμητων συμβάντων σε ανθρώπους και να υπάρχει πιθανότητα αιτιότητας
- Ενδεχόμενη ηπατοτοξικότητα ή νευροτοξικότητα
- Να έχει δειχθεί βιοδιαθεσιμότητα ανησυχητικών συστατικών στο μητρικό γάλα.

Κατηγορία 2d: *Άλλοι ειδικοί περιορισμοί χρήσης*

Για την τοποθέτηση ενός φυτού σε αυτή την κατηγορία τα κριτήρια είναι:

- Η ύπαρξη πληροφοριών ότι η χρήση του μπορεί να είναι μη ασφαλής για συγκεκριμένους πληθυσμούς
- Το επίπεδο δοσολογίας πέρα από ένα τυπικό εύρος είναι γνωστό ότι προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Κατηγορία 3: *Φυτά τα οποία πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο υπό την επίβλεψη ενός αρμόδιου ειδικού.*

Τα αντίστοιχα κριτήρια είναι:

- Το στενό θεραπευτικό εύρος του φυτού
- Ταυτοποιημένες ανησυχίες ασφαλείας σε πολλούς πληθυσμούς.

ΙΙ. Κατηγορίες Αλληλεπίδρασης Φυτών – Φαρμάκων (Interaction Classes)

Κατηγορία Α: *Φυτά για τα οποία δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις*

Τα κριτήρια για την τοποθέτηση ενός φυτού σε αυτή την κατηγορία είναι:

- Η απουσία αναφερθέντων περιστατικών που αφορούσαν ύποπτες αλληλεπιδράσεις με πιθανότητα αιτιότητας
- Η απουσία κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων σε φαρμακολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, εφόσον υπάρχουν.

Κατηγορία Β: *Φυτά για τα οποία κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις είναι βιολογικά πιθανές.*

Τα αντίστοιχα κριτήρια είναι:

- Δεδομένα από φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα υποδηλώνουν πιθανότητα ύπαρξης κλινικά σχετικής αλληλεπίδρασης.
- Πολλαπλά αναφερθέντα περιστατικά υποδηλώνουν ανησυχία για δυνητική αλληλεπίδραση
- Καλλιέργειες κυττάρων ή βιοχημικές δοκιμές δημιουργούν μια βάση για την ύπαρξη ενός βιολογικά εύλογου μηχανισμού αλληλεπίδρασης.

Κατηγορία C: *Φυτά για τα οποία κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις είναι γνωστό ότι συμβαίνουν.*

Αναφέρονται ακολούθως τα αντίστοιχα κριτήρια:

- Φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν αλληλεπίδραση με ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή συμπλήρωμα
- Φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν κλινικά σχετικές επιδράσεις στα ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο ή στις πρωτεΐνες-μεταφορείς του φαρμάκου.

- Τα αναφερθέντα περιστατικά αλληλεπιδράσεων έχουν πιθανότητα αιτιότητας.

2.1.3 Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines (PDR)

Το PDR, όπως εφεξής θα αναφέρεται το *Ιατρικό Εγχειρίδιο για τα Φυτικά Φάρμακα*, περιλαμβάνει συνολικά περίπου 700 μονογραφίες που αφορούν σε φυτά, μύκητες και φύκη. Από αυτές οι 677 αναφέρονται σε είδη φαρμακευτικών φυτών, υποείδη και ποικιλίες αυτών. Εκτός από τις μονογραφίες, στις οποίες παρέχεται αναλυτική περιγραφή του εκάστοτε φυτού, η εν λόγω πηγή περιλαμβάνει επίσης ευρετήρια (indices) στα οποία τα φυτά κατατάσσονται με βάση συγκεκριμένα κριτήρια αξιολόγησης.

Για τον σκοπό της παρούσας εργασίας, πέρα από το σύνολο των φυτών που περιλαμβάνονται στο εγχειρίδιο, χρησιμοποιήθηκε και το ευρετήριο ανεπιθύμητων ενεργειών «Side Effects Index» όπου τα φυτά κατατάσσονται με βάση δεδομένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (adverse reactions) που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση τους.

Η συγκεκριμένη πηγή ενέχει αρκετούς περιορισμούς, είτε ως προς την ονοματολογία των φυτών είτε ορθογραφικά λάθη, οι οποίοι καθιστούν την αναζήτηση μη πρακτική καθώς και πιθανές ασυνέπειες μεταξύ των ευρετηρίων και των μονογραφιών.

2.1.4 Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων - European Medicines Agency (EMA)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει 186 καταχωρίσεις (entries) που αφορούν κυρίως φυτικές ουσίες (herbal substances), οι οποίες έχουν φαρμακευτική χρήση. Κάθε μία αναφέρεται σε συγκεκριμένο τμήμα του φυτού ή παράγωγο αυτού (π.χ. αιθέριο έλαιο) σύμφωνα με τη λατινική ορολογία (*aetheroleum*, *radix*, *cortex*, *folium* κοκ) των ακατέργαστων φαρμάκων (crude drugs). Συνοπτικά η χρησιμοποιούμενη ορολογία έχει ως εξής: *radix-ρίζα, rhizoma-ρίζωμα, tuber-θρεπτικό υπόγειο όργανο, bulbus-βολβός, lignum-ξύλο, cortex-φλοιός, folium-φύλλο, flos-άνθος, fructus-καρπός, pericarpium-περικάρπιο, semen-σπέρμα, herba-πόα, aetheroleum-αιθέριο έλαιο, oleum-έλαιο, pyroleum-υπόλειμμα, resina-ρητίνη, balsamum-βάλσαμο.*

Οι 168 από τις 186 είναι σε τελικό στάδιο (F) όπου η έκθεση αξιολόγησης έχει γίνει αποδεκτή από την Επιτροπή των Φυτικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC), η οποία έχει θεσπιστεί από τον Οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, από τις 168 καταχωρίσεις σε τελικό στάδιο, οι δύο αφορούν συνδυασμούς διαφορετικών φυτικών ειδών ενώ άλλες δύο αναφέρονται σε λειχήνα (*Cetraria islandica*) και φύκος (*Fucus vesicolosus*). Για το σκοπό της παρούσας εργασίας, οι εν λόγω καταχωρίσεις δε λήφθηκαν υπόψη.

Από τις εναπομείνασες 164, για τις 18 η αξιολόγηση από την HMPC, δεν κατέληξε σε τελική μονογραφία καθώς κρίθηκε ότι για τις εν λόγω ουσίες δεν πληρούνταν οι όροι, σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς και τις υπάρχουσες Οδηγίες. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι οι 3 (Salvia officinalis aetheroleum, Sambucus nigra fructus, Syzygium aromaticum flos) από τις 18 αφορούν είδη τα οποία ήδη υφίστανται με μονογραφία αλλά αφορούν διαφορετικό μέρος ή παράγωγο του ίδιου φυτού. Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας παρήχθησαν δύο επιμέρους σετ δεδομένων (data sets) όπως περιγράφονται παρακάτω.

Ο αριθμός των ειδών που αναφέρεται στην παρούσα εργασία αφορά σε όλα τα είδη τα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται σε μια μονογραφία. Για παράδειγμα, η μονογραφία *Sideritis herba* περιλαμβάνει τέσσερα επιμέρους είδη του γένους *Sideritis*, τα οποία λήφθηκαν υπόψη ως ξεχωριστές καταχωρίσεις στην επεξεργασία δεδομένων, με τα ίδια όμως χαρακτηριστικά σύμφωνα με την εκάστοτε κατηγοριοποίηση που έγινε. Αντίστοιχα, διαφορετικές μονογραφίες που αναφέρονται στο ίδιο είδος φυτού αλλά σε διαφορετικό μέρος ή παράγωγό του, λήφθηκαν υπόψη επίσης ως ξεχωριστές καταχωρίσεις. Επιπλέον, η καταχώριση Crataegi folium cum flore, η οποία αντιστοιχεί στο *Crataegus spp.*, δε συμπεριλήφθηκε στα σετ δεδομένων διότι δεν διευκρινίζονται τα επιμέρους είδη στα οποία αναφέρεται.

Έτσι, για την επεξεργασία των δεδομένων που αφορά στις χλωριδικές ομοιότητες μεταξύ των σετ δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και στην παρουσία των ειδών στην Ελλάδα, συμπεριλήφθηκαν όλες οι εναπομείνασες καταχωρίσεις (163) οι οποίες αντιστοιχούν σε 174 είδη φυτών, υποείδη και σε κάποιες περιπτώσεις και ποικιλίες αυτών.

Για την επεξεργασία των δεδομένων που αφορούν τις χρήσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών φυτών, χρησιμοποιήθηκαν μόνο εκείνες οι καταχωρίσεις που έχουν τελική μονογραφία (Final Community Herbal Monograph ή European Union herbal monograph) και έχουν κατηγοριοποιηθεί στην ιστοσελίδα του EMA ανά χρήση (by use), δηλαδή 142 καταχωρίσεις που αντιστοιχούν σε 150 είδη φυτών, υποείδη και σε κάποιες περιπτώσεις και ποικιλίες αυτών. Όσον αφορά τη θεραπευτική χρήση, η κατηγοριοποίηση που πραγματοποιήθηκε ακολούθησε εκείνη του EMA ενώ για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι πληροφορίες συλλέχθηκαν από την ενότητα Undesirable effects της «Παραδοσιακής χρήσης» (Traditional use).

Για την καταχώριση Violae tricoloris herba cum flore (η οποία αντιστοιχεί στα είδη *Viola arvensis*, *V. tricolor* και *V. vulgaris*) δεν ήταν δυνατή η κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς αναφερόταν σε ειδική περίπτωση ενός περιστατικού. Για το λόγο αυτό, αφαιρέθηκαν τόσο από το σετ δεδομένων που αφορά τις χρήσεις όσο και από αυτό που αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες για λόγους συγκρισιμότητας. Επίσης, για το Myrrha gummi resina (*Commiphora molmol*) δε συμπεριλήφθηκε η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρεται σε παρασκεύασμα που μπορεί να περιέχει αιθανόλη καθώς και για το Hyperici herba (*Hypericum perforatum*) δεν συμπεριλήφθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν την περίπτωση συνδυασμού ανοιχτού δέρματος και έντονου ηλιακού φωτός.

2.1.5 Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας - World Health Organization (WHO)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) περιλαμβάνει συνολικά 117 μονογραφίες σε επιλεγμένα φαρμακευτικά φυτά, οι οποίες χωρίζονται σε τέσσερις επιμέρους τόμους (WHO, 2009, 2007, 2002, 1999). Κάθε μονογραφία χωρίζεται σε δύο μέρη: το πρώτο περιλαμβάνει πληροφορίες φαρμακοποιίας για τη διασφάλιση της ποιότητας (δηλαδή την περιγραφή του φυτού, χημικές δοκιμές, τα κυριότερα χημικά χαρακτηριστικά κοκ) ενώ το δεύτερο περιλαμβάνει ενότητες που αφορούν τις φαρμακευτικές χρήσεις, τη φαρμακολογία, θέματα ασφαλείας και τη δοσολογία.

Από τις 117 μονογραφίες, η μία αναφέρεται στον λειχήνα *Cetraria islandica* ενώ οι υπόλοιπες σε φυτά και αντιστοιχούν συνολικά σε 140 είδη και

ποικιλίες αυτών. Όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ο αριθμός των ειδών έχει υπολογιστεί συμπεριλαμβάνοντας όλα τα είδη τα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται σε μία μονογραφία.

Από το συγκεκριμένο σετ δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα είδη που περιλαμβάνονται, καθώς η μορφή με την οποία παρέχονται οι πληροφορίες και συνεπώς η εξαγωγή και η κατηγοριοποίησή των ζητούμενων πληροφοριών εμπεριείχε υψηλό ρίσκο λαθών, με αποτέλεσμα να μην συμπεριληφθούν στην υπόλοιπη επεξεργασία δεδομένων.

2.1.6. Μη αυτοματοποιημένη εξόρυξη δεδομένων

Από την αξιολόγηση των πηγών που χρησιμοποιήθηκαν προέκυψε ότι δεν είναι δυνατή η αυτοματοποιημένη εξόρυξη δεδομένων με τη χρήση λογισμικού διότι δεν το επιτρέπει ο τρόπος που είναι οργανωμένα τα πληροφοριακά τους συστήματα. Αυτό επέβαλε τη μη αυτοματοποιημένη (manually) σύνταξη πινάκων με την εκάστοτε ζητούμενη πληροφορία (data matrices) γεγονός που αύξησε εκθετικά το χρόνο εξόρυξης και την μετέπειτα επεξεργασία.

2.2. Μετάπτωση και επεξεργασία δεδομένων

Ο όρος μετάπτωση δεδομένων (data migration) αναφέρεται σ΄ ένα εύρος διαδικασιών μεταξύ των οποίων και η διαδικασία κατά την οποία δημιουργούνται ακριβή αντίγραφα συγκεκριμένων δεδομένων που βρίσκονται αποθηκευμένα σε ένα πληροφοριακό σύστημα, έτσι ούτως ώστε αυτά να αποθηκευτούν σε ένα νέο σύστημα ή νέο λογισμικό για παραπέρα χρήση και επεξεργασία (Stavert-Dobson, 2016). Πρόκειται για τη διαδικασία που ακολουθήθηκε μετά την εξόρυξη δεδομένων ούτως ώστε αυτά να εισαχθούν στην R για παραπέρα επεξεργασία.

2.2.1 Αλληλεπικαλύψεις δεδομένων και παρουσία των ειδών στην Ελλάδα

Για την κάθε προαναφερθείσα πηγή, χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των φυτικών ειδών όπως περιγράφηκε παραπάνω (308 για τον Διοσκουρίδη, 633 για τον AHPA, 677 για το PDR, 174 για τον EMA και 140 για τον WHO), και επιχειρήθηκε έλεγχος συνωνύμων χρησιμοποιώντας τη βάση Euro+Med PlantBase (http://www.emplantbase.org/home.html) ούτως

ώστε να πληρείται το βασικό στοιχείο της συμβατότητας για παραπέρα συγκρίσεις και επεξεργασία. Στη συνέχεια εκτιμήθηκαν οι αλληλεπικαλύψεις των πηγών ως προς τα φυτικά είδη που αναφέρουν και ελέγχθηκε η συμμετοχή των ειδών ανά πηγή στη χλωρίδα της Ελλάδας χρησιμοποιώντας τον Κατάλογο των Αγγειωδών Φυτών της Ελλάδας (Dimopoulos et al., 2013). Επίσης εκτιμήθηκε η κατανομή των ειδών που συμμετέχουν στην χλωρίδα της Ελλάδος στις δεκατρείς χλωριδικές περιοχές της χώρας (**Εικόνα 1**) ξεχωριστά ανά πηγή και αξιολογήθηκε η σπανιότητά τους. .

Οι περιπτώσεις καλλιεργούμενων ειδών ή ξενικών ειδών (alien species) που δεν έχουν εγκαθιδρυθεί ακόμη στον Ελληνικό χώρο προσμετρήθηκαν στην εκτίμηση των αλληλεπικαλύψεων των πηγών, αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη των κατανομών στις επιμέρους χλωριδικές περιοχές. Για την εκτίμηση των αλληλεπικαλύψεων μεταξύ των πηγών χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Jaccard (JI) ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος της τομής των δεδομένων, δηλαδή των κοινών στοιχείων, ως προς την ένωση τους.

Για την ταυτόχρονη και πιο λεπτομερή απεικόνιση των κοινών στοιχείων μεταξύ των διαφορετικών πηγών χρησιμοποιήθηκαν διαγράμματα Venn, ο υπολογισμός και η απεικόνιση των οποίων έγινε στην R version 3.3.1 με τα πακέτα Venndiagram και gridExtra (Auguie, 2016; Chen, 2016).

2.2.2 Μερική διάταξη (Partial Order) και Μερικώς Διατεταγμένα Σύνολα (Posets)

2.2.2.1. Γενικές έννοιες

Η θεωρία μερικής διάταξης είναι ένα σχετικά νέο παρακλάδι των Διακριτών μαθηματικών με την έννοια της μερικής διάταξης να είναι κυρίως αξιωματική και να επιτρέπει πολλές πραγματώσεις. Εάν ένα σύνολο Α περιλαμβάνει όλα τα στοιχεία του συνόλου Β, τότε το Β λέγεται ότι είναι μικρότερο από ή ίσο με το Α.

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα σύνολα, που δεν μπορούν να συσχετιστούν με αυτό τον τρόπο. Οπότε, όταν ένα σύνολο περιέχει ορισμένα στοιχεία που δεν βρίσκονται στο άλλο, τα δύο σύνολα δεν μπορούν να συσχετιστούν με

τη διάταξη του υποσυνόλου. Ως εκ τούτου, το υποσύνολο είναι μόνο μια μερική διάταξη σε αντίθεση με το σύνολο διατάξεων, όπου το κάθε στοιχείο μπορεί να συγκριθεί με οποιοδήποτε άλλο στοιχείο, δηλαδή να είναι μεγαλύτερο, μικρότερο ή ίσο (Annoni et al., 2011; Brüggemann et al., 2014).

Οι διατάξεις είναι ειδικές δυαδικές σχέσεις. Ας υποθέσουμε ότι το P είναι ένα σύνολο και ότι αυτή ≤ είναι μία σχέση στο P. Τότε η σχέση ≤ είναι μια μερική διάταξη εάν είναι ανακλαστική, αντισυμμετρική και μεταβατική δηλαδή εάν για κάθε α, β και γ που ανήκουν στο P ισχύει:

1. α ≤ α (ανακλαστική)

2. αν α ≤ β και β ≤ α τότε α = β (αντισυμμετρική)

3. αν α ≤ β και β ≤ γ τότε α ≤ γ (μεταβατική)

Ένα σύνολο με μερική διάταξη ονομάζεται μερικώς διατεταγμένο σύνολο ή απλά διατεταγμένο σύνολο (poset) κι έχει την επιπλέον ιδιότητα να είναι πλήρες, δηλαδή για κάθε α και β που ανήκουν στο σύνολο P έχουμε ότι α ≤ β ή β ≤ α (ολότητα). Αυτές οι διατάξεις μπορούν επίσης να ονομαστούν γραμμικές διατάξεις ή αλυσίδες (Brüggemann & Patil, 2011).

