



לתת לכם כלים ליישום נכון בקליניקה

3

על מה נדבר היום

- מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות
- מידע - מקורות ואיכות
- פערי מידע ופרשנות
- יישום קליני

4

מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות

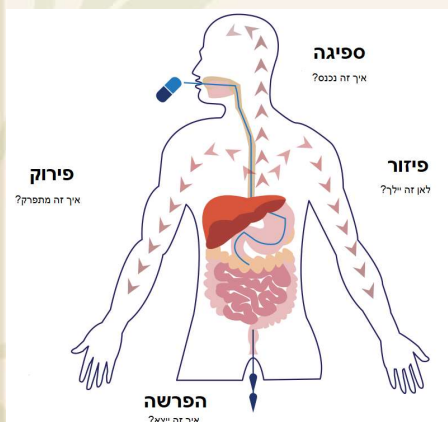
■ פרמקו-קינטיקה (איך הגוף משפיע על התרופה)

■ פרמקו-דינמיקה (איך התרופה משפיעה על הגוף)

5

מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות

■ פרמקו-קינטיקה (איך הגוף משפיע על התרופה)



● ספיגה (קיבה ומעי)

● פירוק (כבד - ציטוכרום CYP450)

● פיזור (כל הגוף - משאבות P-Gp)

● הפרשה (מעיים, כליות)

6

ספיגה

- נטילה בו זמנית עלולה לגרום חיבור בין רכיבים (1)
- צמחים המכילים סיבים מסיסים (אלוורה, נטופית, זרעי פסיליום וכד')
- השפעה על חומציות הקיבה (2)
- הגברת זרימת דם למעי (ג'ינג'ר) (3-4)
- השפעה על ספיגה במעי (אנזימי תובלה, P-gp)
- השפעה על זמן המעבר במעי (צמחים משלשלים) (5-6)

7

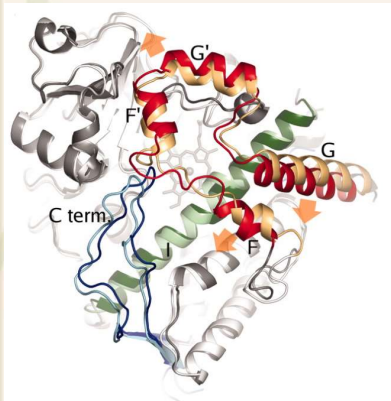
ספיגה

הפתרון: הפרדה (8)

שעתיים - שלוש

8

פירוק



■ המנגנון העיקרי: ציטוכרום CYP450
אנזימי פאזה ראשונה

■ עיכוב אנזימטי (יומיים שלושה)

- מיץ אשכוליות (3A4) (9)
- שום (2E1) (10)

■ הגברת פעילות אנזימטית (ימים עד שבועות)

- פרע מחורר (3A4) (11)
- כורכמין (2A6) -49% (12)
- גליצרהזין (3A4) -20% (13)

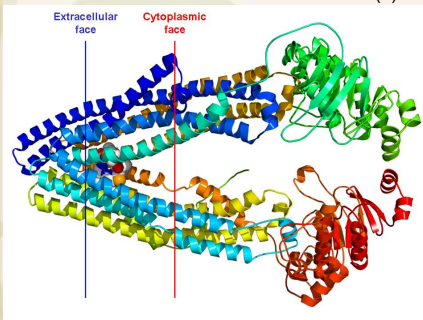
9

פיזור

■ חלבוני תובלה ונשאים

■ משאבת P-gp - עיכוב

- פיפרין, סלימרין, ג'ינסנוסויידים, קפסאיצין, רזברטרול (14-18)
- שכיזנדרה – הגברת חשיפה של Talinlolol (7)



- מיץ אשכוליות ותפוזים (19)
- מלון מר (20)
- Doxorubicin, Gemcitabine, Cisplatin

10

הפרשה

■ כבד

אנזימי פאזה שנייה - GST, NAT, ST, UGT
זרעי סרפד, שורש שינן, גדילן – הגברת GST (21-22)
ולריאנה, גינקו – עיכוב UGT (23-24)

