



תגובות הדדיות של צמחים ותרופות

גילי פינצ'וק CL.H N.D
pinchuk@gmail.com

עיל"מ – ינואר 2015

תגובות הדדיות – מורכבות ויישום קליני

- מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות
- מידע - סוגי המידע הקיים
- חידושים ועדכונים
- ייחודיות (אינדיבידואליות) ביולוגית
- תגובות חיוביות
- תגובות שליליות
- כללי אצבע לניתוח מקרה
- סיכום
- תודות ורשימות

מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות

■ פרמקו-קינטיקה (איך הגוף משפיע על התרופה)

- ספיגה
- ציטוכרום CYP450
- P-GP

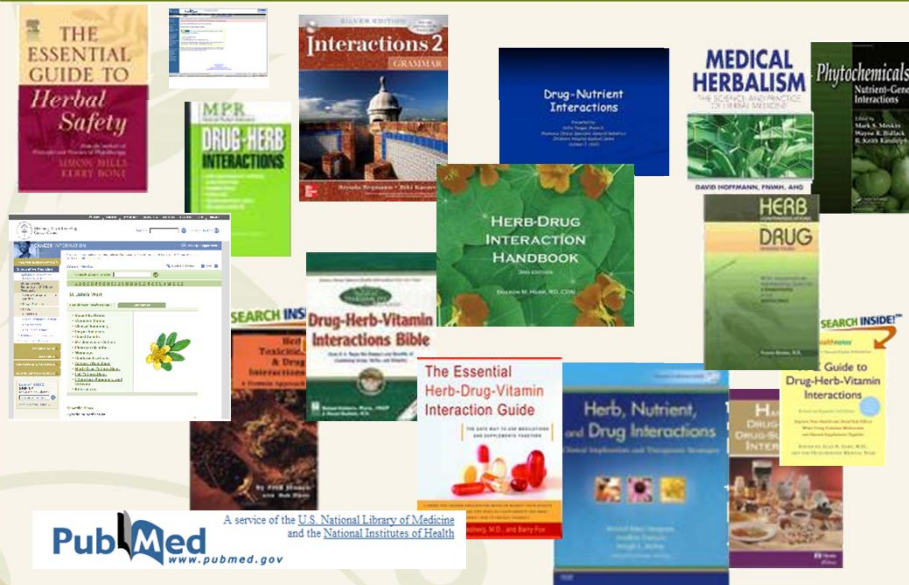
■ פרמקו-דינמיקה (איך התרופה משפיעה על הגוף)

- השפעה מצטברת
- השפעה מנוגדת



3

איכות המידע הקיים



4

איכות המידע הקיים

■ מחקרים קליניים

- מבוקר פלסבו?
- כפול סמיות?
- מספר הנחקרים

■ מחקרים בבעלי חיים

- מינונים
- מנגנונים ביולוגיים שונים

5

איכות המידע הקיים – מחקרי מעבדה



■ מחקרי מעבדה

- הבעיה - פער מול פעילות בגוף

■ פרע מחורר (*Hypericum perforatum*)

מדגים באופן חד משמעי שמחקרי מעבדה אינם מנבאים של תהליכים ביולוגיים בתוך גוף האדם. למרות שבמחקרי מעבדה הודגם עיכוב של CYP 3A4, במחקרים קליניים הודגמה באופן חד משמעי הגברת פעילות האנזים.

■ גדילן מצוי (*Silybum marianum*)

מסקירה מקיפה של השתלשלות המחקר הרפואי בנושא עולה כי במחקרי מעבדה נמצאה השפעה של גדילן על מספר נתיבים אנזימטיים בציטוכרום (CYP450), ולעומת זאת מחקרים קליניים הראו בדיוק ההפך: לגדילן אין כל השפעה מהותית על רמה של תרופות בדם.