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, η θεωρία μερικής διάταξης χρησιμοποιήθηκε για τα σετ δεδομένων που αφορούν τις ανεπιθύμητες παρενέργειες που αναφέρονται α) στο ευρετήριο ανεπιθύμητων ενεργειών (Side Effects Index) του PDR και β) στις κατηγοριοποιημένες κατά χρήση φυτικές φαρμακευτικές ουσίες του EMA.

Όσον αφορά το PDR, κάθε αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια έγινε ξεχωριστή στήλη ενώ οι κατηγορίες εκείνες που περιλάμβαναν μόνο άλλα είδη πέρα από φυτικά, δεν λήφθηκαν υπόψη.

Όσον αφορά τον EMA, συμπεριλήφθηκαν μόνο εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν καταχωρηθεί ως «Παραδοσιακή χρήση» (Traditional use), αντίθετα με την «Καθιερωμένη χρήση» (Well-established use), η οποία δε συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση.

Επιπλέον, για την καλύτερη απεικόνιση της εν λόγω ανάλυσης και για το συγκεκριμένο σετ δεδομένων έγιναν δύο επιμέρους ομαδοποιήσεις. Η

πρώτη αφορά την ομαδοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπου αυτή ήταν δυνατή, κατά την οποία λήφθηκαν υπόψη οι ευρύτερες κατηγορίες των ανεπιθύμητων ενεργειών και όχι τα παραδείγματα αυτών, όπου αναφέρονταν. Η δεύτερη αφορά την ομαδοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών κατά την οποία ομαδοποιήθηκαν οι περιπτώσεις οι οποίες είτε αφορούσαν το ίδιο είδος φυτού και διαφορετικά τμήματα αυτού αλλά με τις ίδιες κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών είτε διαφορετικά είδη του ίδιου γένους που όμως περιλαμβάνονταν στην ίδια μονογραφία.

Έτσι, κατασκευάστηκαν μήτρες δεδομένων οι οποίες ως γραμμές φέρουν είτε τα είδη φυτών είτε τις φυτικές ουσίες στην περίπτωση του PDR και του EMA αντίστοιχα, ενώ κάθε στήλη αφορά σε μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι τιμές που μπορεί να πάρει κάθε κελί είναι είτε 0 είτε 1. Η τιμή 0 σημαίνει ότι η εκάστοτε ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υπάρχει (inactive) ενώ αντίθετα η τιμή 1 δηλώνει την παρουσία της (active).

2.2.2.2 Διαγράμματα Hasse

Η οπτική απεικόνιση των στοιχείων και των σχέσεων μερικής διάταξης γίνεται με τα διαγράμματα Hasse. Οι διατάξεις απεικονίζονται από κάτω προς τα πάνω δηλαδή εάν ένα στοιχείο α είναι μικρότερο (δηλαδή προηγείται) από το β, τότε υπάρχει ένα μονοπάτι από το α προς το β που κατευθύνεται προς τα πάνω. Κάποια σημαντικά στοιχεία για την εξερεύνηση ενός τέτοιου διαγράμματος είναι τα *επίπεδα* (levels), οι *αλυσίδες* (chains), η *ευαισθησία* (sensitivity) και η *μέση κατάταξη* (average rank).

Όσον αφορά τα *επίπεδα*, για τη συγκεκριμένη περίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών αρκεί να θεωρήσουμε ότι αποτελούνται από εκείνα τα αντικείμενα (objects), δηλαδή στην περίπτωσή μας τα φυτικά είδη για το PDR και οι φαρμακευτικές ουσίες των φυτικών ειδών για τον EMA, τα οποία τοποθετούνται από την ανάλυση της μερικής διάταξης στο ίδιο κατακόρυφο ύψος του επιπέδου σχεδίασης του διαγράμματος. Αναγκαστικά, τα αντικείμενα που ανήκουν σε ένα *επίπεδο* είναι αμοιβαία μη συγκρίσιμα (incomparable). Γενικά, ισχύει ότι όσο υψηλότερο το *επίπεδο*, τόσες περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρούσες ενώ για οποιαδήποτε δύο αντικείμενα του ιδίου *επιπέδου*, το αποτέλεσμα της διαφοράς του συμμετρικού συνόλου Δ = ανεπιθύμητες ενέργειες και των

δύο αντικειμένων – κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι απαραιτήτως μη μηδενικό (unempty) (Annoni et al., 2011; Brüggemann et al., 2014).

Σε αντίθεση με τα *επίπεδα*, η έννοια των *αλυσίδων* επικεντρώνεται στις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όπως προαναφέρθηκε, οι αλυσίδες είναι υποσύνολα των αντικειμένων όπου όλα τα αντικείμενα είναι αμοιβαία συγκρίσιμα. Ξεκινώντας από το κάτω μέρος της αλυσίδας και ακολουθώντας την αλυσίδα προς τα πάνω, νέες παρενέργειες προστίθενται. Έτσι, οι φαρμακευτικές ουσίες που είναι στην κορυφή μιας αλυσίδας, έχουν όλες τις παρενέργειες που έχουν εκείνες στο κάτω μέρος της αλυσίδας, αλλά και πολλές άλλες ακόμα. Ο αριθμός των *στοιχείων* (elements) μιας *αλυσίδας* είναι μία σημαντική μέτρηση, η οποία αναφέρεται ως *ύψος της αλυσίδας* (height of a chain) (Brüggemann & Patil, 2011; Brüggemann et al., 2001).

Αν και τόσο τα *επίπεδα* όσο και οι *αλυσίδες* είναι σημαντικές έννοιες για την εξερεύνηση των διαγραμμάτων Hasse, η *ευαισθησία* (sensitivity) αποτελεί την παράμετρο που μας δίνει την επιρροή μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στο μερικώς διατεταγμένο σύνολο. Η παράμετρος με την μεγαλύτερη *ευαισθησία* είναι εκείνη που διαταράσσει περισσότερο το διάγραμμα Hasse εάν αποκλειστεί. Μια αλληλουχία τιμών *ευαισθησίας* για μια ομάδα ανεπιθύμητων ενεργειών δίνει τη διαβάθμιση επιρροής τους στο διάγραμμα Hasse. Γενικά, μια υψηλή τιμή *ευαισθησίας* για μία παρενέργεια παρατηρείται όταν η παρουσία αυτής της παρενέργειας αποκλείει την παρουσία πολλών άλλων (Annoni et al., 2011; Brüggemann & Patil, 2011; Pirintsos et al., 2017).

Η θεωρία μερικής διάταξης επιτρέπει την κατασκευή μιας συνάρτησης (*consensus* function) μέσω της οποίας μπορεί να εξαχθεί μία διάταξη για όλα τα αντικείμενα, και συγκεκριμένα η διάταξη *μέσης κατάταξης* (average rank - Rk(av)). Στην συγκεκριμένη περίπτωση αναφερόμαστε στην διάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε αντίθεση με πολλές άλλες τεχνικές που παράγουν μία τέτοια συνάρτηση, η θεωρία της μερικής διάταξης, δεν χρησιμοποιεί σταθμισμένους δείκτες. Αυτή η ιδιότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική σε θέματα υγείας (health issues) καθώς πολλές φορές η στάθμιση των παραγόντων μπορεί να ενέχει υψηλό ρίσκο ως προς τη σημασία ενός παράγοντα σε σχέση με κάποιον άλλον.

Γενικά η τεχνική των διαγραμμάτων Hasse (Hasse Diagram Technique - HDT) που υπακούει στη θεωρία της μερικής διάταξης είναι χρήσιμη στο πεδίο των πολύ-κριτηριακών συστημάτων λήψης αποφάσεων, αλλά ως εργαλείο ανάλυσης και όχι ως ξεχωριστό και αμιγές σύστημα στη διαδικασία λήψης αποφάσεων (Pirintsos et al., 2014). Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι η διεύρυνση του πεδίου των πολύ-κριτηριακών συστημάτων λήψης αποφάσεων δείχνει ότι δεν υπάρχει μία απλή και μοναδική λύση στη λήψη απόφασης.

2.2.2.3 Υπολογιστική ανάλυση και Απεικόνιση των διαγραμμάτων Hasse

Η υπολογιστική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε για τις μήτρες δεδομένων που αναφέρθηκαν, καθώς και η γραφική απεικόνιση των διαγραμμάτων Hasse πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού PyHasse (http://www.pyhasse.org/) καθώς και τη χρήση του *Criterion* ProRank 1.0.

2.3. Δέντρα απόφασης (Decision Trees) και Αναδρομική Διαμέριση (Recursive Partitioning)

2.3.1. Γενικές έννοιες

Τα δέντρα απόφασης (decision trees) αποτελούν δημοφιλή τεχνική στη διαδικασία εξόρυξης δεδομένων (Rokach, 2014) συνιστώντας ταυτόχρονα υποστηρικτικά εργαλεία στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Η εξόρυξη δεδομένων που προαναφέρθηκε, ως διαδικασία μπορεί να συμπεριλάβει και τη χρήση αλγόριθμων ομαδοποίησης ή κατηγοριοποίησης (classification) και των αρχών πληθώρας πεδίων όπως είναι η στατιστική, η τεχνητή νοημοσύνη και η μηχανική μάθηση (machine learning). Στόχος της εξόρυξης δεδομένων είναι η πληροφορία που θα εξαχθεί και τα πρότυπα που θα προκύψουν να έχουν δομή κατανοητή προς τον χρήστη έτσι ώστε να τον βοηθήσουν να πάρει τις κατάλληλες αποφάσεις (Berner, 2007; Kantardzic, 2011; Witten, 2016). Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, η διαδικασία εξόρυξης δεδομένων που στα πρώτα στάδια έγινε μη αυτοματοποιημένα λόγω των χαρακτηριστικών που είχαν τα πληροφοριακά συστήματα των πηγών, συμπληρώθηκε με τη χρήση δένδρων απόφασης. Στα δέντρα απόφασης τα δεδομένα διαχωρίζονται σε

αναδρομικά υποσύνολα (αναδρομική διαμέριση – recursive partitioning) έτσι ώστε το κάθε υποσύνολο που προκύπτει να περιέχει στοιχεία με τη μεγαλύτερη δυνατή ομοιογένεια (Zhang and Singer, 2010).

Η γραφική τους αναπαράσταση είναι όμοια της μορφής δέντρου και συμπεριλαμβάνει όλες τις πιθανές αποφάσεις, τους ελέγχους και τα πιθανά αποτελέσματα. Στη γραφική αναπαράσταση των δέντρων, διακρίνουμε: α. έναν αρχικό κόμβο, τη ρίζα (root), β. τους εσωτερικούς κόμβους (internal ή chance nodes) και γ. τους εξωτερικούς κόμβους (terminal nodes), οι οποίοι περιγράφουν το τελικό αποτέλεσμα στη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Σε κάθε εσωτερικό κόμβο αντιστοιχεί ένα χαρακτηριστικό που χρησιμοποιείται για περαιτέρω διαχωρισμό του δέντρου. Από τη ρίζα ή κάθε εσωτερικό κόμβο, εξέρχονται συνδέσεις οι οποίες συνιστούν τα κλαδιά του δέντρου (branches), και σε κάθε κλαδί αντιστοιχεί μια συνθήκη ελέγχου με βάση το διαχωριστικό χαρακτηριστικό. Η διαδικασία της αναδρομικής διαμέρισης μπορεί να συνεχιστεί μέχρις ότου το δέντρο «κορεστεί», δηλαδή οι εσωτερικοί κόμβοι που υπόκεινται σε διαίρεση να μην μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω, καταλήγοντας στους εξωτερικούς κόμβους (terminal nodes) (Kattan, 2009; Zhang and Singer, 2010).

2.3.2. Κατασκευή Δέντρων Απόφασης

Δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια των φυτικών φαρμακευτικών ουσιών, όπως έχει προαναφερθεί, παρείχαν μόνο τρεις από τις πέντε πηγές δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν, και πιο συγκεκριμένα ανεπιθύμητες ενέργειες παρείχαν ο EMA και το PDR ενώ κατηγορίες ασφάλειας και αλληλεπιδράσεις Φυτών – Φαρμάκων η AHPA. Ταυτόχρονα, πληροφορίες για τη θεραπευτική χρήση των φυτών παρείχαν ο EMA και το έργο *De Materia Medica* του Διοσκουρίδη.

Επειδή η ροή της πληροφορίας μεταξύ των σετ δεδομένων, δεν ήταν ούτε συνεχόμενη ούτε ομοιόμορφη και προκειμένου να υπάρχει η καλύτερη δυνατή και πιο ολοκληρωμένη απεικόνιση για το προφίλ ασφάλειας της κάθε περίπτωσης, αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθούν στη κατασκευή του κάθε δέντρου όλα τα παραπάνω δεδομένα που εξορύχτηκαν και αφορούν

την ασφάλεια των φυτών και των φυτικών παραγώγων στην εκάστοτε χρήση.

Έτσι, ξεκινώντας για παράδειγμα την κατασκευή με αρχικό κόμβο (ρίζα) τις περιπτώσεις φαρμακευτικών ουσιών που υπάρχουν στον EMA, ως πρώτο διαχωριστικό στοιχείο επιλέγεται η χρήση, δηλαδή η θεραπευτική κατηγορία που έχει τεκμηριωθεί, με βάση τον EMA. Επειδή όπως προαναφέρθηκε, τόσο στον EMA όσο και στον AHPA οι εκάστοτε περιπτώσεις αναφέρονται και στο μέρος του φυτού που χρησιμοποιείται, πληροφορία που δεν υπάρχει στο PDR, ως δεύτερο διαχωριστικό στοιχείο επιλέγεται το αν περιλαμβάνεται στο PDR με συνθήκη ελέγχου είτε την παρουσία είτε την απουσία στη συγκεκριμένη πηγή δεδομένων (ναι/όχι, αντίστοιχα). Με αυτόν τον τρόπο, οι περιπτώσεις διαχωρίζονται αρχικά σε επίπεδο είδους.

Συνεχίζοντας την κατασκευή του δέντρου επιλέγεται ως επόμενο διαχωριστικό στοιχείο η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με το PDR και αντίστοιχο κριτήριο ελέγχου την παρουσία ή την απουσία ανεπιθύμητων παρενεργειών. Με βάση τα σύνολα που δημιουργούνται με τις αντίστοιχες απαντήσεις, η ίδια διαδικασία συνεχίζεται για τον AHPA όπου διακρίνονται οι επιμέρους κατηγορίες ασφάλειας (1, 2a, 2b, 2c, 2d, 3).

Ως ένα επιπλέον κριτήριο, επελέγη η ύπαρξη ή μη ανεπιθύμητων ενεργειών κατά EMA, καταλήγοντας έτσι σε εκείνα τα φυτά και τις φαρμακευτικές ουσίες αυτών που επαληθεύουν τα κριτήρια που τίθενται κάθε φορά. Το τελευταίο κριτήριο αφορά τις κατηγορίες αλληλεπίδρασης, ορίζοντας ως διαχωριστικό στοιχείο την λήψη φαρμάκων και κριτήριο ελέγχου τη θετική ή αρνητική απόκριση στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Στην περίπτωση θετικής απόκρισης διακρίνονται οι κατηγορίες αλληλεπίδρασης A, B και C. Με τον ίδιο τρόπο και τα ίδια κριτήρια κατασκευάστηκε ένα αντίστοιχο δέντρο τα οποίο ξεκινά από τις φαρμακευτικές χρήσεις του Διοσκουρίδη και καταλήγει εκ νέου στις φαρμακευτικές ουσίες του EMA.

2.3.3. Υπολογιστική κατασκευή και Απεικόνιση των δέντρων απόφασης

Γενικά, έχει προταθεί πληθώρα αλγορίθμων είτε για την αναδρομική διαμέριση είτε για τα δέντρα απόφασης με πιο σημαίνοντες να

αναφέρονται, μεταξύ άλλων, ο CART (classification and regression trees) (Breiman et al., 1984), ο C4.5 (Quinlan, 1993) και ο CTree (Hothorn et al., 2006).

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των αλγορίθμων αναδύθηκαν αντίστοιχα και πολλοί τύποι λογισμικών, χωρίς όμως να υπάρχει κοινή «γλώσσα» στις εκτελέσεις (implementations) μεταξύ των λογισμικών ενώ διαφορετικές λύσεις παρέχονται από διαφορετικά πακέτα (ακόμα και μέσα στο R) με σχετικά μικρή επαναχρησιμοποίηση του κώδικα. (Zeileis and Hothorn, 2015). Για τον λόγο αυτό, και για την καλύτερη αναπαράσταση των δέντρων απόφασης καθώς και για την πληθώρα δυνατοτήτων που προσφέρει χρησιμοποιήθηκε το πακέτο "data.tree" (Glur, 2017).

3. Αποτελέσματα

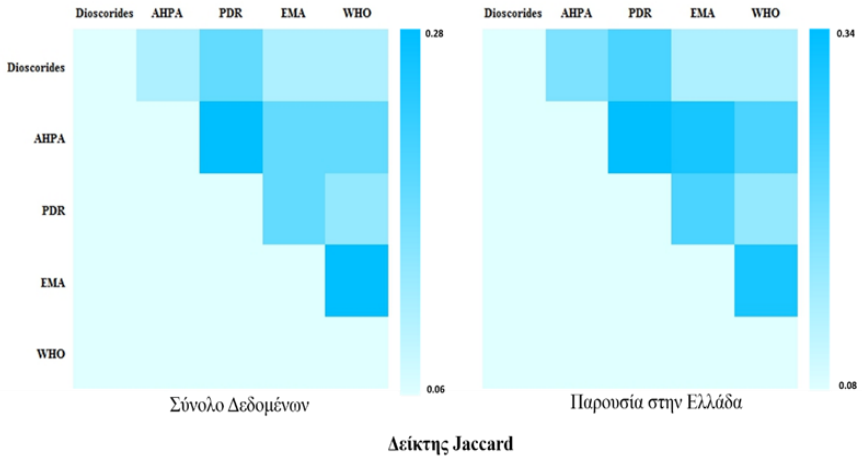
3.1. Γενικά χαρακτηριστικά των δεδομένων

3.1.1. Αλληλεπικαλύψεις και παρουσία των ειδών στην Ελλάδα

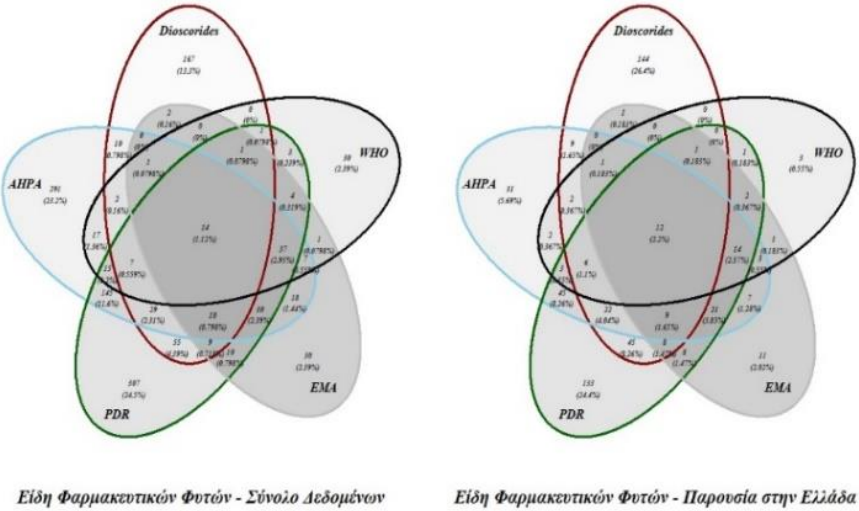
Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται αριθμητικά τα ειδη φαρμακευτικών φυτών με βάση την πηγή αναφοράς και η συμμετοχή των φαρμακευτικών ειδών ανά πηγή στη χλωρίδα της Ελλάδας.