■ נשאים (OCT, OAT)

■ כליות

- צמחים משתנים – הגברת פינוי
- ריבס – עודף חומצה אוקסלית עלול להחמיר אבנים ולפגוע בתפקוד הכליות (25)
- ריישי – הפחתת רעילות כלייתית של כימותרפיה (26)

11

פרמקו-קינטיקה בארבע שורות

■ מספר מצומצם של צמחים (פרע, שוש, גינקו, ג'ינג'ר, שום, ג'ינסנג) – G-force

■ גם בהם (למעט פרע), משמעות קלינית מוגבלת

- שום - מעכבי פרטאזות
- גינקו – עיכוב 3A4, העלאת ריכוז Nifedipine, Diltiazem, Pioglitazone (27-29)
- המרצת 3A2, 2B והפחתת ריכוז של Nicardipine, Phenobarbital (30-31)

■ לצד זהירות (G-force) ומניעה (הפרדה), פוטנציאל לאינטראקציות חיוניות (עיכוב P-gp בטיפול אונקולוגי)

■ רגע גוטה, הפוך? האם תרופות משנות חילוף חומרים צמחי?

12

ייחודיות ביולוגית

- Cidogrel – תרופה נוגדת קרישה. לחלק מהאוכלוסייה עמידות לתרופה זו.
- בקרב נבדקים בעלי עמידות לתרופה, שילובה עם 900 מ"ג ליום תמצית מתוקננת של פרע מחורר הביא לעליה של כ- 10-20% בעיכוב טסיות הדם (53).
- השפעת גינקו על Omeprazole היא תלוית גנוטיפ של CYP2c19 (54).

13

מנגנוני פעולה של תגובות הדדיות

- פרמקו-דינמיקה (איך התרופה משפיעה על הגוף)

- השפעה מצטברת

- השפעה מנוגדת



14

השפעה מצטברת

שלילית

■ תרופות וצמחים נוגדי קרישה (32)

■ תרופות וצמחים להורדת לחץ דם

■ תרופות וצמחים משתנים

חיובית

■ כורכום ונוגדי דלקת (33-36)

■ מיטאקי עם תרופה להשריית ביוץ (Clomiphene) (37)

15

השפעה מנוגדת

שלילית

■ צמחים מחזקי חיסון עם תרופות לדיכוי חיסוני (38)

■ צמחים ממריצים עם תרופות להורדת לחץ דם (39)

חיובית

■ שוש קירח עם נוגדי דלקת – הפחתת שיעור דימומים וכיבים (40)

■ גינקו, ריישי עם Doxorubicin – הפחתת רעילות לבבית וכבדית (41-42)

■ קוהוש שחור עם טמוקסיפן (43)

16

איכות המידע הקיים



17

איכות מקורות המידע

■ מחקרי הדמייה (In-silico)

- בחינה תיאורטית
- כיוון מחקרי
- דוג' – רכיבים במרווה סינית הנקשרים לאלבומין

■ מחקרי מעבדה (In-vitro)

- זולים ונפוצים
- מתאם נמוך לממצאים קליניים
- דוג' – פרע, גדילן

■ מחקרי בעלי חיים

- מנגנונים ביולוגיים שונים
- מינונים

18

איכות המידע הקיים

מחקרים בבני אדם

■ דיווחי מקרה

- אמינות
- הפרט אינו מעיד על הכלל
- דוג' – קדד, שעוונית

19

דיווחי מקרה

- 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 (52).

- אז מה זה בעצם אומר?