6

איכות המידע הקיים – דיווחי מקרה

בשנת 1991 דיווח רוקח בשם סאנטר (Sunter) על שני מקרים של תגובה הדדית בין שום לקומדין באופן שמאריך את משך הדימום.
Sunter WH. Warfarin and garlic [letter]. Pharmacol J 1991;246:722

WHO

ESCOR

7

איכות המידע הקיים – דיווחי מקרה

■ שני מחקרים קליניים ומבוקרים שנערכו בקרב אנשים שנטלו את התרופה באופן סדיר והחלו ליטול גם שום (הראשון בקרב 8 מטופלים, אשר נטלו AGE במינון של 1200 מ"ג לאורך 4 שבועות, והשני בקרב 48 מטופלים, אשר נטלו AGE במינון של 5 מ"ל פעמיים ביום לאורך 12 שבועות) לא הראו שינויים במדדי קרישת דם או בזמני דימום והיקף הדימום.

- Rozenfeld V, Sisca T, Callahan A, Crain J. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of aged garlic extract inpatients stabilized on warfarin therapy [poster]. American Society of Clinical Pharmacists, Mid-year Clinical Meeting Las Vegas; 2000
- Macan H, Uykipang R, Alconcel M et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. J Nutr 2006;136:793S-795S

8

איכות המידע הקיים – המלצה קלינית

- למרות היעדר ראיות חותכות על תגובות הדדיות בין שום לתרופות נוגדות קרישה, יש לנקוט בזהירות בשילוב ביניהם (בעיקר כאשר תרופות נוספות ניתנות במקביל).
- אם הטיפול דורש שילוב בין השניים, מומלץ לעקוב ולנטר מדדי קרישת דם וזמני דימום.
- מומלץ להימנע מנטילת שום במינונים גבוהים (מעל 5 גרם ליום) בשילוב עם תרופות נוגדות קרישה.
- מספר מחקרים בבני אדם (מתנדבים בריאים וחולי טרשת עורקים) הדגימו פעילות נוגדת קרישה של שום.
- מנגנוני הפעולה של השום מגוונים ורבים, ביניהם עיכוב היצמדות טסיות ADP, עיכוב פוספוליפאז C, הגברת ייצור אדנוזין מונופוספאט (cAMP - cyclic adenosine monophosphate), עיכוב טרומבוקסאן (TXA₂) ועוד - לכולם השפעה נוגדת קרישה.

9

חידושים ועדכונים...

- אישה בת 52 שקיבלה זריקות שבועיות של מתוטרקסאט לטיפול בפסוריאזיס חמור במשך שנתיים ללא תופעות לוואי, החלה ליטול כמוסות תלתן אדום (Trifolium pratense) במינון 430 מ"ג, לטיפול בגלי חום של גיל המעבר, בעקבות המלצת המטפל הכללי שלה. ביום השלישי לנטילת התוסף, המטופלת פיתחה כאב אפיגסטרי והקאות חמורות. מרפאת העור שבה המטופלת מבצעת את הזריקות, הציעה את האפשרות שהתסמינים נובעים מרעילות התרופה מתוטרקסאט, אף על פי שתפקודי הכבד של המטופלת נותרו תקינים. המטופלת הפסיקה את נטילת כמוסות התלתן, שהיו הטיפול החדש היחידי שהוסיפה, ולאחר מכן החלימה לחלוטין וקיבלה את זריקת המתוטרקסאט הבאה, ללא תופעות לוואי.

- אז מה זה בעצם אומר?

10

ייחודיות ביולוגית

- Cidogrel – תרופה נוגדת קרישה.
- לחלק מהאוכלוסייה עמידות לתרופה זו.
- בניגוד להפחתת הפעילות של תרופות נוגדות קרישה אחרות, שילוב של פרע מחורר עם תרופה זו יכול להעצים את השפעת התרופה.
- במחקרים קליניים נמצא שבקרב נבדקים בעלי עמידות לתרופה, שילוב עם 900 מ"ג ליום תמצית מתוקננת של פרע מחורר הביא לעליה של כ- 10%-20% בעיכוב טסיות הדם.

11

תגובות הדדיות חיוביות

- הפחתת תופעות לוואי תרופתיות
 - כימותרפיה
 - טמוקסיפן
 - תרופות נוגדות דלקת
 - הגברת השפעה תרופתית

12

תגובות הדדיות חיוביות - כימותרפיה

■ מניעת ירידה בספירות דם

Astragalus, Echinacea, Ganoderma, Ginseng
Angelica sin., Withania, Rehmania, Paeonia

■ הגנה על מערכת העיכול

Glycyrrhiza, Althea, Glutamine

■ מניעת בחילות והקאות

Zingiber, Vitamin B6, Matricaria

■ תופעות דרמטולוגיות (FHS)

Symphytum, Vitamin E

13

תגובות הדדיות חיוביות - כימותרפיה

■ מחקרים בדקו את יכולתו של גינקו דו-אונתי להגן מפני רעילות הנגרמת ללב כתוצאה מנטילה של כימותרפיה מסוג Doxorubicin.