Πιο συγκεκριμένα, από τα 308 είδη του Διοσκουρίδη τα 260 (84%), υπάρχουν στην Ελλάδα, ένα εκ των οποίων είναι ενδημικό (*Origanum dictamnus*), ενώ από τα 633 είδη τα οποία περιλαμβάνονται στον AHPA, τα 187 (29.5%) βρέθηκαν παρόντα στην Ελλάδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 57%, στο σύνολο των ειδών που περιλαμβάνονται στον EMA, υπάρχει στην Ελλάδα, και περιλαμβάνει δύο ενδημικά, το *Origanum dictamnus* και το *Sideritis clandestina*. Για το PDR και τον WHO, τα αντίστοιχα ποσοστά των ειδών που είναι παρόντα στην Ελλάδα είναι 49% και 36.4% (**Πίνακας 3**).

Όπως έχει προαναφερθεί, οι πηγές ελέγχθηκαν ως προς τις μεταξύ τους αλληλεπικαλύψεις με τη χρήση του δείκτη Jaccard, η γραφική απεικόνιση των τιμών του οποίου παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1**. Όσον αφορά στο σύνολο των δεδομένων, η μικρότερη ομοιότητα παρατηρείται μεταξύ Διοσκουρίδη και WHO (0.06) ενώ η μεγαλύτερη μεταξύ των AHPA και PDR (0.28), με τον EMA και τον WHO να ακολουθούν (0.25). Οι τιμές του δείκτη για τους υπόλοιπους συνδυασμούς κυμαίνονται από 0.08 έως 0.16.



Εικόνα 1. Γραφική απεικόνιση των χλωριδικών ομοιοτήτων όπως προέκυψαν από τις τιμές του δείκτη Jaccard, ο οποίος εκφράζεται ως ο λόγος της τομής προς την ένωση των δεδομένων. Για το σύνολο των δεδομένων οι τιμές του δείκτη κυμαίνονται από 0.06-0.28 ενώ οι τιμές για την παρουσία στην Ελλάδα από 0.08-0.34.



Εικόνα 2. Διαγράμματα Venn, στα οποία απεικονίζονται οι αλληλεπικαλύψεις των πηγών. Στο σύνολο των δεδομένων (αριστερά) τα κοινά είδη ανάμεσα είναι 14, ενώ ως προς την παρουσία στην Ελλάδα (δεξιά) τα αντίστοιχα είδη είναι 12.

Όσον αφορά την παρουσία στην Ελλάδα (**Πίνακας 3**, **Εικόνα 1**), όπως προηγουμένως, η μικρότερη τιμή του δείκτη παρατηρήθηκε ανάμεσα στα δεδομένα του Διοσκουρίδη και του WHO (0.07) ενώ η μεγαλύτερη μεταξύ του AHPA και του PDR (0.34). Η δεύτερη μεγαλύτερη τιμή, σε αντιδιαστολή με το σύνολο των δεδομένων, παρατηρείται μεταξύ EMA και AHPA (0.30) ενώ αμέσως μετά και με μικρή διαφορά ακολουθεί ο EMA και ο WHO (0.29).

Επιπλέον, τα κοινά στοιχεία μεταξύ όλων των πηγών απεικονίζονται γραφικά με διαγράμματα Venn (**Εικόνα 2**). Όσον αφορά στο σύνολο των δεδομένων, παρατηρούμε ότι τα κοινά είδη είναι δεκατέσσερα και είναι τα ακόλουθα: *Achillea millefolium*, *Althaea officinalis*, *Gentiana lutea*, *Melissa officinalis*, *Mentha x piperita*, *Pimpinella anisum*, *Plantago afra*, *Ricinus communis*, *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Trigonella foenum-graecum*, *Vitex agnus – castus* και *Zingiber officinale*.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι από τα 308 είδη που αναφέρονται από τον Διοσκουρίδη, τα 167 δηλαδή περίπου το 54%, είναι «μοναδικά» δηλαδή δεν περιλαμβάνονται σε κάποια άλλη πηγή. Αντίθετα, το αντίστοιχο ποσοστό για τον EMA και τον WHO είναι 17% και 21% αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μεγαλύτερο μέρος των ειδών που περιλαμβάνουν είναι κοινό με κάποιο ή κάποια από τα υπόλοιπα. Για το

AHPA και το PDR το ποσοστό των ειδών που δεν περιλαμβάνεται σε κάποια άλλη πηγή ανέρχεται και στις δύο περιπτώσεις περίπου σε 45%.

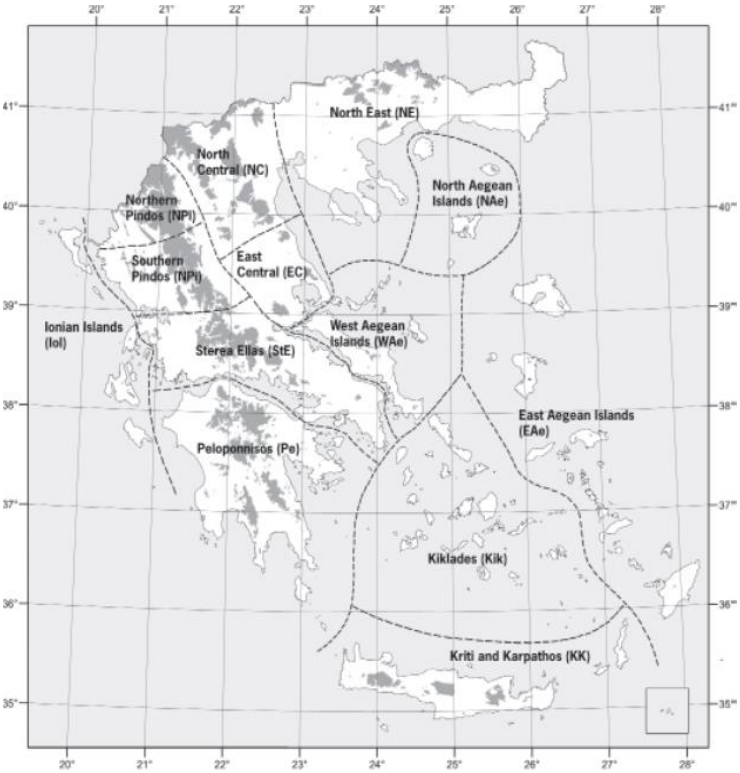
Για το αντίστοιχο διάγραμμα που αφορά την παρουσία των ειδών στην Ελλάδα, τα είδη που είναι κοινά μεταξύ είναι δώδεκα και αποτελούνται από τα αναφερθέντα για το πρώτο διάγραμμα εκτός από τη *Mentha x piperita* και το *Zingiber officinale*. Καθώς η *Mentha x piperita* συνιστά υβρίδιο, δε λήφθηκε υπόψη οπότε και καταγράφηκε ως απόν από την Ελλάδα (Dimopoulos et al., 2013).

Όπως προηγουμένως, έτσι κι εδώ ακολουθείται ένα παρόμοιο πρότυπο όσον αφορά τα κοινά είδη μεταξύ των πηγών. Από τα 260 φυτικά είδη του Διοσκουρίδη με παρουσία στην Ελλάδα, τα 144 δηλαδή περίπου το 55%, δεν περιλαμβάνονται σε κάποιο άλλο ή άλλα σετ δεδομένων. Για το AHPA και το PDR τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 16% (31 είδη) και 40% (133 είδη) ενώ για τον EMA και τον WHO τα εν λόγω ποσοστά είναι 11% (11 είδη) και περίπου 6% (3 είδη) αντίστοιχα.

Για τα είδη που υπάρχουν στην Ελλάδα, η κατανομή τους στις εκάστοτε χλωριδικές περιοχές ανά πηγή απεικονίζεται στην **Εικόνα 4** όπου παρατηρείται μια τάση ισοκατανομής των ειδών. Στην **Εικόνα 5**, όπου απεικονίζεται η κατανομή των ειδών ανά πλήθος χωριδικών περιοχών, φαίνεται ότι τα περισσότερα είδη κατανέμονται και στις 13 χλωριδικές περιοχές της Ελλάδας.

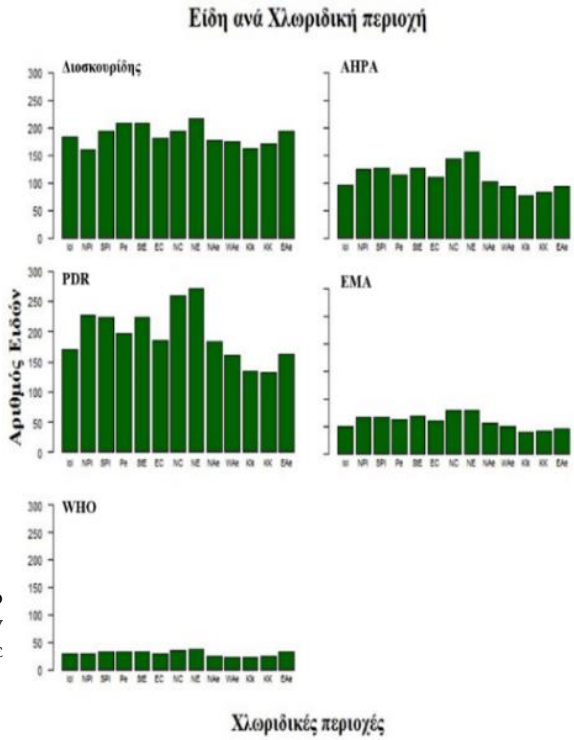
Για τα είδη που υπάρχουν στην Ελλάδα, εκτός του WHO, στις στήλες που αντιστοιχούν στις χλωριδικές περιοχές της Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας (NC) καθώς και της Βόρειας και Ανατολικής Ελλάδας (NE) παρατηρείται μία αύξηση σε σχέση με εκείνες που αντιστοιχούν στις Κυκλάδες (KiK) καθώς και στην Κρήτη-Κάρπαθο (KK), πρότυπο το οποίο φαίνεται πιο έντονα στο σετ δεδομένων που αφορά το PDR.

Επιπλέον, όσον αφορά τα είδη του PDR, η μεγαλύτερη συχνότητα (περίπου 200 είδη) παρατηρείται σε χωρολογικές κατηγορίες που σχετίζονται με ευρεία κατανομή (Widespread taxa) ενώ 51 είδη ανήκουν σε χωρολογικές κατηγορίες που σχετίζονται με μεσογειακή κατανομή (Mediterranean taxa) (Dimopoulos et al., 2013). Το ίδιο πρότυπο φαίνεται να ακολουθείται για τον AHPA και τον EMA με 109 και 60 είδη αντίστοιχα να ανήκουν σε χωρολογικές κατηγορίες που υποδηλώνουν ευρεία κατανομή και 32 και 20 είδη αντίστοιχα να σχετίζονται με μεσογειακή κατανομή.



Εικόνα 3. *Οι χλωριδικές περιοχές της Ελλάδας (Strid & Tan, 1997)*

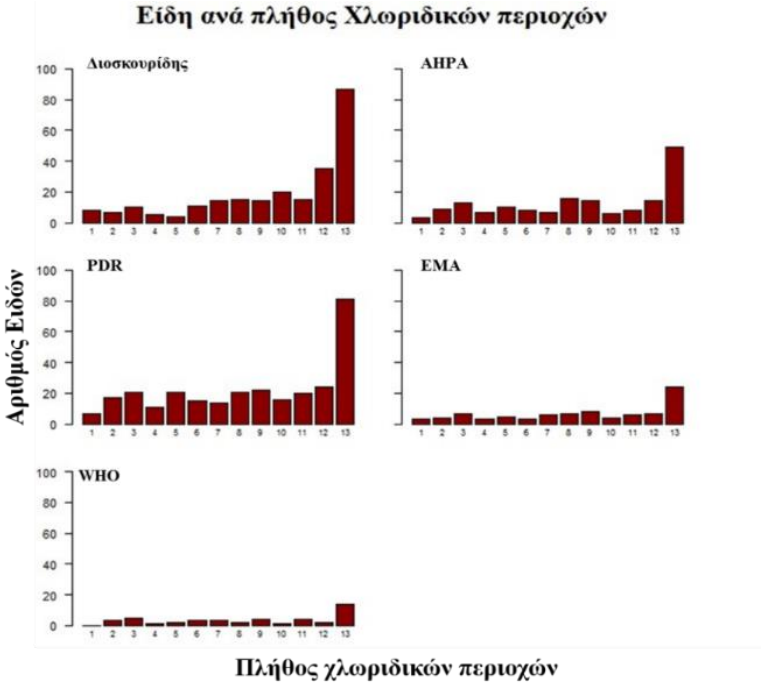
Αντίθετα, όσον αφορά τα είδη που αναφέρονται από τον Διοσκουρίδη, τα περισσότερα με παρουσία στην Ελλάδα σχετίζονται με χωρολογικές κατηγορίες μεσογειακής κατανομής (118 είδη), ενώ εκείνα που έχουν ευρεία κατανομή ανέρχονται στα 103.



Εικόνα 4. Ραβδόγραμμα το οποίο απεικονίζει τον αριθμό των ειδών ανά χλωριδική περιοχή για τις πέντε πηγές δεδομένων ξεχωριστά.

Πίνακας 3. Σύνοψη δεδομένων με βάση την πηγή που χρησιμοποιήθηκε και συμμετοχή των ειδών ανά πηγή στη χλωρίδα της Ελλάδας

	Είδη		**Κοινά είδη μεταξύ των σετ δεδομένων**									
			Διοσκουρίδης		**AHPA**		**PDR**		**EMA**		**WHO**	
	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα	Σύνολο	Παρουσία στην Ελλάδα
Διοσκουρίδης	308	260 (84%)	-	-	72	61	126	103	37	32	26	22
AHPA	633	187 (29.5%)	72	61	-	-	287	132	117	67	100	43
PDR	677	330 (49%)	126	103	287	132	-	-	114	75	82	39
EMA	174	99 (57%)	37	32	117	67	114	75	-	-	65	34
WHO	140	51 (36.4%)	26	22	100	43	82	39	65	34	-	-

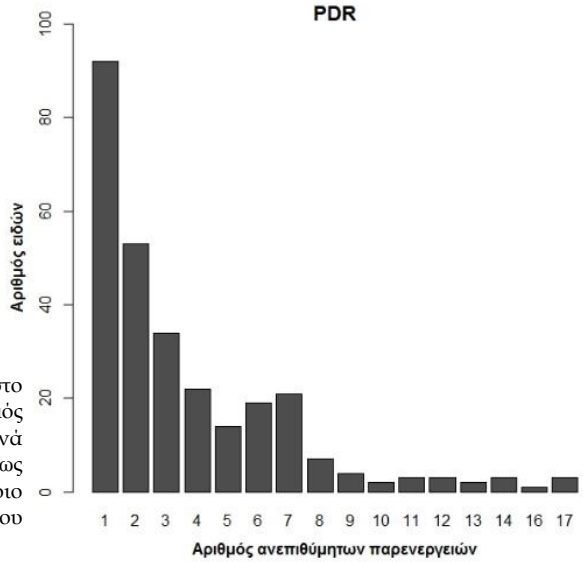


Εικόνα 5. Ραβδόγραμμα το οποίο απεικονίζει τον αριθμό των ειδών ανά πλήθος χλωριδικών περιοχών.

3.1.2. Ποσοτικά χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών φυτών ως προς την ασφάλεια χρήσης τους

Για την εκτίμηση της ασφάλειας των φαρμακευτικών φυτών αναλύθηκαν όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι κατηγορίες ασφάλειας και αλληλεπίδρασης φυτών – φαρμάκων από τον AHPA και οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αυτές αντλήθηκαν τόσο από το PDR όσο και από τον φορέα EMA. Για αυτή την ενότητα, εκτός του PDR, τόσο οι κατηγορίες ασφάλειας και αλληλεπίδρασης (AHPA) όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (EMA) συγκεκριμενοποιούνται ως προς το τμήμα του φυτού που χρησιμοποιείται με αποτέλεσμα ο αριθμός τελικά των καταχωρίσεων να υπερβαίνει εκείνον των ειδών, αφού για ένα είδος μπορεί να υπάρχουν περισσότερα του ενός τμήματα που να έχουν φαρμακευτική χρήση.

Στο ευρετήριο για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του PDR περιλαμβάνονται 283 είδη φυτών από τα 677 που υπάρχουν συνολικά και 291 κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην **Εικόνα 6**, η οποία αναπαριστά το πλήθος των ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς τον αριθμό των ειδών, παρατηρείται ότι για τον μεγαλύτερο

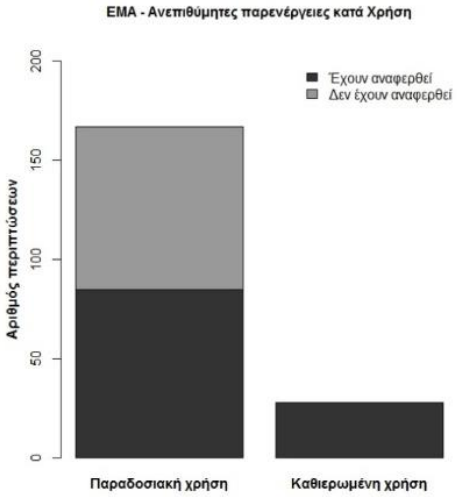


Εικόνα 6. Ραβδόγραμμα στο οποίο απεικονίζεται ο αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών ανά αριθμό ειδών όπως αναφέρονται στο ευρετήριο ανεπιθύμητων ενεργειών του PDR.