20

איכות המידע הקיים

מחקרים בבני אדם

■ דיווחי מקרה

- אמינות
- הפרט אינו מעיד על הכלל
- דוג' – קדד, שעונית

■ מחקרי עוקבה

- קשר מתאמי ולא סיבתי
- בסיס למחקרים התערבותיים

21

איכות המידע הקיים

מחקרים בבני אדם

■ מחקרים קליניים פתוחים (open label studies)

- חשש להטייה
- מידת ההשפעה

■ מחקרים קליניים מבוקרים (RCT)

- האיכותיים ביותר
- מספר הנבדקים
- אוכלוסיית הנבדקים

■ סקירות שיטתיות

- הסתמכות על מחקרים שונים

22

איכות המידע הקיים

משתנים אשר עשויים להביא לתוצאות שונות:

- **אופן הנטילה** - לדוגמא: מיץ ג'ינג'ר (*Zingiber officinale*) מפחית את הזמינות הביולוגית של התרופה Cyclosporine בנטילה פומית אך לא במתן תוך ורידי (44).
- **מינון** – אפשרות של השפעה מסוימת במינון נמוך והשפעה הפוכה במינון גבוה. לדוגמא: בתנאי מעבדה פרע מחורר (*Hypericum perforatum*) הדגים הגברה של פעילות האנזימים CYP2C19 ו-CYP2E1 במינון נמוך ועיכוב של פעילות האנזימים הללו במינון גבוה (45).
- **משך ההתערבות** - השפעה נבנית לאורך זמן של צמחים על חילוף חומרים תרופתי, התרגלות והפחתה של השפעה, דו כיוונית של השפעה כתלות במשך ההתערבות. כך למשל, מיצוי פרי השכיזנדרה (*Schisandra chinensis*) מעכב את פעילות אנזים הציטוכרום CYP3A בכבד ובמעיי כשהוא ניטל לטווח קצר, אך מזרז את פעילות האנזים כשהוא ניטל לטווח ארוך (46).

23

איכות המידע הקיים

- **הבדלים בהשפעת רכיבים בודדים לעומת הצמח השלם** - השפעת רכיבים צמחיים מבודדים על מנגנוני חילוף חומרים תרופתי אינם מייצגת נכונה את ההשפעה של הצמח השלם על אותם מנגנונים. לדוגמא, בתנאי מעבדה תמצית מתנולית של רוזמרין העלתה את ריכוז התרופות Vinblastine ו-Doxorubicin בתאי סרטן שד. לעומת זאת, הרכיבים המבודדים rosmarinic acid, carnolic acid, ו-carnosol לא הדגימו פעילות זו (47).
- **רכיבים שונים בצמח עשויים לבטל השפעות מבודדות של רכיבים אחרים**. לדוגמא, חומצה אצטיל-סאליצילית (אספירין), כאשר ניתנת מבודדת, כתרופה, עלולה לגרום לאורך זמן לכיבים ודימומים במערכת העיכול. לעומת זאת, שימוש בצמחי מרפא (ערבה לבנה, עוקצנית), המכילים את החומצה, אינו גורם לתופעת לוואי שלילית זו.

24

איכות המידע הקיים

■ **בחירת סובסטרטים** - הבדלים כתוצאה מבחירה ספציפית בתרופות המשמשות סובסטרט לאנזים מסוים. לדוגמא, צמחים מסוימים כמו גינקו או רכיבים צמחיים כמו ג'ינסנוסיידים משפיעים על האנזים CYP3A4 אולם השפעה זו משתנה כתלות בסובסטרט. שילוב תמצית הצמח גינקו עם הסובסטרט BFC (7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin) הוביל לעיכוב של 3% בעוד ששילוב גינקו עם הסובסטרט BzRes (resorufin benzyl ether) הביא לעיכוב של 43%. לגבי הג'ינסנוסיידים, כשאלו שולבו עם התרופה Carbamazepine נצפתה הפעלה משמעותית של האנזים, וכאשר שולבו עם התרופה Nifedipine נצפה דווקא עיכוב של האנזים (48-49).

■ **הבדלים בשמות ובסיווגים של צמחים**

25

איכות המידע הקיים

■ **הבדלים בתנאי גידול ועיבוד** - ריכוז החומרים הפעילים בצמח משתנה כתלות במקור הצמח, באופן גידולו (מקום הגידול, זמן הקטיף, תנאי האחסון) ובאופן עיבודו (50).