■ זוהי תרופה נפוצה לטיפול בסרטן אשר גורמת לתופעת לוואי של רעילות לבבית גם שנים אחרי הפסקת נטילתה.

■ במחקר קליני מבוקר שנערך על 60 חולות סרטן שד בשלב 4,

נטילה משולבת של התרופה יחד עם תמצית גינקו מתוקנת

הפחיתה בצורה משמעותית את הרעילות הלבבית שנגרמה מהתרופה (שיעור של 6% חריגה בבדיקות ECG, לעומת 30% בקבוצת הביקורת,

שנטלה את התרופה בלבד).

■ מחקרים נוספים אשר נערכו בבעלי חיים הראו תוצאות טובות אשר כללו עלייה ברמות הגלוטתיון בכבד, נזק היסטולוגי לבבי מופחת וירידה בהתחמצנות שומנים.

14

תגובות הדדיות חיוביות - טמוקסיפן

- מספר מחקרים קליניים נערכו בקרב נשים מחלימות סרטן שד, אשר קיבלו טיפול תרופתי מניעתי.
- במחקרים נבדק האם תוספת של קוהוש שחור מפחיתה את היארעות תופעות הלוואי התרופתיות.
- במחקר אחד (פתוח) נצפתה היארעות נמוכה באופן משמעותי (24% לעומת 74%) של גלי חום חמורים, כאשר למחצית מקבוצת המחקר היתה הפסקה מוחלטת של גלי החום.
- מחקר אחר, תצפיתי (ללא סמיות), כלל 50 נשים שכולן עברו ניתוח, רובן (87%) עברו הקרנות וחלקן (50%) קיבלו טיפול כימותרפי. במחקר נצפתה הפחתה משמעותית של גלי חום, הזעות, הפרעות שינה וחרדה.
- מחקר שלישי, אשר כלל קבוצת ביקורת, הראה ירידה בתופעות הלוואי התרופתיות, הן בקבוצת הניסוי והן בקבוצת הביקורת, ללא הבדל משמעותי.
- בכל המחקרים נצפתה סבילות טובה לקוהוש ולא דווח על הפרעה בפעילות התרופתית.

15

תגובות הדדיות חיוביות - תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S)

- הבעיות האפשריות:
 - הגברת דימומים
 - רעילות לכבד
- מה כדאי לשלב?
 - צמחים נוגדי דלקת
 - משקמי ריריות מערכת עיכול
 - מגיני כבד
- צמחים נוגדי דלקת - יש לשים לב שפעילות התרופות חזקה לאין ערוך מפעילות הצמחים, ולכן החלפה של התרופות בצמחים תהא חסרת אחריות.
- צמחים אשר ישתלבו היטב עם תרופות NSAIDs הם:
 - כורכום (*Curcuma longa*) ?
 - שוש קירח (*Glycyrrhiza glabra*)
 - ספיליה (*Centella asiatica*)



16

תגובות הדדיות חיוביות - תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S)

■ צמחים נוגדי דלקת נוספים אשר יכולים להשתלב עם תרופות NSAIDs:

- לבונה (*Boswellia serrata*)
- רהמניה סינית (*Rehmania glutinosa*)
- קוהוש שחור (*Cimicifuga racemosa*)
- בן חרצית (*Tanacetum parthenium*) ?
- פיליפנדולה (*Filipendula ulmaria*) ?
- ערבה לבנה (*Salix alba*) ?



■ צמחים המגנים ומשקמים את הכבד, למשל:

- גדילן (*Silybum marianum*)
- שכיזנדרה (*Schisandra chinensis*)
- פטריית רישי (*Ganoderma lucidum*)
- לפה גדולה (*Arctium lappa*)

■ רצוי להימנע משילוב של צמחים רעילים לכבד (hepatotoxic).