αριθμό ειδών καταγράφεται μία ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ τρία είδη φτάνουν τον μέγιστο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών, ο οποίος ανέρχεται στις 17 και περιλαμβάνει τα είδη *Capsicum annuum*, *Daphne mezereum* και *Kalmia latifolia*. Οι κατηγορίες με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι μεταξύ άλλων ο εμετός, η ναυτία, η διάρροια, η γαστρεντερική δυσφορία, οι δερματικές και οι αλλεργικές αντιδράσεις.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον EMA αξιοποιήθηκε για περαιτέρω ανάλυση, η πληροφορία που αφορά την Παραδοσιακή χρήση (Traditional use) σε σχέση με την Καθιερωμένη χρήση (Well-established use). Ωστόσο, στην **Εικόνα 7** παρουσιάζονται οι περιπτώσεις που σημειώθηκαν τόσο ως προς της Παραδοσιακή όσο και ως προς την Καθιερωμένη χρήση τους καθώς και για πόσες από αυτές υπάρχει αναφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Πιο συγκεκριμένα, για την Παραδοσιακή χρήση, υπάρχουν 86 περιπτώσεις για τις

οποίες δεν είναι γνωστή κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια και 82 περιπτώσεις για τις οποίες τουλάχιστον μία έχει αναφερθεί. Όσον αφορά την Καθιερωμένη χρήση, περιλαμβάνονται συνολικά 28 περιπτώσεις για τις οποίες είναι γνωστή τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

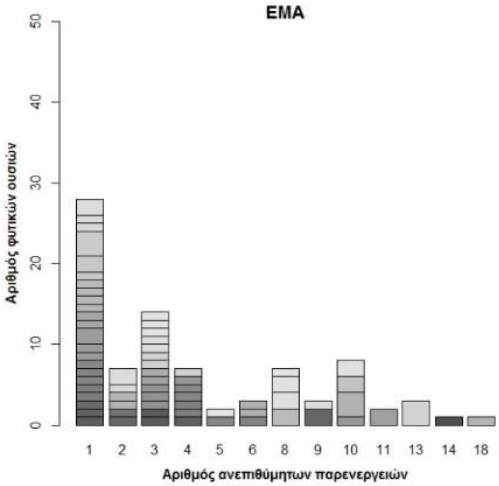


Εικόνα 7. Ποσοτική απεικόνιση της αναφοράς ή μη ανεπιθύμητων ενεργειών κατά χρήση για τις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες που περιγράφονται από τον φορέα EMA.

Η ποσοτική κατανομή των ανεπιθύμητων ενεργειών (**Εικόνα 8**) ακολουθεί το πρότυπο του PDR, κατά το οποίο για τις περισσότερες φυτικές φαρμακευτικές ουσίες είναι γνωστή μόνο μία ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ οι περισσότερες (18 στο σύνολο) καταγράφονται για μία ουσία, τη Menthae piperitae aetheroleum. Οι κατηγορίες με τη μεγαλύτερη συχνότητα, αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται, μεταξύ άλλων, με αλλεργικές αντιδράσεις, δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και γαστρεντερικές διαταραχές.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια των φυτών, τα οποία αντλήθηκαν από τον AHPA, αφορούν 668 περιπτώσεις φυτών και τμήματα αυτών. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων (410) ανήκει στην Κατηγορία ασφάλειας 1, όπου τα φυτά θεωρούνται ασφαλή όταν χρησιμοποιούνται κατάλληλα. Περίπου 225 περιπτώσεις κατηγοριοποιούνται σε τουλάχιστον μία από τις επιμέρους κατηγορίες της Κατηγορίας ασφάλειας 2 ενώ τα 33 ανήκουν στην Κατηγορία 3 και πρέπει να λαμβάνονται μόνον υπό την επίβλεψη ειδικού.

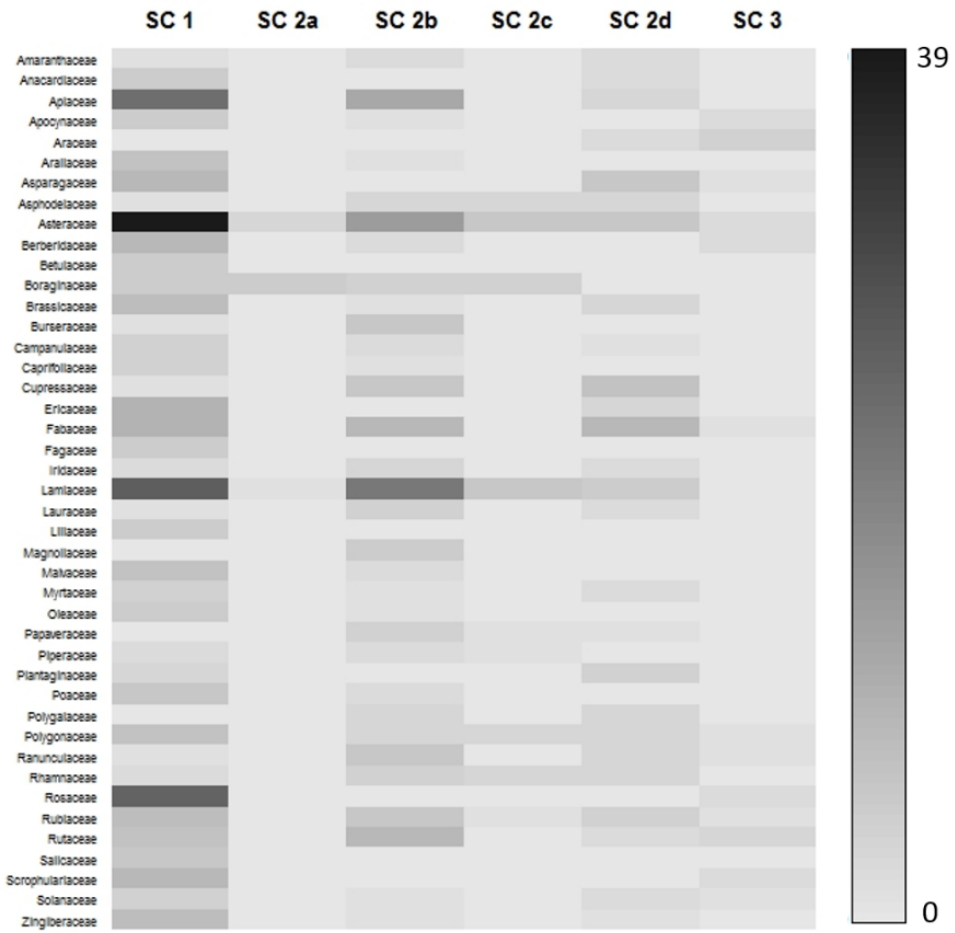
Για τις κατηγορίες αλληλεπίδρασης φυτών – φαρμάκων, όπως προηγουμένως, το μεγαλύτερος μέρος των περιπτώσεων (619) ανήκει στην Κατηγορία Αλληλεπίδρασης Α, 30 περιπτώσεις στην Κατηγορία Αλληλεπίδρασης Β ενώ 19 περιπτώσεις στην Κατηγορία C.



Εικόνα 8. Ραβδόγραμμα στο οποίο απεικονίζεται ο αριθμός των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών ως προς τον αριθμό των φυτικών ουσιών όπως αναφέρονται από τον φορέα EMA για την Παραδοσιακή χρήση. Το διαφορετικό εύρος των γραμμών που απαρτίζουν τις ράβδους αφορά τα διαφορετικά είδη που μπορεί να υπάρχουν στην ίδια μονογραφία.

Ο αριθμός των περιπτώσεων της AHPA ομαδοποιήθηκε ανά οικογένεια και απεικονίζεται σε σχέση με τις αντίστοιχες Κατηγορίες Ασφάλειας στην **Εικόνα 9**. Ενώ συνολικά όλες οι περιπτώσεις αφορούν 135 οικογένειες φυτών, γραφικά αναπαρίστανται μόνο εκείνες που περιλάμβαναν τουλάχιστον 5 περιπτώσεις, δηλαδή 43 οικογένειες.

Ανάμεσα στις οικογένειες με τη μεγαλύτερη αντιπροσώπευση είναι τα Asteraceae, τα Lamiaceae, τα Apiaceae, τα Fabaceae και τα Rosaceae. Όσον αφορά τα Asteraceae, το μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων (39) ανήκουν στην Κατηγορία 1, 17 περιπτώσεις κατανέμονται στην Κατηγορία 2 και κυρίως στην υποκατηγορία 2b ενώ 2 περιπτώσεις ανήκουν στην Κατηγορία 3. Αξίζει να αναφερθεί ότι για τα Lamiaceae το σύνολο των περιπτώσεων κατανέμονται σχεδόν εξίσου στις κατηγορίες 1 και 2b. Επιπλέον, υπάρχουν οικογένειες όπως τα Araceae, τα Magnoliaceae, τα Papaveraceae και τα Polygalaceae οι οποίες δεν έχουν καμία περίπτωση που να ανήκει την Κατηγορία 1.



Εικόνα 9. Αριθμός περιπτώσεων ανά οικογένεια σε σχέση με τις Κατηγορίες Ασφάλειας, όπως προέκυψαν από τον AHPA. Ο αριθμός των οικογενειών αφορά τις οικογένειες εκείνες που περιλαμβάνουν τουλάχιστον πέντε περιπτώσεις. Οι υποκατηγορίες της Κατηγορίας 2 περιλαμβάνουν και τις περιπτώσεις εκείνες που ανήκουν ή/και σε κάποια άλλη υποκατηγορία.

3.2. Διαγράμματα Hasse

3.2.1. Μερική διάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών για τις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες που αναφέρονται από τον φορέα EMA

Η συγκεκριμένη μήτρα δεδομένων έπειτα από τις ομαδοποιήσεις που αναφέρθηκαν, για την βελτιστοποίηση της ανάλυσης, καθώς και την αφαίρεση των φυτών που αφορούν την «Καθιερωμένη χρήση» (Well-established use) περιλαμβάνει συνολικά 101 φαρμακευτικές ουσίες από τις οποίες για τις 53 έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ για τις υπόλοιπες 48 είτε δεν έχει αναφερθεί είτε δεν είναι γνωστή κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ οι κατηγορίες των ανεπιθύμητών ενεργειών ανήλθαν στις 37.

Στο διάγραμμα Hasse (**Εικόνα 10)** που αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φυτικών φαρμακευτικών ουσιών κατά τον φορέα EMA παρατηρούνται 4 *μέγιστες αλυσίδες* (maximal chains), οι οποίες τέμνουν και τα 4 *επίπεδα* του διαγράμματος: 193>111>144>136, 193>111>144>119, 193>106>152>119 και 193>106>152>115 καθώς και οι ακόλουθες ισοδυναμίες: (101, 194, 241), (115, 116, 143, 242), (119, 135, 151, 177, 182, 234, 240, 244), (136, 160, 209), (144, 148, 178, 183), (147, 154, 239), (184, 206). Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά τα βασικότερα στοιχεία του διαγράμματος ενώ οι κωδικοί των φυτικών ουσιών αναφέρονται αναλυτικά στο **Παράρτημα Ι**.

Τα *ελάχιστα στοιχεία* (minimal elements) που βρίσκονται στο Επίπεδο 1 του διαγράμματος αντιστοιχούν στις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες: α. Tormentillae rhizoma, Valerianae radix/aetheroleum, Tanaceti parthenii herba, Uvae ursi folium, Cucurbitae semen, Curcumae longae rhizoma/Curcumae xanthorrhizae rhizoma, Zingiberis rhizoma, Thymi herba οι οποίες έχουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερικές διαταραχές, β. Myrrha gummi-resina, Hamamelidis cortex/folium, Juniperi aetheroleum/pseudo-fructus και Avenae fructus οι οποίες έχουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις και γ. Arnicae flos, Quercus cortex και Primulae flos με αλλεργικές αντιδράσεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

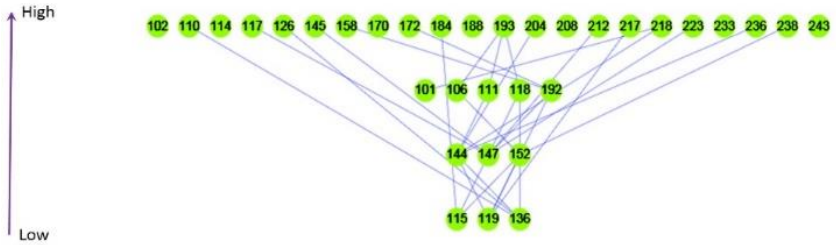
Το Επίπεδο 2 περιλαμβάνει ένα *ελάχιστο στοιχείο* το οποίο αντιστοιχεί στις φυτικές ουσίες Rosmarini aetheroleum/folium, Echinaceae purpureae herba/radix, Boldi folium οι οποίες έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ στο Επίπεδο 3 περιλαμβάνονται οι ουσίες Millefolii

herba/flos, Echinaceae angustifoliae (& Echinaceae pallidae) radix και Hippocastani semen οι οποίες χαρακτηρίζονται από δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Στο Επίπεδο 4, μέρος όλων των μέγιστων αλυσίδων που αναφέρθηκαν είναι η φυτική φαρμακευτική ουσία Agni casti fructus (κωδ. 193) η οποία αντιστοιχεί στο στοιχείο το οποίο καλύπτει τα ελάχιστα στοιχεία του Επιπέδου 1. Κατά μήκος των *μέγιστων αλυσίδων* οι φυτικές ουσίες χαρακτηρίζονται από μία διαβάθμιση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών ακολουθώντας τα επίπεδα του μερικώς διατεταγμένου συνόλου (poset).

Χρησιμοποιώντας τη διάταξη που προκύπτει από την *μέση κατάταξη* (Average Rank – Rk(av)), οι φυτικές φαρμακευτικές ουσίες κατατάσσονται σύμφωνα με τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (**Παράρτημα Ι**). Πιο συγκεκριμένα, το Agni casti fructus βρίσκεται στην κορυφή (Επίπεδο 12) της κατάταξης και ακολουθείται από το Vitis viniferae folium ενώ οι φαρμακευτικές ουσίες Tormentillae rhizoma, Valerianae radix/aetheroleum, Tanaceti parthenii herba, Uvae ursi folium, Cucurbitae semen, Curcumae longae/xanthorrhizae rhizoma, Zingiberis rhizome και Thymi herba κατατάσσονται στο χαμηλότερο επίπεδο της κατάταξης (Επίπεδο 1).

Οι κατηγορίες των ανεπιθύμητων ενεργειών με τη μεγαλύτερη τιμή *ευαισθησίας* κατά φθίνουσα σειρά ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, οι αλλεργικές αντιδράσεις και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.



Εικόνα 10. Διάγραμμα Hasse των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί στην Παραδοσιακή χρήση για τις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες του EMA.

3.2.2. Μερική διάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών για τα φυτικά είδη του PDR

Το ευρετήριο για τις ανεπιθύμητες παρενέργειες του PDR, όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνει 283 φυτικά είδη και 291 κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών. Το διάγραμμα Hasse που προέκυψε από αυτό το σύνολο δεδομένων παρουσιάζεται στην **Εικόνα 11.** Επειδή ο όγκος του εν λόγω σετ ήταν αρκετά μεγάλος, χρησιμοποιήθηκε το Criterion ProRank 1.0.

Στο συγκεκριμένο διάγραμμα παρατηρούνται 5 *επίπεδα* και 2 *μέγιστες αλυσίδες* ως ακολούθως: 259>202>K23>223>K30 και 294>202>K23>223>K30. Όπως και προηγουμένως, ακολουθούν αναλυτικά οι περιγραφές των βασικότερων στοιχείων του διαγράμματος ενώ εκτενώς οι κωδικοί αναφέρονται στο **Παράρτημα ΙΙ**.

Σε αυτό το διάγραμμα οι ισοδυναμίες εμφανίζονται ως Κ-ομάδες. Έτσι η ομάδα Κ23 περιλαμβάνει τις ισοδυναμίες 177, 212, 274 και 286 οι οποίες αντιστοιχούν στα φυτά *Colchicum autumnale*, *Eucalyptus globulus*, *Melaleuca viridiflora* και *Myrtus communis* αντίστοιχα. Η ομάδα Κ30 περιλαμβάνει τις ισοδυναμίες 331, 346 και 377 οι οποίες αντιστοιχούν στα είδη *Rumex crispus*, *Simarouba amara* και *Veronicastrum virginicum,* αντίστοιχα. Τα υπόλοιπα είδη που απαρτίζουν τις *μέγιστες αλυσίδες* είναι για την πρώτη αλυσίδα που προαναφέρθηκε και κατά φθίνουσα σειρά το *Kalmia latifolia* (259), το *Dryopteris filix-mas* (202) και το *Galipea officinalis* (223). Για τη δεύτερη *μέγιστη αλυσίδα*, το *μέγιστο στοιχείο*, δηλαδή το *Paris quadrifolia* (294), είναι αυτό που διαφέρει ενώ τα υπόλοιπα ακολουθούν την ίδια πορεία με αυτή της πρώτης μέγιστης αλυσίδας που αναφέρθηκε.

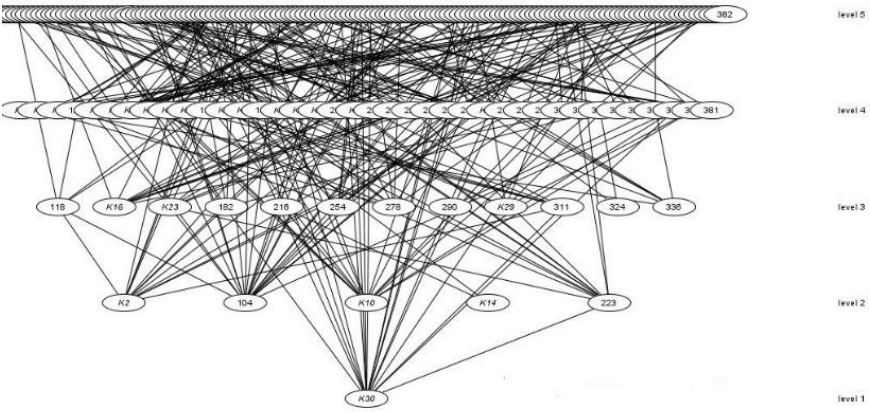
Στο Επίπεδο 1 του διαγράμματος, ως ελάχιστο στοιχείο εμφανίζεται η ομάδα Κ30 τα φυτά της οποίας έχουν ως ανεπιθύμητη ενέργεια τον εμετό (vomiting).