■ **הבדלים בסוגי הכנות/מיצויים** - ריכוז החומרים הפעילים משתנה גם כתלות בסוג ההכנה של הצמח. קיימים הבדלים בין מיצוי מימי לעומת מיצוי אתנולי או תמצית יבשה לעומת תמצית נוזלית. לדוגמא, מיצוי של מרווה סינית (Salvia miltiorrhiza) באתיל אצטט הדגים בעכברים השפעה מעכבת על אנזימי הציטוכרום CYP1A, CYP2C ו-CYP3A. עם זאת, לא הודגמה השפעה מעכבת של אנזימי הציטוכרום למיצוי המימי של הצמח (51).

■ **צמחים בודדים מול פורמולות**

■ **שונות בין הנבדקים**

26

פערי מידע – מקום לפרשנות

- אז מה קורה כשיש מידע חלקי או חסר?
- גישה שמרנית – first do not harm
- מידע חלקי באתרים רשמיים
- Fake News - הידרוליזט של מיצוי גינקו עם paclitaxel
- הערכת יתר - מחקרי מעבדה טובים לאזהרה מפני אינטראקציות אבל לא טובים מספיק לביסוס שימוש קליני
- הערכת חסר - מחקרים קליניים חיוביים אינם מיושמים בפרקטיקה הרפואית

27

פרשנות – הערכת יתר

- אינטראקציות צמחים עם כימותרפיה – למעלה מ-750 מאמרים ב-PubMed. רוב המידע מבוסס על מחקרי מעבדה, מיעוטם מדבר על שילוב חיובי.
- ומה בשטח?
 - סקירה שיטתית (55), 806 מטופלים, מתוכם 433 שילבו צמחים / תוספים.
 - 167 אינטראקציות אפשריות בקרב 60 מטופלים.
 - כמה בפועל?
 - מחקר תצפיתי (56), 149 מטופלים, 84 מטופלים (56.4%) שילבו צמחים / תוספים.
 - 122 תגובות הדדיות אפשריות בקרב 75 מטופלים.
 - כמה בפועל?

28

פרשנות – הערכת חסר

- **כורכום עם נוגדי דלקת** - הפחתת שיעור ההתקפים והפחתת תופעות הלוואי התרופתיות בקרב חולי קרוהן, קוליטיס ודלקת חלחולת כיבית, וכן בקרב חולי דלקת מפרקים שגרנית ודלקת מפרקים ניונית (33-36).
- **סטטינים עם מיצוי רימון** - מחקר קליני כפול סמיות מבוקר פלסבו מצא כי שילוב של כמוסות מיצוי רימון (*Punica granatum*) עם התרופה Simvastatin היה יעיל יותר במובהק בהפחתת יצור הכולסטרול ובהפחתת העקה החמצונית לעומת הטיפול התרופתי לבדו. ממצאים אלו נתמכים על ידי מחקרים קליניים נוספים, מחקרי בעלי חיים ומחקרי מעבדה (57-63).
- **מיני ג'ינסנג עם תרופות נגד סוכרת** - בסקירה שיטתית ובמספר מחקרים קליניים נמצא כי הצמחים הניטלים במינון של 3-5 גרם ליום יעילים בהורדת רמות הגלוקוז והאינסולין בצום ולאחר ארוחה ובשיפור מדדי תנגודת לאינסולין (HOMA-IR, HbA1c) באופן בטוח ונטול תופעות לוואי (64-67).