דוגמא לכך יהיה הצמח ציפורני השטן (*Harpagophytum procumbens*), אשר במינון גבוה ולאורך זמן עלול לגרום נזק לכבד. סיבה נוספת לאי שילוב של ציפורני השטן עם תרופות NSAIDs היא היותו אסור לשימוש באנשים הסובלים מכיבים במערכת העיכול (סכנת הגברת דימום).

17

תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S) וכרוכום

■ לקבוצות מצומצמות של חולי קרוהן וחולי דלקת חלחולת כיבית (ulcerative proctitis) שטופלו בתרופות נוגדות דלקת קונבנציונאליות (5-asa, Fasalazine, Prednisone, Azathioprine או Budesonide), ניתן במקביל כורכומין במינון 1080-1650 מ"ג ליום, במשך 2-3 חודשים.

כולם חוו הטבה במצבם.

חלקם הפחיתו ממינוני התרופות נוגדות הדלקת וחלקם אף הפסיקו את השימוש בהן⁽¹¹⁾.

■ קבוצה נוספת, של 43 חולי קוליטיס שטופלו בתרופות Sulfasalazine או Mesalamine, חוותה הטבה משמעותית בנטילה פומית של 2 גרם כורכומין ביום למשך שישה חודשים. שיעור ההתקפים בקבוצה זו עמד על 4.65% לעומת 20.51% בקבוצת הביקורת, שנטלה תרופות קונבנציונאליות בלבד⁽¹²⁾.



18

תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S) וכרוכום - המשך

- מחקרים קליניים מבוקרים נוספים נערכו על נטילת כורכומין יחד עם פוספטדילכולין בקרב חולי דלקת מפרקים ניוונית (OA) שנטלו NSAID's או Acetaminophen במקביל במשך 8-3 חודשים. נצפו שיפורים משמעותיים בתסמיני המחלה ובתוצאות הבדיקות. המשלב הביא להפחתה משמעותית בצריכת התרופות (הפחתה של 63% בנטילת NSAID's בהשוואה ל-12% בקבוצת הביקורת) ולהפחתה בתופעות הלואי של התרופות^(13,14).
- מחקר נוסף שנערך בקרב 106 חולים מצא כי נטילת 240 מ"ג כורכומין ליום במשך 12-18 חודשים יחד עם פוספטדיל-כולין, לצד טיפול קונבנציונאלי בדלקת ענביה קדמית כרונית (chronic anterior uveitis), הביאה לירידה משמעותית במספר אירועי הדלקת, מ-275 בשנה שעברה (ללא כורכומין) ל-36 בלבד בשילוב הכורכומין⁽¹⁵⁾.
- במחקר אחר, 45 חולי דלקת מפרקים שגרונית (RA) נטלו 500 מ"ג כורכומין, 50 מ"ג מהתרופה Diclofenac, או משלב של השניים, למשך 8 שבועות; בקבוצה שנטלה משלב של כורכומין והתרופה נצפה השיפור הגדול ביותר, ואילו בקבוצה שנטלה את התרופה בלבד נצפו יותר תופעות לוואי תרופתיות⁽¹⁶⁾.

19

תגובות הדדיות חיוביות – הגברת השפעה תרופתית

- תרופה להשריית ביוץ (Clomiphene citrate)
במחקר על נשים בעלות תסמונת שחלה פוליציסטית, טיפול משולב של התרופה יחד עם תמצית מיטאקי הצליח להשרות ביוץ בקרב 87% מהמטופלות שלא חוו ביוץ באמצעות טיפול בודד (תרופה או תמצית מיטאקי).
- תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידאיליות (NSAID's)
ניתן לשלב ציפורני השטן יחד עם תרופות אלו. עקב השפעתו נוגדת הדלקת, נטילת ציפורני השטן במשלב עם תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידאיליות, עשויה להוביל להפחתה במינוני התרופות ולהפחתה בתופעות הלואי הנגרמות מהתרופות.
- בקרב 227 חולי דלקת מפרקים ניוונית (OA) שסבלו מכאבי ברכיים, ירכיים או גב, פחת השימוש בתרופות, כאשר ניטלו בשילוב עם תמצית מתוקננת של ציפורני השטן (6 כמוסות ביום של המוצר Doloteffin, המקבילות למינון של 60 מ"ג harpagoside ביום, שווה ערך לכ-6 גרם צמח ביום).