Στο Επίπεδο 2, τα ελάχιστα στοιχεία περιλαμβάνουν: α. την ομάδα Κ2 η οποία περιλαμβάνει εκείνα τα φυτά (*Acalypha indica, Bryonia cretica, Cochlearia officinalis, Lepidium sativum, Mentha x piperita, Nasturtium officinale, Punica granatum, Quercus robur, Raphanus raphanistrum, Taraxacum officinale, Vaccinium myrtillus, Veratrum luteum*) που έχουν ως ανεπιθύμητη ενέργεια τη γαστρεντερική δυσφορία (gastrointestinal distress), β. το *Aegle marmelos* (104) το οποίο έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τη διάρροια

(diarrhea), γ. την ομάδα K10, δηλαδή τα φυτά *Aralia racemosa, Artemisia vulgaris, Podophyllum peltatum, Syzygium aromaticum* τα οποία έχουν ως ανεπιθύμητη ενέργεια τον ερεθισμό του δέρματος (skin irritation), δ. την ομάδα K14, η οποία περιλαμβάνει τα φυτά *Armoracia rusticana, Gratiola officinalis* και *Phytolacca americana,* τα οποία μπορεί να δρουν ως ερεθιστικά της βλεννογόνου (irritant mucous membrane).

Στο Επίπεδο 3 κάποια από τα ελάχιστα στοιχεία, μεταξύ άλλων, είναι τα εξής: α. η ομάδα K16 στην οποία περιλαμβάνονται τα φυτά *Astracantha gummifera*, *Carica papaya*, *Cymbopogon citratus*, *Foeniculum vulgare* και *Gaultheria procumbens* τα οποία έχουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες αλλεργικές αντιδράσεις, β. το *Cupressus sempervirens* (182) το οποίο έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τον ερεθισμό των νεφρών (kidney irritation) γ. το είδος *Ipomoea orizabensis* που έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τον κολικό (colic) και δ. η ομάδα K29 με τα φυτά *Polygala senega*, *Polygonatum multiflorum* τα οποία έχουν γαστρεντερικές διαταραχές ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της διάταξης με βάση την μέση κατάταξη (Average Rank), στο υψηλότερο επίπεδο (Επίπεδο 35) βρίσκεται το *Clematis vitalba* (172) το οποίο ακολουθείται από τα φυτά *Drimia indica* (199) και *Drimia maritima* (200). Στα χαμηλότερα επίπεδα της κατάταξης βρίσκονται το *Aegle marmelos* (Επίπεδο 2) και *Rumex crispus*, *Simarouba amara*, *Veronicastrum virginicum* στο Επίπεδο 1. Επιπλέον, σε αυτή τη μήτρα δεδομένων δεδομένων δεν επιχειρήθηκε ο υπολογισμός των τιμών *ευαισθησίας* καθώς το πλήθος των στηλών ήταν πολύ μεγάλο.



Εικόνα 11. Διάγραμμα Hasse για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φυτικών ειδών που αναφέρονται στο ευρετήριο ανεπιθύμητων ενεργειών του PDR.

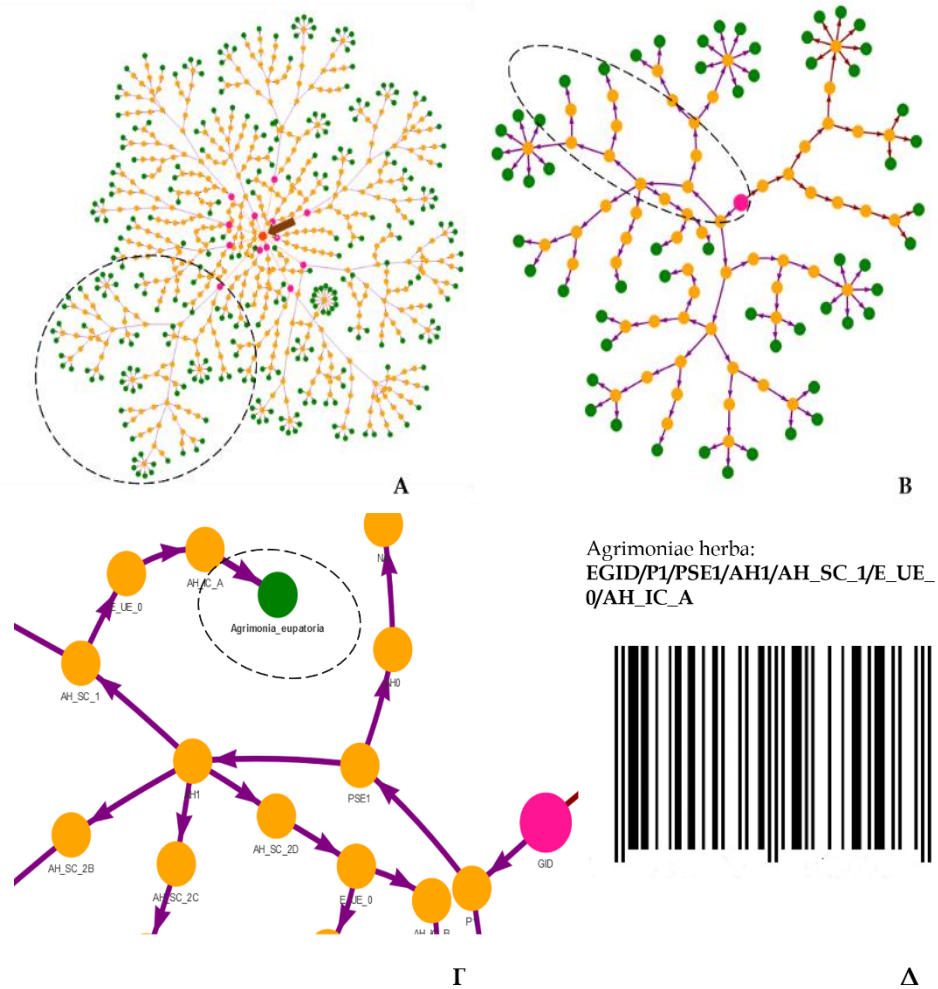
3.3. Αναδρομική διαμέριση

3.3.1. Δέντρο απόφασης για την επιλογή φυτικών φαρμακευτικών ουσιών από τον EMA

Το δέντρο απόφασης που προέκυψε για τις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες του EMA και για όλες τις κατηγορίες θεραπευτικών χρήσεων που περιλαμβάνει, απεικονίζεται στην **Εικόνα 12Α.** Αν και απεικονίζεται ως ένα πολύπλοκο δίκτυο, το κάθε μονοπάτι πληροί συγκεκριμένα κριτήρια που έχουν τεθεί, ξεκινώντας από τη θεραπευτική χρήση (έντονο ροζ χρώμα) που επιλέγεται κάθε φορά (**Εικόνα 12Β**).

Με τον τρόπο αυτό, τα φύλλα του δέντρου (πράσινο χρώμα) αναπαριστούν τις φυτικές ουσίες που χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο μονοπάτι με αφετηρία τη θεραπευτική χρήση και το προφίλ ασφάλειάς τους σύμφωνα με τις πηγές και τα κριτήρια που έχουν επιλεχθεί.

Έτσι, πέρα από τη δυνατότητα επιλογής των επιθυμητών χαρακτηριστικών που δίνεται από ένα δέντρο απόφασης, είναι δυνατή και η εξαγωγή ενός κωδικού ασφαλείας με τη μορφή ταυτότητας, ο οποίος να χαρακτηρίζει την φυτική ουσία που επιλέγεται σε κάθε περίπτωση.



Εικόνα 12. Α. Δέντρο απόφασης για την επιλογή των φυτικών φαρμακευτικών ουσιών του EMA σύμφωνα με το προφίλ ασφάλειάς τους. Το συγκεκριμένο δέντρο περιλαμβάνει όλες τις θεραπευτικές κατηγορίες (έντονο ροζ χρώμα) όπως παρέχονται από τον EMA. Το βέλος υποδεικνύει τη ρίζα του δέντρου, ενώ ο διακεκομμένος κύκλος αντιστοιχεί στο υποσύνολο του δέντρου που περιγράφεται στη συνέχεια. Με πράσινο χρώμα παρουσιάζονται τα φύλλα του δέντρου, δηλαδή οι φυτικές ουσίες στις οποίες καταλήγει το κάθε μονοπάτι. **Β.** Δέντρο απόφασης με επιλεγμένη τη θεραπευτική κατηγορία «Γαστρεντερικές διαταραχές». Τα μωβ βέλη υποδηλώνουν τον διαχωρισμό των περιπτώσεων που πληρούν το πρώτο κριτήριο που τέθηκε, δηλαδή την παρουσία τους στο PDR ενώ εκείνα με σκούρο

κόκκινο χρώμα αντιστοιχούν σε εκείνες τις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν στο PDR. Όπως προηγουμένως, με έντονο ροζ χρώμα παρουσιάζεται η ρίζα του εν λόγω δέντρου ενώ με πράσινο τα φύλλα του δέντρου. Με διακοπτόμενη έλλειψη υποδεικνύεται το επιμέρους μονοπάτι που περιγράφεται στη συνέχεια. **Γ.** Παράδειγμα πλήρους μονοπατιού με βάση όλα τα κριτήρια που τέθηκαν και τελική επιλογή το Agrimoniae herba. **Δ.** «Ταυτότητα Ασφάλειας» της εν λόγω φυτικής ουσίας όπως προέκυψε από τα δεδομένα του δέντρου για τη θεραπευτική χρήση που επιλέχθηκε (**Β**). Η ταυτότητα αυτή, μπορεί να λάβει τη μορφή barcode έτσι ώστε η εκάστοτε φυτική ουσία να χαρακτηρίζεται μοναδικά ως προς την ασφάλειά της, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα.

Για παράδειγμα, για την ουσία Agrimoniae herba (**Εικόνα 12Γ**), η οποία χρησιμοποιείται, μεταξύ άλλων και για την ανακούφιση από τις γαστρεντερικές διαταραχές, η ταυτότητα αυτή είναι: EGID/P1/PSE1/AH1/AH_SC_1/E_UE_0/AH_IC_A (**Εικόνα 12Δ**). Οι πληροφορίες που μας δίνει για το φυτό και τελικά για τη φαρμακευτική ουσία αφορούν όλα εκείνα τα κριτήρια που τέθηκαν, ξεκινώντας από τη θεραπευτική χρήση για την οποία επιλέγεται.

Στη συνέχεια, ακολουθεί η πληροφορία ότι το εν λόγω είδος υπάρχει στο PDR (P1), και ότι σύμφωνα με αυτή τη πηγή υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες (PSE1). Αμέσως μετά, μας δίνεται η πληροφορία ότι το εν λόγω είδος υπάρχει στον AHPA (AH1) ενώ στο σημείο αυτό και με τη σύμφωνη αντιστοιχία των τμημάτων του φυτού μεταξύ EMA και AHPA, δίδεται η Κατηγορία Ασφάλειας (AH_SC_1). Ακολουθεί η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τον EMA (E_UE_0) και τέλος η Κατηγορία Αλληλεπίδρασης Φυτού – Φαρμάκων σύμφωνα με τον AHPA (AH_IC_A).

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι, για τις φυτικές ουσίες με την ίδια ταυτότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το επίπεδο της μέσης κατάταξης Rk(av) ως ένα επιπλέον κριτήριο για την επιλογή μιας ουσίας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η *Agrimonia eupatoria* είναι στο Επίπεδο 25 της μέσης κατάταξης των ανεπιθύμητων παρενεργειών του PDR(Παράρτημα ΙΙ), οπότε και η αντίστοιχη ταυτότητά της θα μπορούσε να εμπλουτιστεί ως εξής: EGID/P1/PSE1/PSEL25/AH1/AH_SC_1/E_UE_0/AH_IC_A.

Έτσι, κάθε διαθέσιμη πληροφορία αξιοποιείται αλλά και παρατίθεται έτσι ώστε να χαρακτηρίζει με μοναδικό τρόπο ένα ή περισσότερα φυτά και φαρμακευτικές ουσίες αυτών.

3.3.2. Δέντρα απόφασης για την επιλογή φυτών από το De Materia Medica του Διοσκουρίδη.

Το αντίστοιχο δέντρο απόφασης για την επιλογή φυτών που αναφέρονται στο έργο *De Materia Medica* του Διοσκουρίδη, ως προς την ασφάλειά τους, απεικονίζεται στην **Εικόνα 13Α.** Ή πολυπλοκότητα στη δομή του εξηγείται από τον κατά πολύ μεγαλύτερο αριθμό καταχωρίσεων (περίπου 2000) σε σχέση με τις καταχωρίσεις που περιλαμβάνονταν στο σετ δεδομένων του EMA (περίπου 200).

Επιπλέον, επειδή κάποια επιμέρους τμήματα των φυτών είχαν ομαδοποιηθεί από τους Staub et al.(2016) σε ευρύτερες κατηγορίες, κάθε καταχώριση χωρίστηκε με τέτοιο τόπο ώστε να αντιστοιχεί σε ένα το πολύ τμήμα, μία το πολύ Κατηγορία Ασφάλειας και μία το πολύ Κατηγορία Αλληλεπίδρασης. Έτσι, δημιουργήθηκαν κάποιες επιπλέον καταχωρίσεις οι οποίες όμως χρειάζονται επιπλέον διερεύνηση, ως προς το ποια είναι τα επιμέρους μέρη που καταγράφονται από τον Διοσκουρίδη για το εκάστοτε είδος.

Επίσης, για τις περισσότερες καταχωρίσεις που περιλαμβάνονται στον Διοσκουρίδη, δεν έχουμε πλήρες προφίλ ασφάλειας. Αυτό συμβαίνει αφενός γιατί δεν υπάρχουν πολλά κοινά είδη σε σχέση με τα υπόλοιπα σετ δεδομένων (**Πίνακας 3**) και αφετέρου εξαιτίας ίσως του πλήθους των καταχωρίσεων, όπως προαναφέρθηκε (**Εικόνα 13Α, 13Β**).

Στην **Εικόνα 13Γ** παρατηρείται ένα πλήρες μονοπάτι σε σχέση με τα κριτήρια που έχουμε θέσει κατά αντιστοιχία με το δέντρο απόφασης του EMA. Το μονοπάτι καταλήγει στο *Nelumbo nucifera* με «ταυτότητα ασφάλειας» : DGAST/P1/PSE0/AH1/AH_SC_2D/E0/NA/AH_IC_A.

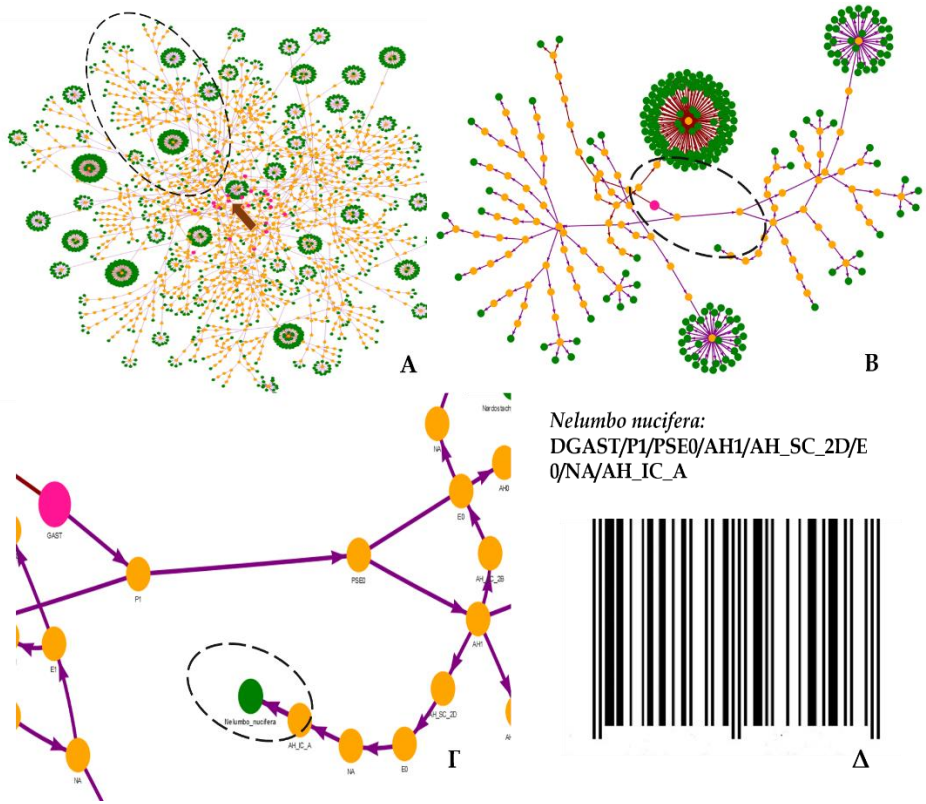
Ο κωδικός αυτός, όπως και προηγουμένως αναφέρεται αρχικά στην πηγή (D) και στην κατηγορία θεραπευτικής χρήσης (στην προκειμένη περίπτωση Γαστρεντερολογία - GAST). Στη συνέχεια, ακολουθεί η παρουσία του ως είδος στο PDR (P1), η οποία συνοδεύεται με μη αναφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συγκεκριμένη βάση (PSE0). Η παρουσία του φυτού στον AHPA (AH1) καθώς και η αντιστοιχία τμήματος του φυτού μεταξύ

Διοσκουρίδη και AHPA μας οδηγούν στις αντίστοιχες κατηγορίες ασφάλειας (AH_SC_2D) και αλληλεπίδρασης (AH_IC_A) .