29

יישום קליני – שיקולים בתכנון שילוב צמחים ותרופות



שיקול דעת

סיכוי מול סיכון

תועלת גבוהה	תועלת נמוכה	
סיכון גבוה	זהירות	להימנע
סיכון נמוך	לשלב	לשקול

30

יישום קליני – שיקולים בתכנון שילוב צמחים ותרופות

- **תועלת גבוהה וסיכון גבוה** - שילוב פטריית קורדיספס (*Cordyceps sinensis*) עם תרופות מדכאות חיסון במושגתלי כליה למטרת תמיכה ואיזון מערכת החיסון של מטופלים הסובלים מזיהומים חוזרים. למרות הסיכון התיאורטי כי הטיפול הצמחי עלול לפגוע ביעילות הטיפול התרופתי ולגרום לדחיית השתל, סקירה שבחנה מספר מחקרים קליניים מצאה כי השילוב היה בעל פרופיל בטיחותי גבוה וכי השילוב מביא לתפקוד טוב יותר של האיבר המושגתל, שיעור נמוך יותר של דחיית שתל אקוטית, שיפור במדדי אנמיה, לויקופניה, תפקודי כבד והיארעות זיהומים (68). במקרה זה השילוב נראה ראוי אך יש לעשותו בזהירות, בשיתוף מידע עם כל גורמי הטיפול ובמעקב וניטור של המדדים הרלוונטיים.
- **תועלת גבוהה וסיכון נמוך** - שילוב כורכום (*Curcuma longa*) עם נוגדי דלקת. מספר מחקרים קליניים הדגימו הגברת השפעה אנטי דלקתית, תוצאות קליניות משופרות והפחתה בתופעות לוואי תרופתיות (33-36). במקרה זה, התועלת ללא ספק גבוהה ולא ידוע על סיכונים ולכן כדאי לשלב.

31

יישום קליני – שיקולים בתכנון שילוב צמחים ותרופות

- **תועלת נמוכה וסיכון גבוה** – שילוב ג'ינסנג קוריאני (*Panax ginseng*) או סיבירי (*Eleutherococcus senticosus*) עם התרופה דיגוקסין (הסדרת קצב לב) למטרת תמיכה במערכת הקרדיו-וסקולרית. למרות הפעילות המאתנת הכללית של הצמחים המוזכרים, כלל לא ברורה מידת יעילותם בטיפול בהפרעות קצב לב. מצד שני, שילוב שני הצמחים עם התרופה עלול לשבש את התוצאות המתקבלות בבדיקת רמת התרופה בדם ללא שינוי אמיתי ברמת התרופה בדם (69-70). בנוסף, לתרופה זו טווח תרופיטי צר וכל שינוי ברמת התרופה בדם עלול להוביל לכשל בטיפול או לרעילות. במקרה זה קיים סיכון גבוה (שינוי המינון ללא צורך) בשילוב עם תועלת מוטלת בספק ולכן יש להימנע משילוב זה.
- **תועלת נמוכה וסיכון נמוך** - שילוב ויתניה משכרת (*Withania somnifera*) יחד עם תירוקסין (תרופה לאיזון בלוטת התריס) למטרת תמיכה בבלוטה. לתרופה בפני עצמה השפעה מוכחת על בלוטת התריס, מה גם שלא קיימות ראיות קליניות כי השילוב מביא לתוצאות עדיפות. מצד שני, לצמח השפעה מאתנת אשר עשויה לשפר את ההרגשה הכללית ואיכות החיים של המטופל. לא ידוע על סיכון בשילוב ולכן "אין מה להפסיד".

32

כללים לשילוב בטוח של צמחי מרפא עם תרופות

- ביצוע **רישום מדויק** של כל התרופות הניטלות על ידי המטופל, מינון כל תרופה וזמן לקיחתה.
- בדיקה לגבי כל תרופה באשר ל**טווח התרפויטי** שלה ולתופעות לוואי אפשריות.
- בדיקה **במאגרי מידע עדכניים** אם קיימות תגובות הדדיות בין התרופות לבין צמחי המרפא אותם ברצוננו לרשום.
- **ניתוח** כל תגובה הדדית בהתאם לתועלת האפשרית ולסיכון שבשילוב.

33

כללים לשילוב בטוח של צמחי מרפא עם תרופות

- **שיתוף המטופל** במטרות ותכנית הטיפול ובכללי בטיחות אם נדרשים כאלו.
- **יידוע הרופא המטפל** בנוגע לטיפול הצמחי בשיחה או במכתב, וחתימה במידת האפשר לשיתוף פעולה עמו בתכנון המשך הטיפול. רצוי לכלול בתקשורת עם הרופא המטפל הפניה למחקרים רלוונטיים.
- במקרה הצורך, יש לנקוט **זהירות בשימוש**, להעלות את מינון צמחי המרפא בהדרגה ו/או לערוך מעקב וניטור של המדדים הרלוונטיים.
- כל העולם כולו גשר צר מאוד.