20

תגובות הדדיות שליליות

- הפחתת רמת התרופה בדם
- העלאת רמת תרופה בדם
- הגברת השפעה

21

תגובות הדדיות שליליות – הפחתת רמת תרופה בדם

- פרע מחורר (*Hypericum perforatum*)
- תרופות למניעת דחיית איברים מושתלים (*Cyclosporin, Tacrolimus*)
השילוב עלול להפחית את רמות התרופה בדם (40-47%), כפי שנצפה במחקרים קליניים ודיווחי מקרה רבים, עקב הגברת חילוף חומרים תרופתי (P-gp, CYP3A4). לעומת זאת, כאשר נעשה שימוש בתמציות דלות בהיפרפורין (כ-0.1%) לא נצפתה השפעה על הזמינות הביולוגית של Cyclosporin ולא נצפה שינוי ברמת התרופה בדם.
- באופן תיאורטי, ההמלצה) תקפה גם לתרופות מדכאות חיסון נוספות כגון Rapamycin, זאת למרות מחסור במחקרים קליניים פרטניים.
- תרופות להסדרת קצב לב: גליקוזידים קרדיאליים (*Digoxin*)
השילוב עלול להפחית את רמות התרופה בדם (18-27%), כתלות במינון הצמח וריכוז ההיפרפורין בתמצית, עקב הגברת חילוף חומרים תרופתי (P-gp).

22

תגובות הדידות שליליות – העלאת רמת תרופה בדם

- **Nifedipine (ממשפחת חוסמי תעלות סידן)**
שילוב גינקו דו אונתי עם תרופה זו עלול להגביר את ריכוזה בדם ואת תופעות הלוואי הנגרמות ממנה.
נטילת 180 מ"ג גינקו במשך 18 ימים העלתה את ריכוז התרופה Nifedipine בפלסמה ב-53%.
במחקר Crossover פתוח ורנדומלי שכלל 8 גברים צעירים בריאים, לא נצפה שינוי משמעותי בריכוז התרופה המקסימלי בפלסמה לאחר נטילת מנה בודדת של 240 מ"ג תמצית גינקו מתוקננת, אך ערכו הממוצע עלה בכ-30%.
שניים מהנבדקים חוו כאבי ראש עזים וארוכים יותר בנטילה משולבת של התמצית מאשר עם התרופה לבדה.
- הדופק הממוצע של הקבוצה בנטילה המשולבת היה מהיר יותר ב-2%-9% מאשר בנטילת התרופה לבדה.
- הסיכון להתערבות פרמקוקינטית מוערך כנמוך במינונים השווים או נמוכים מ-240 מ"ג תמצית גינקו מתוקננת ליום.

23

יישום קליני – שיקולים בתכנון שילוב צמחים ותרופות

- **סיכוי מול סיכון**
 - תרחישי קיצון
 - טווח תרפויטי
 - תרופות למושתלי איברים, תרופות לקצב לב, נוגדי קרישה
 - סותרי חומצה, סטטינים
- **איכות המידע**
- **בדיקת עדכניות**
- **שיקול דעת**

24

יישום קליני



■ שיתוף הרופא המטפל (שיחה או מכתב)

■ בדיקה עדכנית של תגובות אפשריות



אנציקלופדיה לטיפול טבעי

25

יישום קליני

■ הדרגה במינונים



■ מעקב וניטור



26

סיכום

- בדיקה פרטנית של צרכי המטופל והנטיות / איכויות שלו
- בדיקה עדכנית ופרטנית של תגובות הדדיות צמחים / תרופות
- תופעות לוואי תרופתיות – הפחתה ואי הגברה.
- חובת הזהירות, סיכון מול סיכוי

27

תודות

- גל ראן
- סיימון מילס וקרי בון
- ג'ונתן טרז'ר וחבר מרעיו
- ד"ר כספי וד"ר גולדשטיין
- ג'סיקה ברזילאי

תודה על ההקשבה

28

צמחים נוגדי קרישה (אסורים בשילוב עם תרופות)

- *Angelica Sinensis*
- *Curcuma Longa* (במינון מעל 15 גרם ליום)
- *Ginkgo Biloba*
- *Glycyrrhiza Glabra* (במינון מעל 5 גרם ליום)
- *Salvia Miltiorrhiza*