Επιπλέον, το ότι το φυτό δεν υπάρχει στον φορέα EMA (E0), δημιουργεί το σύνολο NA ως προς την παρουσία ή μη των αντίστοιχων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όπως και προηγουμένως, για τα φυτά με την ίδια ταυτότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το επίπεδο της μέσης κατάταξης Rk(av) ως ένα επιπλέον κριτήριο για την επιλογή ενός εξ αυτών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι για το *Nelumbo nucifera* η κατηγορία AH_SC_2D αναφέρεται στο ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από ανθρώπους με προβλήματα δυσκοιλιότητας και κοιλιακής διάτασης. Κατά τον Διοσκουρίδη, χρησιμοποιούταν θεραπευτικά για τη διάρροια και τη δυσεντερία.



Εικόνα 13. Α. Δέντρο απόφασης για την επιλογή των φυτών που αναφέρονται στο *De Materia Medica* (*ex* Matthioli, 1568) του Διοσκουρίδη, σύμφωνα με το προφίλ ασφάλειάς τους, και για όλες τις θεραπευτικές χρήσεις (έντονο ροζ χρώμα) όπως κατηγοριοποιούνται από τους Staub et al. (2016). Επειδή τα επιμέρους τμήματα των φυτών ήταν ομαδοποιημένα σε ευρύτερες κατηγορίες, κάθε περίπτωση χωρίστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε να αντιστοιχεί σε το πολύ ένα τμήμα, το πολύ μία Κατηγορία Ασφάλειας, το πολύ μία Κατηγορία Αλληλεπίδρασης. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη και τον ήδη μεγάλο όγκο καταχωρίσεων της συγκεκριμένης μήτρας δεδομένων, παρατηρούνται συσσωματώματα φυτών, τα οποία όμως χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση ως προς την αντιστοιχία τμήματος και είδους. Το βέλος υποδηλώνει τη ρίζα του δέντρου, ενώ με πράσινο χρώμα χαρακτηρίζονται τα φύλλα του δέντρου. Με διακεκομμένη έλλειψη, δηλώνεται το υποσύνολο του δέντρου που περιγράφεται στη συνέχεια. **Β.** Δέντρο απόφασης με επιλεγμένη ευρεία θεραπευτική κατηγορία τη «Γαστρεντερολογία» (Gastroenterology). Τα μωβ βέλη υποδηλώνουν τον διαχωρισμό των περιπτώσεων που πληρούν το πρώτο κριτήριο που τέθηκε, δηλαδή την παρουσία τους στο PDR ενώ εκείνα με σκούρο κόκκινο χρώμα αντιστοιχούν σε εκείνες που δεν υπάρχουν στο PDR. Με

διακεκομμένη έλλειψη παρουσιάζεται το επιμέρους μονοπάτι του δέντρου που θα αναλυθεί στη συνέχεια. **Γ.** Παράδειγμα πλήρους μονοπατιού, με τα κριτήρια που τέθηκαν και τελική επιλογή το *Nelumbo nucifera.* **Δ.** «Ταυτότητα Ασφάλειας» της εν λόγω φυτικής ουσίας όπως προέκυψε από τα δεδομένα του δέντρου και για τη θεραπευτική κατηγορία που επιλέχθηκε (**Β**). Η ταυτότητα αυτή, μπορεί να λάβει τη μορφή barcode έτσι ώστε το εκάστοτε φυτό να χαρακτηρίζεται μοναδικά ως προς την ασφάλειά του, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα.

4. Συζήτηση

Γενικά, οι μεγαλύτερες αλληλεπικαλύψεις ως προς τα φαρμακευτικά φυτά που περιλαμβάνονται στις πηγές που χρησιμοποιήθηκαν, παρατηρούνται ανάμεσα στην AHPA και στο PDR και μεταξύ του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), χωρίς όμως οι τιμές του δείκτη Jaccard, να είναι ιδιαίτερα υψηλές (0.28 και 0.25 αντίστοιχα).

Η υψηλή αλληλεπικάλυψη ως προς τα φαρμακευτικά φυτά μεταξύ των πηγών AHPA και PDR πιθανότατα αιτιολογείται από την γεωγραφική αναφορά των δύο πηγών καθώς περιλαμβάνουν είδη που θεωρούνται πολλά υποσχόμενα στην Αμερική (Gardner et al., 2013) και αποδεκτά είδη που χρησιμοποιούνται είτε στην ομοιοπαθητική είτε στην ασιατική ιατρική (Fleming, 2000). Η αιτιολόγηση όμως αυτή αδυνατεί να ερμηνεύσει τις χαμηλές τιμές του δείκτη Jaccard.

Ως προς το τελευταίο, δηλαδή τις χαμηλές τιμές του δείκτη μπορεί να ειπωθεί πως συμβάλλει το γεγονός ότι στα φαρμακευτικά φυτά που συμπεριελήφθησαν στο PDR περιλαμβάνονται και φυτά της Ευρώπης καθώς χρησιμοποιήθηκαν και οι μονογραφίες της γνωστής Γερμανικής Επιτροπής Ε (Commission E), η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών φυτών κυρίως της Ευρώπης για τις θεσμικές ανάγκες της Γερμανίας. Το γεγονός αυτό μπορεί εν μέρει να αιτιολογήσει και τη μεγαλύτερη αλληλεπικάλυψη που παρουσιάζεται μεταξύ των πηγών Διοσκουρίδη και PDR, σε σχέση με τις υπόλοιπες πηγές (**Εικόνα 1**, **Πίνακας 3**), αλλά και την σημαντική εκπροσώπηση των φυτών του PDR στην Ελλάδα. Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι ο κατάλογος των

μονογραφιών της Επιτροπής Ε δεν έχει ανανεωθεί από το 1994 και επειδή συμπεριλαμβάνεται στο PDR δεν αποτέλεσε ξεχωριστή πηγή εξόρυξης δεδομένων για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας.

Από την άλλη, τα φυτά που περιλαμβάνονται στις μονογραφίες του πρώτου τόμου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) συνιστούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα και σημαντικά στις γεωγραφικές περιοχές που έχουν οριστεί από τον WHO (WHO, 1999). Στον τρίτο και τέταρτο τόμο (WHO, 2009, 2007) τα φυτά επιλέχθηκαν σύμφωνα με δύο επιπλέον κριτήρια: Το πρώτο αφορά την κοινή χρήση του φυτού μεταξύ τουλάχιστον δύο περιοχών του WHO και το δεύτερο αφορά την ύπαρξη όλων των απαραίτητων πληροφοριών που θα συμπληρώνουν τις διάφορες ενότητες των μονογραφιών. Το γεγονός αυτό, ίσως εξηγεί και τον μικρότερο αριθμό φυτών του WHO που καταγράφονται ως παρόντα στην Ελλάδα (**Πίνακας 3**).

Επίσης, για τις μονογραφίες του EMA, η επιτροπή HMPC εκτιμά την τεκμηριωμένη μακροχρόνια χρήση μιας φυτικής ουσίας (herbal substance) και την εμπειρία από τη χρήση της στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Έτσι, προκειμένου να γίνει η εγγραφή ενός παραδοσιακού φυτικού προϊόντος στον EMA απαιτείται να αποδειχθεί η «παράδοσή» του δηλαδή να τεκμηριώνεται η φαρμακευτική του χρήση για μία περίοδο τουλάχιστον 30 χρόνων εκ της οποίας τα 15 χρόνια εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ένας καλά καθορισμένος ορισμός ή ερμηνεία για την έννοια της «παράδοσης» μεταξύ των διαφορετικών ρυθμιστικών αρχών. Ο όρος «παραδοσιακός» μπορεί να έχει διαφορετικές ερμηνείες και έχει επικριθεί ως μη ειδικός, ότι ενέχει συντηρητικό χαρακτήρα και ότι υποδηλώνει ότι η γνώση μεταβιβάζεται προφορικά από τη μία γενιά στην επόμενη (Leonti and Verpoorte, 2017; Helmstädter and Staiger, 2012; McClatchey, 2005). Η επιλογή όμως αυτή από πλευράς EMA στον ορισμό του παραδοσιακού έχει ως αποτέλεσμα την ενσωμάτωση στις μονογραφίες φυτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως παγκόσμια γεγονός που δικαιολογεί και την αλληλεπικάλυψη με τον WHO. Ένα σημείο όμως που χρήζει θεώρησης στην σύγκριση είναι το εξής: μολονότι κάποιες από τις μονογραφίες των φορέων μπορεί να φέρουν την ίδια ονομασία, όπως για παράδειγμα το Cinnamomi cortex, δεν είναι απαραίτητο ότι περιλαμβάνουν και τα ίδια είδη φυτών, καθώς ο EMA

αναφέρεται στο *Cinnamomum verum* ενώ ο WHO τόσο στο *C. verum* όσο και στο *C. cassia*.

Η κατανομή των φυτών στις διάφορες χλωριδικές περιοχές της Ελλάδας, και για τις πέντε πηγές δεδομένων δείχνει μια τάση ισοκατανομής (Dimopoulos et al., 2013). Επιπλέον, τα περισσότερα φυτά των πηγών που φαίνεται ότι κατανέμονται εξίσου και στις δεκατρείς χλωριδικές της Ελλάδας ανήκουν κυρίως σε χωρολογικές κατηγορίες που αφορούν taxa με ευρεία εξάπλωση, εκτός από την περίπτωση του Διοσκουρίδη. Η χλωριδική σύσταση των φυτών του Διοσκουρίδη χαρακτηρίζεται κυρίως από Μεσογειακά χλωριδικά στοιχεία. Όπως προέκυψε από τους Staub et al. (2016), μικρός αριθμός ειδών περιλαμβάνει εξωτικά είδη, υποδεικνύοντας ότι η αρχαία Μεσογειακή βοτανική ιατρική είχε επηρεαστεί από την «ξένη» ιατρική ύλη (Touwaide & Appetiti, 2013; Staub et al., 2016). Μπορούμε όμως από τα μέχρι τώρα στοιχεία που διαθέτουμε και προέκυψαν από την κατανομή των φυτών του Διοσκουρίδη στον Ελληνικό χώρο να ισχυριστούμε ότι ο Διοσκουρίδης βασίστηκε σε κοινά και όχι σε σπάνια είδη γεγονός που δικαιολογείται από το ότι ο ίδιος ως μετακινούμενος, έχοντας την υποχρέωση να ακολουθεί τις λεγεώνες των Ρωμαίων, δεν είχε τη δυνατότητα αξιοποίησης της σπάνιας χλωρίδας ενός τόπου που δεν θα έβρισκε σε άλλη περιοχή.

Τα κοινά είδη μεταξύ και των πέντε πηγών είναι σχετικά λίγα αριθμητικά, τα εξής δεκατέσσερα: *Achillea millefolium*, *Althaea officinalis*, *Gentiana lutea*, *Melissa officinalis*, *Mentha x piperita*, *Pimpinella anisum*, *Plantago afra*, *Ricinus communis*, *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Trigonella foenum-graecum*, *Vitex agnus – castus* και *Zingiber officinale* είναι όμως φυτά που έχουν μελετηθεί εκτενώς και για τα οποία η φαρμακευτική τους χρήση τεκμηριώνεται από τον Διοσκουρίδη μέχρι σήμερα.

Ενδεικτικά αναφέρεται, η αξιολόγηση δώδεκα κλινικών δοκιμών για την επίδραση εκχυλισμάτων του *Vitex agnus – castus* έδειξε οφέλη στην αντιμετώπιση γυναικολογικών διαταραχών (van Die et al., 2013). Φαρμακολογικές μελέτες καθιστούν το *Melissa officinalis* ως μία πιθανή πηγή για τη θεραπεία του άγχους και διαταραχών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Shakeri et al., 2016), ενώ *in vitro* δοκιμές εκχυλισμάτων του ίδιου φυτού δίνουν στοιχεία για την επαγωγή της απόπτωσης καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου (Weidner et al., 2015).

Στον αντίποδα τώρα της ολοένα και αυξανόμενης χρήσης των φαρμακευτικών φυτών παγκόσμια, είναι τα ζητήματα ασφάλειας που προκύπτουν από τη χρήση τους. Η προσέγγιση της ασφάλειας των φαρμακευτικών φυτών είναι αρκετά πολύπλοκη καθώς μπορεί να περιλαμβάνει μία σειρά παραγόντων όπως είναι οι πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι αντενδείξεις, οι αλληλεπιδράσεις φυτών φαρμάκων, οι αλληλεπιδράσεις φυτών-φυτών καθώς και προβλήματα στην ποιότητα των προϊόντων, όπως είναι οι προσμίξεις, η νοθεία καθώς και η εσφαλμένη αναγνώριση του φυτού (Ekor, 2014; Ernst, 1998; Jordan et al., 2010; WHO, 2004; Zhang et al., 2015). Ακόμα, η προσέγγιση της ασφάλειας περιπλέκεται περισσότερο από παράγοντες όπως η συγκέντρωση βαρέων μετάλλων στο φυτικό υλικό, το μικροβιακό φορτίο του φυτικού υλικού, η γεωγραφική διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του φυτικού υλικού, οι διαφορετικές τεχνικές επεξεργασίας, η πρόσληψη καθώς και ο διαφορετικός τρόπος χορήγησης (Zhang et al., 2012)

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας αξιοποιήθηκαν οι κατηγορίες Ασφάλειας και Αλληλεπίδρασης Φυτών – Φαρμάκων όπως έχουν οριστεί από τον AHPA και οι Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αναφέρονται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και το PDR.

Κατά AHPA, αν και τα περισσότερα φυτά κατατάσσονται στην Κατηγορία Ασφάλειας 1, εντούτοις ένας σημαντικός αριθμός αυτών εντάσσεται σε κάποια από τις επιμέρους υποκατηγορίες της Κατηγορίας 2, επισημαίνοντας την ύπαρξη περιορισμών που πρέπει απαραιτήτως να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση τους. Στη συγκεκριμένη πηγή, οι οικογένειες φυτών που περιλαμβάνουν τις περισσότερες περιπτώσεις είναι τα Asteraceae, Lamiaceae, Apiaceae, Fabaceae και Rosaceae, οικογένειες οι οποίες έχουν και τη μεγαλύτερη αντιπροσώπευση κατά τον Διοσκουρίδη (Staub et al., 2016) ενώ οι τρεις από αυτές, τα Asteraceae, τα Lamiaceae και τα Rosaceae, είναι σχεδόν πάντα ανάμεσα στις πιο σημαντικές οικογένειες της εθνοφαρμακολογικής χλωρίδας της Ευρώπης αλλά και αυτές που αναφέρονται στις διάφορες φαρμακοποιίες παγκόσμια (Pardo-de-Santayana et al., 2015; Quave et al., 2012).

Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις που αναφέρονται για τα Asteraceae ανήκουν στην Κατηγορία Ασφάλειας 1, εντούτοις η οικογένεια αυτή συνδέεται σε ένα αρκετά μεγάλο βαθμό, με αντιδράσεις υπερευαισθησίας και δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις (Elvin-Lewis, 2001) οι οποίες

αναφέρονται συνήθως στις ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ ταυτόχρονα συνιστούν κατηγορίες που έχουν αποκλειστεί από τα κριτήρια για την αξιολόγηση ασφάλειας από τον AHPA. Από την άλλη, τα Lamiaceae φαίνεται να κατανέμονται εξίσου στις Κατηγορίες 1 και 2, υποδεικνύοντας και τη διαφοροποίηση στο χημικό προφίλ των δευτερογενών μεταβολιτών που χαρακτηρίζει την εν λόγω οικογένεια (Wink, 2003).

Συνεχίζοντας την προσέγγιση της ασφάλειας των φαρμακευτικών φυτών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αναλύθηκαν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του EMA και του PDR. Για τις μισές περίπου καταχωρίσεις του EMA, που αφορούν στην «Παραδοσιακή χρήση» δεν είναι γνωστή κάποια ανεπιθύμητη παρενέργεια ενώ λιγότερα από τα μισά είδη του PDR αναφέρονται στο αντίστοιχο ευρετήριο. Το ερώτημα που τίθεται πάνω σε αυτό αφορά το κατά πόσο η απουσία καταγεγραμμένων περιπτώσεων σχετίζεται όντως με την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών και κατ' επέκταση με την ασφαλή χρήση τους, ή με την έλλειψη σύνδεσης μιας ανεπιθύμητης ενέργειας με τη λήψη ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού φυτού. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε μακροχρόνια αποτελέσματα καθώς μία τέτοια, είναι σχετικά απίθανο να συνδεθεί με τη χρήση ενός φαρμακευτικού φυτού, εκτός εάν είναι στα πλαίσια κλινικής μελέτης στη φάση 3 (Moreira et al., 2014).

Από την άλλη, για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί, παρατηρούμε ότι για το μεγαλύτερο μέρος των περιπτώσεων αναφέρεται μόνο μία, τόσο για τις περιπτώσεις του EMA όσο και του PDR, με πτωτική τάση καθώς αυξάνεται ο αριθμός τους. Βέβαια, και σε αυτή την περίπτωση, το παραπάνω ερώτημα περί σύνδεσης αιτίου και αιτιατού εξακολουθεί να υφίσταται αντιστρόφως.

Στα ζητήματα ασφαλείας, συμβάλλει σταθερά και η έλλειψη ενός ολοκληρωμένου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, καθώς έχει εκτιμηθεί ότι τα ήδη υπάρχοντα διεθνώς ανιχνεύουν λιγότερο από το 1% των ανεπιθύμητων αντιδράσεων των βοτάνων (Bent and Ko, 2004).

Έτσι λοιπόν το *σύστημα υποστήριξης αποφάσεων* στη χρήση φαρμακευτικών φυτών και φυτικών παραγώγων της παραδοσιακής ιατρικής ως προς την ασφάλεια, τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προτείνεται έχει κάποιους βασικούς περιορισμούς. Πρώτος περιορισμός

είναι η ανομοιογένεια των αξιολογήσεων ασφάλειας που παρέχονται από τις διαθέσιμες πηγές, γεγονός που δεν επιτρέπει την απλοποίηση της κλίμακας του *αποτυπώματος ασφάλειας*. Ο περιορισμός αυτός σχετίζεται και με εγγενή ερευνητική δυσκολία που υπάρχει στη διαχείριση από τους φορείς της σχετικής πληροφορίας που μπορεί να περιλαμβάνει από απλές αναφορές, μεμονωμένα περιστατικά, εργαστηριακά δεδομένα, εφαρμογές σε πειραματόζωα έως και κλινικές μελέτες.