34

Withania somnifera Radix – ויתביה משכרת

חלק הצמח | איכויות | רביבים פעילים | פעילות רפואית | התוויות | מינונים | רגישות | תופעות לוואי | מינון יתר | אזהרות | התוויות נגד | רעילות | אינטראקציות | הריון | הנקה | מחקרים ומנגנונים

תגובות הדדיות עם תרופות / צמחי מרפא / תוספי תזונה

חילוף חומרים הרפתי | דיכוי חיסוני | דיגוקסין (Digoxin) | להרגעה והשראת שינה | בימוחורפיה | רדיורופיה | תת פצילות בלעות התריס | טיפול בשחפת | אנטי-פסיכוכיטי | רדופין | חיסון DPT | מורפיום | מעכבי MAO | תרופות אנטי כולינגיות (לטיפול בפרקינסון) | יטמין D | מיטאקי (Grifola frondosa) | אלורה | טבלה מסכמת

השפעה על חילוף חומרים תרופתי

במחקרים שנערכו בתנאי מעבדה, ויחניה לא הדגימה על השפעה על פעילות אנזימי הציטוכרום, CYP1A2, CYP2C9, CYP2A₆ ו-CYP2D6 בתאי כבד אנושיים (15, 24).

(Cyclophosphamide, Azathioprine, Prednisolone, Cyclosporin A) תרופות מדכאות חיסון

מוטב להימנע משילוב זה.

מידע קומדי (מחברד ובלי חיים) מצביע על אפשרות להפחית יעילות התרופות. במקומה שנערך קבוצה (קורלוק) ¹⁶ ניהלה פומת של 100 מ"ג מתנית שורש ויתניה הביאה לעליה ברמות CD4 וCD8+ בבלי חיים חסוינים באמצעות התרופה A. Cyclosporin A. מחברד על ידי חם עצם שבוברס (השושה) על התרופה, azathioprine, cyclophosphamide, (prednisolone), יחיו קרש ויתניה העלה בחברה אח ספית אחי הדם הכבים ($p < 0.05$) על השכברים שחוספולני בויתניה בהשוואה לקבוצת שלא טפלה. כן, נצפתה הגברה של פעילות חסוינים (תגובה) הוליסית כנגד אחי הדם אדומים אדומים ¹⁸.

אמנם לא קיימים מחקרים קליניים או דיווחי מקרה בנושא, אך בשל הסכנה האפשרית, מוטב כאמור להימנע משילוב זה.

דיגוקסין (Digoxin)

מוטב **לנקוט זהירות** בשילוב ויתניה עם תרופה זו.

במידה והשילוב נדרש, יש לבצע ניטור תכופ של רמות התרופה בדם ולשים לב שלא מופיעים תסמיני רעילות של התרופה (אף על פי שהתופעה אינה צפויה).

		Təhsil və Yüksək Məktəblər Nazirliyi	
Azərbaycan Respublikası Təhsil və Yüksək Məktəblər Nazirliyi tərəfindən təsdiqlənmiş 2024-2025 təhsil ilinə məktəblərdə tədris ediləcək fənlərin vəsaitlərinin siyahısı			
Approved list of textbooks to be taught in schools for the 2024-2025 school year by the Ministry of Education and Higher Education of the Republic of Azerbaijan			
Məktəblərdə tədris ediləcək fənlərin vəsaitlərinin siyahısı			
№№№	№№№	№№№	№№№
1	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
2	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
3	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
4	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
5	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
6	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
7	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
8	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
9	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
10	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
11	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
12	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
13	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
14	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
15	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
16	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
17	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
18	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
19	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
20	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
21	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
22	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
23	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
24	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
25	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
26	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
27	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
28	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
29	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
30	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
31	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
32	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
33	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
34	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
35	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
36	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
37	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
38	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
39	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
40	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
41	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
42	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
43	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
44	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
45	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
46	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
47	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
48	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
49	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
50	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
51	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
52	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
53	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
54	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
55	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
56	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
57	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
58	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
59	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
60	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
61	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
62	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
63	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
64	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
65	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
66	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
67	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
68	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
69	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
70	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
71	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
72	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
73	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
74	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
75	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
76	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
77	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
78	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
79	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
80	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
81	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
82	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
83	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
84	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
85	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
86	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
87	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
88	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
89	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
90	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
91	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
92	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
93	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
94	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
95	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
96	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
97	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
98	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
99	1000	10.000.000.000	10.000.000.000
100	1000	10.000.000.000	10.000.000.000