29

צמחים נוגדי קרישה (דורשים זהירות עם תרופות)

במקרה של שילוב צמחים אלו עם תרופות נוגדות קרישה יש לבצע מעקב אחר סימני דימום ו/או ניטור של מדדי קרישה

- *Acorus Calamus*
- *Aesculus Hippocastanum*
- *Allium Sativum*
- *Andrographis Paniculata*
- *Commiphora Mukul*
- *Filipendula Ulmaria*
- *Glycyrrhiza Glabra*
- *Harpagophytum Procumbens*
- *Hypericum Perforatum*
- *Peumus Boldus*
- *Salix Alba*
- *Serenoa Serrulata*
- *Zingiber Officinale* (במינון מעל 5 גרם ליום)

30

צמחים מעודדי קרישה (דורשים זהירות עם תרופות)

במקרה של שילוב צמחים אלו עם תרופות נוגדות קרישה יש לבצע מעקב וניטור של מדדי קרישה

- *Hydrastis Canadensis*
- *Panax Ginseng*
- *Panax Quinquifolium*

31

צמחים מעלי לחץ דם (אסורים עם תרופות)

- *Ephedra Sinica*
- *Glycyrrhiza Glabra* (במינון מעל 3 גרם ליום)
- *Capsicum minimum*
- *Zingiber officinalis* (במינון מעל 5 גרם ליום)
- *Rosmarinus officinalis*

32

צמחים מעלי לחץ דם (דורשים זהירות עם תרופות)

במקרה של שילוב צמחים אלו עם תרופות ליתר לחץ דם, יש לבצע מעקב וניטור של לחץ הדם על מנת להימנע מעלייה של לחץ הדם

- Bupleurium Spp.
- Eleutherococcus Senticosus
- Panax Ginseng
- Schisandra Chinensis
- Panax Quinquefolium

33

צמחים מורידים לחץ דם (דורשים זהירות עם תרופות)

במקרה של שילוב צמחים אלו עם תרופות ליתר לחץ דם, יש לבצע מעקב וניטור של לחץ הדם על מנת להימנע מירידה תלולה של לחץ הדם

- Cimicifuga Racemosa
- Coptis chinensis
- Crateagus spp.
- Hydrastis canadensis
- Leonurus cardiaca
- Olea europea
- Tilia europea
- Eucaliptus Spp. (Essential oil)

34

צמחים אסורים לשילוב עם תרופות לדיכוי חיסוני

- Andrographis Paniculata
- Astragalus Membranaceus
- Centella asiatica
- Echinacea Angustifolia / purpurea / pallida
- Ganoderma Lucidium (דורש זהירות)
- Hypericum Perforatum
- Panax Ginseng
- Panax Quinquifolia
- Eleutherococcus
- Withania somnifera
- Rhodiola rosea
- Phytolacca Americana

35

צמחים מורידים סוכר (דורשים זהירות עם תרופות)

במקרה של שילוב צמחים אלו עם תרופות להורדת רמת הסוכר בדם יש לבצע מעקב וניטור של רמת הסוכר בדם על מנת להימנע מירידה תלולה של רמת הסוכר והיפוגליקמיה

- Arctium Lappa
- Eleutherococcus Senticosus
- Gymnema Sylvestre
- Momordica charantia
- Olea europea
- Panax Ginseng
- Trigonella foenum graecum

36

צמחים המשפיעים על מערכת העצבים (זהירות עם תרופות)

- Ephedra Sinica
- Lobelia Inflata
- Valeriana Officinalis
- Humulus lupulus

37

צמחים אסורים לשימוש עם תרופות לקצב לב

- Glycyrrhiza Glabra (במינון מעל 3 גרם ליום)
- Hypericum Perforatum
- Asclepias tuberosa
- Eleutherococcus senticosus
- צמחים משלשלים המכילים אנטרוקינונים

38

צמחים הדורשים זהירות בשילוב עם תרופות לקצב לב

- Ammi Visnaga
- Crateagus Spp.
- Harpagophytum Procumbens
- Plantago Lanceolata
- Rhamnus Purshiana
- Rheum Officinalis
- Rumex Crispus
- Aloe Spp.