Δεύτερος περιορισμός είναι η έλλειψη ποσοτικών εκτιμήσεων, για παράδειγμα όταν αναφέρονται πέντε ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς εκτίμηση συχνότητάς της κάθε μιας αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ισότιμη αντιμετώπιση αυτών των παρενεργειών, κάτι που δεν ανακλά στην φυσική πραγματικότητα. Τρίτος περιορισμός είναι το γεγονός ότι πολλές από τις παρενέργειες μπορεί να είναι αποτέλεσμα κακής χρήσης, δεδομένου ότι η χρήση των φαρμακευτικών φυτών ήταν ενταγμένη σ' ένα κοινωνικό πλαίσιο με συγκεκριμένη διαχείριση πληροφορίας που αποτελεί αντικείμενο της ανθρωπολογίας, το οποίο πλέον έχει τροποποιηθεί σε βαθμό που δεν θέτει δικλείδες προστασίας.

Τέταρτος περιορισμός είναι το γεγονός ότι η χρήση των φαρμακευτικών φυτών ήταν συνδεδεμένη με τον τρόπο που οι κοινωνίες αντιλαμβανόταν ή αντιλαμβάνονται την ασθένεια, που στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ταυτίζεται με τη δυτική αντίληψη της σύγχρονης ιατρικής. Πέμπτος περιορισμός είναι το γεγονός ότι τα θέματα ασφάλειας αντιμετωπίζονται σε οργανισμικό επίπεδο ως προς το φαρμακευτικό φυτό, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με κάποιον υπο-οργανισμικό παράγοντα του φυτού, ο οποίος διαφοροποιείται μέσα στο εύρος των οικολογικών αλληλεπιδράσεων του φυτού με το περιβάλλον του. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι οι παραπάνω περιορισμοί δεν αποτελούν εσωτερικούς αλλά εξωτερικούς περιορισμούς του συστήματος που σχετίζονται κυρίως με τον τρόπο αξιολόγησης των θεμάτων ασφάλειας από τους φορείς.

Το *σύστημα υποστήριξης αποφάσεων* όμως έχει και κάποια πλεονεκτήματα. Βασικό πλεονέκτημά του είναι το ότι εναρμονίζεται με τις πολιτικές στα θέματα ασφάλειας φαρμακευτικών σκευασμάτων δύο σημαντικών φορέων του χώρου και συγκεκριμένα του FDA και του WHO.

Ο FDA σε ένα προσχέδιο πληροφόρησης που μοίρασε τον Αύγουστο του 2016 για σχολιασμό με τίτλο *Dietary Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues: Guidance for Industry* εξέφρασε την πρόθεσή του να ζητείται από την βιομηχανία να υποβάλει πριν από την κυκλοφορία στην αγορά κάποιου συμπληρώματος διατροφής γνωστοποίηση ασφάλειας του σκευάσματος. Τονίζει μάλιστα ότι αυτό είναι αναγκαίο διότι ενώ το 1994 κυκλοφορούσαν στην αγορά 4.000 σχετικά προϊόντα, το 2012 ο αριθμός τους έφτασε τα 55.600.

Κατανοεί κανείς πως κάτι τέτοιο επηρεάζει τη βιομηχανία και την αγορά και αυξάνει τις απαιτήσεις για σήμανση ασφάλειας. Επίσης κάτι τέτοιο αναμένεται να επηρεάσει και άλλες περιοχές του πλανήτη, όπως η Ευρώπη, αυξάνοντας και εκεί την ανάγκη για σήμανση ασφάλειας σε περίπτωση που ο FDA το θεωρήσει απαραίτητη προϋπόθεση για την κυκλοφορία κάποιου σκευάσματος στην Αμερικάνικη αγορά.

Επίσης, ο WHO, ο οποίος επίσημα αναγνωρίζει πως η παραδοσιακή και συμπληρωματική ιατρική (traditional and complementary medicine – T&CM) αποτελούν ένα ζωτικό κομμάτι του παγκόσμιου συστήματος ιατρικής φροντίδας, τον Οκτώβριο του 2013 έδωσε στη δημοσιότητα την στρατηγική του για την παραδοσιακή ιατρική για το διάστημα 2014-2023 (WHO 2013), ως συνέχεια της στρατηγικής που είχε ανακοινώσει για το διάστημα 2001-2005. Ενώ λοιπόν στην πρώτη φάση ανέπτυξε μία στρατηγική κατευθύνσεων, πολιτικών και πρωτοκόλλων για τα φαρμακευτικά φυτά που είχε ως κέντρο την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (Good Manufacturing Practice – GMP), την Ορθή Καλλιεργητική και Συλλεκτική Πρακτική (GACP) κλπ στη νέα στρατηγική μετατοπίζει το κέντρο βάρους στην αυτοφροντίδα (self-care) όπου οι κοινωνικές ομάδες και περισσότερο οι καταναλωτές έχουν έναν κεντρικό ρόλο στην επιλογή των φυτικών σκευασμάτων που θα επιλέξουν (Burton et al. 2015).

Σημαντικό επίσης πλεονέκτημα του *συστήματος υποστήριξης αποφάσεων* της παρούσας εργασίας είναι και το γεγονός ότι έρχεται να καλύψει ένα ουσιαστικό κενό της αγοράς, δεδομένου ότι τα φυτικά σκευάσματα κυκλοφορούν χωρίς ένδειξη ασφάλειας αλλά και ένα σημαντικό κενό στο χώρο των επαγγελματιών υγείας, δεδομένου ότι τα θέματα ασφάλειας, αλληλεπιδράσεων και Ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φυτικών σκευασμάτων δεν καλύπτονται στην εκπαίδευση τους ή/και ο βαθμός στον οποίον καλύπτονται, με δεδομένο τα χαρακτηριστικά συσκευασίας που

έχουν τα εν λόγω σκευάσματα, δεν τους επιτρέπει να τοποθετηθούν έναντι του καταναλωτή και κυρίως έναντι του ασθενούς που ακολουθεί παράλληλα και φαρμακευτική αγωγή.

Τέλος, η σημασία της ορθής θεραπευτικής κι επομένως χρήσης ενός φυτού, είναι ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη ως μέρος των χαρακτηριστικών ασφάλειας του φυτού και κατ' επέκταση του φυτικού σκευάσματος (Zhang et al., 2015). Για παράδειγμα, το "Ma Huang" (ephedra) το οποίο χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην κινέζικη ιατρική για τη θεραπεία της αναπνευστικής συμφόρησης, εισήχθη στις ΗΠΑ ως συμπλήρωμα διατροφής για την απώλεια βάρους με αποτέλεσμα η υπερδοσολογία του να οδηγήσει σε τουλάχιστον δώδεκα θανάτους, εμφράγματα και εγκεφαλικά επεισόδια (Haller and Benowitz, 2000; Lee et al., 2000).

5. Σύνοψη

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία προτάθηκε η ανάπτυξη ενός *συστήματος υποστήριξης αποφάσεων* (decision support system) στην επιλογή και κατ' επέκταση στη χρήση φαρμακευτικών φυτών και φυτικών παραγώγων της παραδοσιακής ιατρικής ως προς την ασφάλεια, τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν. Συγκεκριμένα προτάθηκε μια συγκροτημένη μεθοδολογία/ διαδικασία αναγνώρισης έγκυρου *αποτυπώματος ασφάλειας* (safety fingerprinting) για κάθε χρήση φαρμακευτικού φυτού και φυτικού σκευάσματος που οδηγεί στην παραγωγή *γραμμωτού κώδικα ασφάλειας* (safety barcoding). Η ασφάλεια όμως των φαρμακευτικών φυτών είναι ένα πολύπλοκο ζήτημα, που αφορά πολλούς παράγοντες. Το σύστημα που προτείνεται στην παρούσα εργασία, παρά τους περιορισμούς στους οποίους υπόκειται εναρμονίζεται με τις νέες πολιτικές στα θέματα ασφάλειας φαρμακευτικών σκευασμάτων δύο σημαντικών οργανισμών του χώρου και συγκεκριμένα του FDA και του WHO και δύναται αν αναπτυχθεί σε εφαρμογή να καλύψει ανάγκες των επαγγελματιών υγείας.

6. Βιβλιογραφία

Annoni, P., Brüggemann, R., Saltelli, A., 2011. Partial order investigation of multiple indicator systems using variance-based sensitivity analysis. Environ. Model. Softw. 26, 950–958. doi:10.1016/j.envsoft.2011.01.008

Arnold, W. N., & Loftus, L. S., 1991. Xanthopsia and van Gogh's yellow palette. *Eye*, 5(5), 503-510

Auguie, B., 2016. Miscellaneous Functions for ``Grid'' Graphics Type. R package version 2.2.1.

Bandaranayake, W.M., 2006. Quality Control, Screening , Toxicity , and Regulation of Herbal Drugs.

Berner, E.S., 2007. Clinical Decision Support Systems. Theory and Practice, Second Edi. ed. Springer Science and Business Media.

Bent, S., Ko, R., 2004. Commonly used herbal medicines in the United States: a review. Am. J. Med. 116, 478–85.

Bramer, M., 2007. Principles of data mining. London.: Springer. doi:10.1016/j.amjmed.2003.10.036

Breiman, L., Friedman J. H., Olshen R. A., Stone C. J., 1984. Classification and Regression Trees. Wadsworth, California.

Brüggemann, R., Carlsen, L., Wittmann, J., 2014. Multi-indicator Systems and Modelling in Partial Order. Springer New York, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4614-8223-9

Bruggemann, R., Halfon, E., Welzl, G., Voigt, K., Steinberg, C.E.W., 2001. Applying the Concept of Partially Ordered Sets on the Ranking of Near-Shore Sediments by a Battery of Tests. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41, 918–925.

Burton, A., Smith, M., Falkenberg, T., 2015. Building WHO's global Strategy for Traditional Medicine. Eur. J. Integr. Med. 7(1), 13-15.

Bush, T. M., Rayburn, K. S., Holloway, S. W., & Sanchez-Yamamoto, D. S., 2007. Adverse interactions between herbal and dietary substances

and prescription medications: a clinical survey. Altern. Ther. Health Med. 13(2), 30.

Chavez, M. L., Jordan, M. A., & Chavez, P. I., 2006. Evidence-based drug–herbal interactions. Life Sci. I. 78(18), 2146-2157.

Chen, H., 2016. VennDiagram: Generate High-Resolution Venn and Euler Plots. R package version 1.6.17.

Dimopoulos, P., Raus, T., Bergmeier, E., Constantinidis, T., Iatrou, G., Kokkini, S., Strid, A., Tzanoudakis, D., 2013. Englera 31 - Vascular Plants of Greece. An annotated checklist. BGBM Press, Berlin.

Ekor, M., 2014. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front. Pharmacol. 4, 177. doi:10.3389/fphar.2013.00177

Elvin-Lewis, M., 2001. Should we be concerned about herbal remedies. J. Ethnopharmacol. 75, 141–164.

EMA, 2006. Guideline on the assessment of Clinical Safety and Efficacy in the Preparation of community Herbal Monographs for Well-established and of Community Herbal Monographs/Entries to the Community List for Traditional Herbal Medicinal Products/Substances/Prepar. Eur. Med. Agency.

FDA, 2016. Dietary Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues: Guidance for Industry.

Fleming, T., 2000. Physicians' Desk Reference (PDR) for Herbal Medicines, Second. ed. Medical Economics Company, Montvale.

Fugh-Berman, A., 2000. Herb-drug interactions. The Lancet. 355, 134-138

Gardner, Z., McGuffin, M., Upton, R., Craker, L., Bechtel, D., Gurley, B.J., Parks, C.A., 2013. American Herbal Products Association's BOTANICAL SAFETY HANDBOOK, Second. ed. Taylor & Francis Group.

Gardiner, P., Sadikova, E., Filippelli, A. C., White, L. F., Jack, B. W., 2015. Medical reconciliation of dietary supplements: Don't ask, don't tell. Patient Couns. Health Educ. 98, 512-517.

Glur, C., 2017. data.tree: General Purpose Hierarchical Data Structure. R package version 0.7.0.

Haller, C.A., Benowitz, N.L., 2000. Adverse cardiovascular and central nerous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N. Engl. J. Med. 343, 1833–1838.

Helmstädter, A., Staiger, C., 2012. Traditionelle Anwendung: Eine Betrachtung zu pflanzlichen Arzneimitteln aus pharmaziehistorischer. Sicht. Forsch. Komplementmed. 19, 93–98.

Hand, D. J., 2007. Principles of data mining. Drug Saf. 30, 621-622.

Hothorn T., Hornik K., Zeileis A., 2006. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. J. Comput. Graph.Stat. 15, 651–674.

Izzo, A. A., & Ernst, E., 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. Drugs. 61(15), 2163-2175.

Izzo, A. A., & Ernst, E., 2009. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. Drugs. 69(13), 1777-1798.

Jeong, T. Y., Park, B. K., Cho, J. H., Kim, Y. I., Ahn, Y. C., Son, C. G., 2012. A prospective study on the safety of herbal medicines, used alone or with conventional medicines. J. Ethnopharmacol. 143, 884-888.

Jordan, S. A, Cunningham, D.G., Marles, R.J., 2010. Assessment of herbal medicinal products: challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. Toxicol. Appl. Pharmacol. 243, 198–216. doi:10.1016/j.taap.2009.12.00

Kantardzic, M., 2011. Data-Mining Concepts, in Data Mining: Concepts, Models, Methods, and Algorithms, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9781118029145.ch1

Kattan, M.W., 2009. Encyclopedia of Medical Decision Making. SAGE Publications, USA.

Laina, D., Bariotakis, M., Lionis, C., Castanas, E., Bruggemann, R., Pirintsos, S., 2017. Partial ordering of undesirable effects reported for traditionally used medicinal herbal substances. Toxicol. Environ. Chem. (in press)

Lee, T. C., 1981. Van Gogh's vision: digitalis intoxication? JAMA. 245, 727-729.

Lee, M.K., Cheng, B.W.H., Che, C.T., Hsieh, D.P.H., 2000. Cytotoxicity Assessment of Ma-huang (Ephedra) under Different Conditions of Preparation. Toxicol. Sci. 56, 424–430.

Leonti, M., Verpoorte, R., 2017. Traditional Mediterranean and European Herbal Medicines. J. Ethnopharmacol. 199, 161–167. doi:10.1016/j.jep.2017.01.052

McClatchey, W.C., 2005. Exorcizing Misleading Terms from Ethnobotany. Ethnobot. Reasearch Appl. 3, 1–4.

Moreira, D. D. L., Teixeira, S. S., Monteiro, M. H. D., De-Oliveira, A. C. X., Paumgartten, F. J. R., 2014. Traditional use and safety of herbal medicines 1. Rev. Bras. Farmacogn. 24, 248–257. doi:10.1016/j.bjp.2014.03.006

Newmaster S.G., Grguric M., Shanmughanandhan D., Ramalingam S., Ragupathy S., 2013. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. BMC Med.11, 222-230.

Pardo-de-Santayana, M., Quave, C.L., Sõukand, R., Pieroni, A., 2015. Medical Ethnobotany and Ethnopharmacology of Europe, in: Ethnopharmacology.

Petrovska, B. B., 2012. Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacogn. Rev. 6(11), 1.

Pirintsos, S., Bariotakis, M., Kalogrias, V., Katsogianni, S., Brüggemann, R., 2014. Hasse Diagram Technique Can Further Improve the

Interpretation of Results in Multielemental Large-Scale Biomonitoring Studies of Atmospheric Metal Pollution, in: Brüggemann, R., Carlsen, L., Wittmann, J. (Eds.), Multi-Indicator Systems and Modelling in Partial Order. Springer New York, New York, NY, pp. 1–15. doi:10.1007/978-1-4614-8223-9

Pirintsos, S., Bariotakis, M., Laina, D., Lionis, C., Castanas, E., Bruggemann, R., 2017. Analyzing Ethnopharmacological DataMatrices on Traditional Uses of Medicinal Plants with the Contribution of Partial Order Techniques, in: Fattore, M., Bruggemann, R. (Eds.), Partial Order Concepts in Applied Sciences. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–22. doi:10.1007/978-3-319-45421-4

Quave, C.L., Pardo-de-Santayana, M., Pieroni, A., 2012. Medical Ethnobotany in Europe: From Field Ethnography to a More Culturally Sensitive Evidence-Based CAM? Evid. Based. Complement. Alternat. Med. 2012, 156846. doi:10.1155/2012/156846

Quinlan, J. R., 1993. C4.5: Programs for Machine Learning. Morgan Kaufmann Publishers, San Mateo.

Rokach, L., Maimon, O., 2014. Data mining with decision trees: theory and applications. World scientific.

Sahoo, N., Manchikanti, P., Dey. S., 2010. Herbal Drugs: Standards and Regulation. Fitoterapia. 81 (6), 462–471.

Shakeri, A., Sahebkar, A., Javadi, B., 2016. Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J. Ethnopharmacol. 188, 204–28. doi:10.1016/j.jep.2016.05.010

Starr, R. R., 2015. Too little, too late: ineffective regulation of dietary supplements in the United States. Am. J. Public Health (N. Y). 105(3), 478-485.

Stavert-Dobson, A., 2016. Maintaining the Safety Case. In Health Information Systems. Springer International Publishing, pp. 287-297

Staub, P.O., Casu, L., Leonti, M., 2016. Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' De Materia Medica (*ex* Matthioli, 1568). Phytomedicine 23, 1043–52. doi:10.1016/j.phymed.2016.06.016

Strid, A., & Tan, K., (ed.) 1997. Flora Hellenica. 1. – Königstein: Koeltz Scientific Books.

Touwaide, A. , Appetiti, E. , 2013. Knowledge of eastern materia medica (Indian and Chinese) in pre-modern Mediterranean medical traditions: a study in compara- tive historical ethnopharmacology. J. Ethnopharmacol. 148, 361–378.

Valiakos, E., Marselos, M., Sakellaridis, N., Constantinidis, T., Skaltsa, H., 2015. Ethnopharmacological approach to the herbal medicines of the "Antidotes" in Nikolaos Myrepsos' Dynameron. J. Ethnopharmacol. 163, 68-82.

Van der Voet, G. B., Sarafanov, A., Todorov, T. I., Centeno, J. A., Jonas, W. B., Ives, J. A., Mullick, F. G., 2008. Clinical and analytical toxicology of dietary supplements: a case study and a review of the literature. Biol. Trace Elem. Res. 125(1), 1-12.

Van Die, M., Burger, H.G., Teede, H.J., Bone, K.M., Health, S., Wales, N.S., 2013. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders : A Systematic Review of Clinical Trials. Planta Med 79, 562–575

Weidner, C., Rousseau, M., Plauth, A., Wowro, S.J., Fischer, C., Abdel-Aziz, H., Sauer, S., 2015. Melissa officinalis extract induces apoptosis and inhibits proliferation in colon cancer cells through formation of reactive oxygen species. Phytomedicine 22, 262–70. doi:10.1016/j.phymed.2014.12.008.

World Health Organization, 2013. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023.

World Health Organization, 2009. WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 3. World Health Organization. Geneva.

World Health Organization, 2007. WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 4. World Health Organization. Geneva.

World Health Organization, 2005. WHO global atlas of traditional, complementary and alternative medicine (Text Vol.). World Health Organization.

World Health Organization, 2004. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Health Organization. 1–82.

World Health Organization, 2002. WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 2. World Health Organization. Geneva.

World Health Organization, 1999. WHO monographs on selected medicinal plants - Volume 1. World Health Organization. Geneva.

Wink, M., 2003. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. Phytochemistry 64, 3–19. doi:10.1016/S0031-9422(03)00300-5

Witten, I. H., Frank, E., Hall, M. A., Pal, C. J., 2016. Data Mining: Practical machine learning tools and techniques. Morgan Kaufmann.

Zeileis, A., Hothorn, T., 2015. partykit : A Toolkit for Recursive Partytioning in R. J. Mach. Learn. Res. 16, 3905–3909.

Zhang, H., Singer, H.B., 2010. Springer Series in Statistics, Second Edi. ed. Springer Science and Business Media, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4419-6824-1

Zhang, J., Onakpoya, I.J., Posadzki, P., Eddouks, M., 2015. The Safety of Herbal Medicine : From Prejudice to Evidence. Evidence-Based Complement. Altern. Med. 2015. doi:10.1155/2015/316706

Zhang, L., Yan, J., Liu, X., Ye, Z., Yang, X., Meyboom, R., Chan, K., Shaw, D., Duez, P., 2012. Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: current status and future perspective. J. Ethnopharmacol. 140, 519–25. doi:10.1016/j.jep.2012.01.058.

Zhou, S. F., Zhou, Z. W., Li, C. G., Chen, X., Yu, X., Xue, C. C., Herington, A., 2007. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. Drug Discov. Today. 12(15), 664-673.

Σκαλτσά, Ε., 2015. Ιστορία της Φαρμακευτικής. Κάλιπος. Σελ 321.

6.1. Βάσεις δεδομένων

http://ww2.bgbm.org/EuroPlusMed. Euro+Med (2006-): Euro+Med PlantBase - The information resource for Euro-Mediterranean plant diversity.

http://www.ema.europa.eu/ema. European Medicines Agency.

Παράρτημα Ι

Πίνακας μέσης κατάταξης (Average Rank) για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των Φυτικών ουσιών που αναφέρονται στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

Πίνακας 4. Μέση κατάταξη (Average Rank – Rk(av)) των ανεπιθύμητων ενέργειών που έχουν αναφερθεί για τις φυτικές φαρμακευτικές ουσίες του φορέα EMA και για την Παραδοσιακή χρήση τους. Το Επίπεδο στην πρώτη στήλη του πίνακα αναφέρεται στο επίπεδο μέσης κατάταξης και ο HD κωδικός στον κωδικό που δόθηκε στην εκάστοτε φυτική φαρμακευτική ουσία για την ανάλυση και την κατασκευή των Hasse διαγραμμάτων.

Επίπεδο	Λατινική ονομασία της φυτικής φαρμακευτικής ουσίας	HD κωδικός	Τιμή μέσης κατάταξης Rk(av)
12	Agni casti fructus	193	30.6
11	Vitis viniferae folium	218	28.3
10	Oenotherae biennis oleum	158	27.2
	Ginseng radix	172	27.2
	Pelargonii radix	204	27.2
	Cynarae folium	236	27.2
	Gentianae radix	238	27.2
9	Harpagophyti radix	106	22.6
	Taraxaci radix cum herba/folium	110	22.6
	Trigonellae foenugraeci semen	111	22.6
	Matricariae flos/aetheroleum	117	22.6
	Caryophylii floris aetheroleum	126	22.6
	Menthae piperitae aetheroleum	145	22.6
	Foeniculi dulcis/amari fructus	184	22.6
	Anisi aetheroleum/fructus	206	22.6
	Thymi aetheroleum	212	22.6
	Rusci aculeati rhizoma	217	22.6
	Lini semen	223	22.6
8	Melaleucae aetheroleum	118	20.4
7	Arctii radix	102	17
	Calendulae flos	114	17
	Eleutherococci radix	170	17
	Oleae folium	188	17
	Solidaginis virgaureae herba	192	17
	Polypodii rhizoma	208	17

	Cinnamomi corticis aetheroleum	233	17
	Mentha piperitae folium	243	17
6	Urticae folium/herba/radix	152	14.5
5	Millefolii herba/flos	101	11.3
	Echinaceae angustifoliae (& Echinaceae pallidae) radix	194	11.3
	Meliloti herba	144	11.3
	Salicis cortex	148	11.3
	Betulae folium	178	11.3
	Equiseti herba	183	11.3
	Hippocastani semen	241	11.3
4	Myrrha gummi-resina	115	4.2
	Hamamelidis cortex/folium	116	4.2
	Juniperi aetheroleum/ pseudo-fructus	143	4.2
	Avenae fructus	242	4.2
3	Rosmarini aetheroleum/folium	147	3.7
	Echinaceae purpureae herba/radix	154	3.7
	Boldi folium	239	3.7
2	Arnicae flos	136	3
	Quercus cortex	160	3
	Primulae flos	209	3
1	Tormentillae rhizoma	119	2.2
	Valerianae radix/aetheroleum	135	2.2
	Tanaceti parthenii herba	151	2.2
	Uvae ursi folium	177	2.2
	Cucurbitae semen	182	2.2
	Curcumae longae/xanthorrhizae rhizoma	234	2.2
	Zingiberis rhizoma	240	2.2
	Thymi herba	244	2.2

Παράρτημα ΙΙ

Πίνακας μέσης κατάταξης (Average Rank) για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των Φυτών που αναφέρονται στο Side Effects Index του PDR.

Πίνακας 5. Μέση κατάταξη (Average Rank – Rk(av)) των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί για τα φυτικά είδη που περιλαμβάνονται στο Ευρετήριο Ανεπιθύμητων ενεργειών του PDR. Το Επίπεδο στην πρώτη στήλη του πίνακα αναφέρεται στο επίπεδο μέσης κατάταξης και ο HD κωδικός στον κωδικό που δόθηκε στο εκάστοτε φυτικό είδος για την ανάλυση και την κατασκευή των Hasse διαγραμμάτων.

Επίπεδο	Είδη	HD Κωδικός	Τιμή Μέσης Κατάταξης Rk(av)
35	*Clematis vitalba*	172	185.1
34	*Drimia indica*	199	183.6
	Drimia maritima	200	183.6
33	*Clematis recta*	171	181.8
	Hepatica nobilis	242	181.8
	Ranunculus acris	317	181.8
	Ranunculus bulbosus	318	181.8
	Ranunculus sceleratus	320	181.8
	Trollius europaeus	366	181.8
32	*Epigae repens*	209	179.5
31	*Aesculus hippocastanum*	105	176.7
	Camellia sinensis	151	176.7
	Ilex paraguariensis	251	176.7
	Kalmia latifolia	259	176.7
30	*Citrullus colocynthis*	169	173.1
	Cyclamen europaeum	186	173.1
	Eupatorium cannabinum	213	173.1
	Frangula purshiana	220	173.1
	Paris quadrifolia	294	173.1
	Pulsatilla pratensis	314	173.1
	Symphytum officinale	354	173.1
29	*Aconitum napellus*	103	168.3
	Capsicum annuum	153	168.3
	Echinacea angustifolia	204	168.3
	Helleborus niger	240	168.3

	Pilocarpus microphyllus	302	168.3
	Selenicereus grandiflorus	339	168.3
	Vicia faba	378	168.3
28	*Apocynum cannabinum*	124	161.6
	Asarum europaeum	137	161.6
	Bryonia alba	147	161.6
	Cephaelis ipecacuanha	159	161.6
	Cimicifuga racemosa	164	161.6
	Coffea arabica	175	161.6
	Croton tiglium	181	161.6
	Cynara scolymus	188	161.6
	Daphne mezereum	190	161.6
	Eupatorium perfoliatum	214	161.6
	Euphorbia cyparissias	215	161.6
	Galanthus nivalis	222	161.6
	Guaiacum officinale	234	161.6
	Hydrastis canadensis	246	161.6
	Hypericum perforatum	248	161.6
	Ledum latifolium	262	161.6
	Pausinystalia johimbe	296	161.6
	Ficaria verna	319	161.6
	Schinus terebinthifolius	337	161.6
27	*Aethusa cynapium*	106	151.5
	Lolium temulentum	267	151.5
	Arnica montana	132	151.5
	Artemisia absinthium	133	151.5
	Asclepias tuberosa	139	151.5
	Senna alexandrina	155	151.5
	Chelidonium majus	160	151.5
	Cnicus benedictus	173	151.5

	Ricinus communis	328	151.5
	Convallaria majalis	178	151.5
	Strophanthus kombe	352	151.5
	Copaifera langsdorffi	179	151.5
	Costus speciosa	180	151.5
	Curcuma xanthorrhiza	184	151.5
	Cyamopsis tetragonoloba	185	151.5
	Datura stramonium	191	151.5
	Ephedra sinica	208	151.5
	Frangula alnus	219	151.5
	Ginkgo biloba	229	151.5
	Inula helenium	252	151.5
	Juniperus sabina	257	151.5
	Linum catharticum	265	151.5
	Mercurialis annua	279	151.5
	Myroxylon balsamum	285	151.5
	Narcissus pseudonarcissus	287	151.5
	Papaver somniferum	293	151.5
	Pastinaca sativa	295	151.5
	Petroselinum crispum	298	151.5
	Piper methysticum	304	151.5
	Plantago ovata	306	151.5
	Ruta graveolens	333	151.5
	Tanacetum parthenium	357	151.5
	Tanacetum vulgare	358	151.5
	Theobroma cacao	363	151.5
	Urtica dioica	370	151.5
	Valeriana officinalis	373	151.5
	Veratrum viride	376	151.5
26	*Bergenia crassifolia*	144	144.3

	Geranium maculatum	228	144.3
25	*Acacia arabica*	100	134.6
	Agrimonia eupatoria	108	134.6
	Ailanthus altissima	109	134.6
	Allium cepa	111	134.6
	Allium sativum	112	134.6
	Ammi visnaga	115	134.6
	Anacardium occidentale	116	134.6
	Andira araroba	119	134.6
	Arctostaphylos uva-ursi	127	134.6
	Vaccinium vitis-idaea	372	134.6
	Aristolochia clematitis	130	134.6
	Artemisia cina	134	134.6
	Arum maculatum	136	134.6
	Aspidosperma quebracho-bianco	141	134.6
	Banisteriopsis caapi	143	134.6
	Borago officinalis	145	134.6
	Brassica nigra	146	134.6
	Caltha palustris	150	134.6
	Catha edulis	156	134.6
	Cinnamomum camphora	167	134.6
	Citrus aurantium	170	134.6
	Cola acuminata	176	134.6
	Delphinium staphisagria	192	134.6
	Digitalis lanata	194	134.6
	Dipteryx odorata	197	134.6
	Echinacea pallida	205	134.6
	Echinacea purpurea	206	134.6
	Erythroxylum coca	210	134.6
	Ferula foetida	217	134.6

	Galium odoratum	224	134.6
	Gelsemium sempervirens	275	134.6
	Melilotus officinalis	227	134.6
	Gossypium hirsutum	232	134.6
	Hagenia abyssinica	235	134.6
	Hamamelis virginiana	236	134.6
	Hydrangea arborescens	245	134.6
	Ipomoea purga	255	134.6
	Jateorhiza palmata	256	134.6
	Krameria lappacea	260	134.6
	Matricaria chamomilla	272	134.6
	Mentha arvensis var. piperascens	277	134.6
	Mucuna pruriens	280	134.6
	Panax ginseng	292	134.6
	Ruscus aculeatus	332	134.6
	Santalum album	334	134.6
	Sinapis alba	347	134.6
	Tamus communis	356	134.6
	Teucrium chamaedrys	362	134.6
	Vinca minor	379	134.6
	Viscum album	380	134.6
24	*Anemone nemorosa*	120	126.2
	Dryopteris filix-mas	202	126.2
23	*Asclepias incarnata*	138	121.2
	Digitalis purpurea	195	121.2
	Rhamnus cathartica	323	121.2
	Rubia tinctorum	330	121.2
	Tropaeolum majus	367	121.2
22	*Stillingia sylvatica*	351	115.4
21	*Agathosma betulina*	107	101

Lycopodium clavatum	269	101
Alkanna tinctoria	110	101
Myosotis arvensis	282	101
Petasites hybridus	297	101
Senecio aureus	340	101
Senecio bicolor	341	101
Senecio jacobaea	342	101
Senecio nemorensis	343	101
Senecio vulgaris	344	101
Tussilago farfara	368	101
Aloe vera	114	101
Anagallis arvensis	117	101
Areca catechu	128	101
Asimina triloba	140	101
Cannabis sativa	152	101
Cinchona pubescens	165	101
Dionaea muscipula	196	101
Dysphania ambrosioides	203	101
Euphorbia resinifera	216	101
Garcinia hanburyi	225	101
Glycyrrhiza glabra	231	101
Helianthus annuus	239	101
Hyoscyamus niger	247	101
Hyssopus officinalis	249	101
Lophophora williamsii	268	101
Lycopus virginicus	270	101
Mandragora officinarum	271	101
Musa paradisiaca	281	101
Oenothera biennis	291	101
Picrasma excelsa	301	101

	Plantago afra	305	101
	Rauwolfia serpentina	322	101
	Rhus toxicodendron	327	101
	Scopolia carniolica	338	101
	Sophora japonica	348	101
	Spigelia marilandica	350	101
	Trillium erectum	365	101
	Uncaria tomentosa	369	101
	Zingiber officinale	382	101
20	*Arisaema atrorubens*	129	75.7
	Saponaria officinalis	335	75.7
19	*Achillea millefolium*	102	67.3
	Trigonella foenum-graecum	364	67.3
	Fraxinus ornus	221	67.3
	Glycine soja	230	67.3
	Ipomoea hederacea	253	67.3
	Myrica gale	283	67.3
	Rhododendron ponticum	326	67.3
18	*Colchicum autumnale*	177	62.1
	Eucalyptus globulus	212	62.1
	Melaleuca viridiflora	274	62.1
	Myrtus communis	286	62.1
17	*Anethum graveolens*	121	50.5
	Angelica archangelica	122	50.5
	Buxus sempervirens	149	50.5
	Melaleuca leucadendra	273	50.5
	Myristica fragrans	284	50.5
	Justicia adhatoda	258	50.5
	Ocimum basilicum	290	50.5
16	*Ananas comosus*	118	43.3

	Potentilla erecta	311	43.3
15	*Centaurea cyanus*	157	40.4
	Centella asiatica	158	40.4
	Elettaria cardamomum	207	40.4
	Eschscholzia californica	211	40.4
	Iberis amara	250	40.4
	Liriodendron tulipifera	266	40.4
	Strychnos nux-vomica	353	40.4
	Taxus baccata	360	40.4
	Veratrum album	374	40.4
	Pimpinella major	303	40.4
	Rheum palmatum	324	40.4
	Rosmarinus officinalis	329	40.4
14	*Allium schoenoprasum*	113	33.6
	Curcuma longa	183	33.6
	Lawsonia inermis	261	33.6
	Potentilla anserina	310	33.6
	Potentilla reptans	312	33.6
	Serenoa repens	345	33.6
	Apium graveolens	123	33.6
	Dictamnus albus	193	33.6
	Dorstenia contrayerva	198	33.6
	Haronga madagascariensis	237	33.6
	Heracleum sphondylium	243	33.6
	Levisticum officinale	264	33.6
	Peucedanum ostruthium	299	33.6
	Ptelea trifoliata	313	33.6
	Armoracia rusticana	131	33.6
	Gratiola officinalis	233	33.6
	Phytolacca americana	300	33.6

	Cicuta virosa	163	33.6
	Nicotiana tabacum	289	33.6
	Rhododendron ferrugineum	325	33.6
	Spigelia anthelmia	349	33.6
13	*Cupressus sempervirens*	182	28.8
	Helleborus viridis	241	28.8
	Vitex agnus-castus	381	28.8
12	*Dryas octopetala*	201	25.5
	Terminalia chebula	361	25.5
11	*Polygala senega*	308	22.4
	Polygonatum multiflorum	309	22.4
10	*Sassafras albidum*	336	20.2
9	*Galipea officinalis*	223	16.8
8	*Ipomoea orizabensis*	254	15.5
7	*Mentha pulegium*	278	14.4
6	*Astracantha gummifera*	142	13.4
	Carica papaya	154	13.4
	Cymbopogon citratus	187	13.4
	Foeniculum vulgare	218	13.4
	Gaultheria procumbens	226	13.4
5	*Arctium lappa*	126	11.8
	Chimaphila umbellata	161	11.8
	Cichorium intybus	162	11.8
	Cinnamomum cassia	166	11.8
	Cinnamomum verum	168	11.8
	Cypripedium calceolus	189	11.8
	Hedera helix	238	11.8
	Humulus lupulus	244	11.8
4	*Aralia racemosa*	125	8.8
	Artemisia vulgaris	135	8.8

	Podophyllum peltatum	307	8.8
	Syzygium aromaticum	355	8.8
3	*Acalypha indica*	101	7.2
	Bryonia cretica	148	7.2
	Cochlearia officinalis	174	7.2
	Lepidium sativum	263	7.2
	Mentha piperita	276	7.2
	Nasturtium officinale	288	7.2
	Punica granatum	315	7.2
	Quercus robur	316	7.2
	Raphanus raphanistrum	321	7.2
	Taraxacum officinale	359	7.2
	Vaccinium myrtillus	371	7.2
	Veratrum luteum	375	7.2
2	*Aegle marmelos*	104	4.7
1	*Rumex crispus*	331	4
	Simarouba amara	346	4
	Veronicastrum virginicum	377	4