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
כללי	חילוף חומרים תרופתי		ללא	אין מניעה לשילוב	במחקרים שנערכו בתנאי מעבדה (15,242) ויתניה לא הדגימה כל השפעה על פעילות אנדמי הכבד.
מושתלי איברים	מדכאי חיסון	Cyclophosphamide, Azathioprine, Prednisolone, Cyclosporine A	הפחתת יעילות תרופתית	מוטב להימנע משילוב	מידע מקדמי (מעבדה ובעלי חיים) (16,28).
הפרעות קצב ואי ספיקת לב	גליקוזידים קרדיאליים	Digoxin	הטיית בדיקות מעבדה	יש לנקוט זהירות. דרוש ניטור ומעקב	במחקרים שנערכו בקרב עכברים ובתנאי מעבדה, נמצא שנטיית ויתניה גורמת לתוצאה חיובית כוזבת של ריכוז דיגוקסין גבוה בדם (17).
הפרעות חרדה והפרעות שינה	בנזודיאזפינים, ברביטראטים	Triazolam, Diazepam, Clonazepam, Pentobarbital	הגברת השפעה תרופתית	יש לנקוט זהירות	מידע מקדמי (מעבדה ובעלי חיים) מצביע על הגברת ההשפעה המרגיעה/מרדמה של התרופות על ידי הגברת קשירת בנזודיאזפינים לקולטני GABA-A.

37

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
דיכאון	מעכבי MAO		הפחתת יעילות תרופתית	ניתן לשלב אך יש לנקוט זהירות	במחקר בודד (37) שנערך בקרב חולדות, נטילת גליקוניטמלידים שבודדו מויתניה מנעה את עיכוב פעילות האנזים MAO.
פרקינסון	תרופות אנטי כולינרגיות		הפחתת יעילות תרופתית	ניתן לשלב אך יש לנקוט זהירות	בקרב עכברים ובמעבדה (110,111,112) רכיבים של הצמח (אך לא הצמח השלם) הודגמו כמגבירי זמינות אצטיל-כולין במערכת העצבים.
תת פעילות בלוטת התריס	אנלוגים סינתטיים של תירוקסין (T4)	Levothyroxine - Eltroxin, Euthyrox	סינרגיה עם פעילות תרופתית	ניתן לשלב, מומלץ לנטר רמת הורמונים	שני מחקרים קליניים (208,240) ודיווח מקרה יחיד (5) מלמדים כי ייתכן שליתניה השפעה ממריצה על ייצור והפרשה של הורמוני בלוטת התריס. במחקרי בעלי חיים (209) נצפתה הגברת הפרשה של הורמון התריס T4.

38

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
פסיכזה, סכיזופרניה	אנטי פסיכוטיות טיפוסיות	Haloperidol	הפחתת תופעות לוואי	ניתן לשלב	במחקר קליני ⁽³¹⁾ אקראי כפול סמיות ומבוקר פלסבו, נטילת ויתניה סייעה לאזן את ערכי הטריגליצרידים והסוכר בצום המוגבהים בעקבות נטילת התרופות. במחקר שנערך בקרב עכברים ⁽³²⁾ , מתן ויתניה הפחית קיפאון שרירים (catalepsy) כתוצאה מנטילת התרופה Haloperidol.
פסיכזה, סכיזופרניה	אנטי פסיכוטיות לא טיפוסיות	Olanzapine, Clozapine	הגברת יעילות	ניתן לשלב	במחקר קליני אקראי כפול סמיות ומבוקר פלסבו ⁽²⁵⁾ נטילת תמצית תקינה של ויתניה (Sensoril) המתקנת להכיל 12% withanolides ו-1% withaferin A במינון 500 מ"ג ליום במשך שבוע 11 שבועות בשילוב עם התרופות הפחיתה את התסמינים השליליים והכלליים של המחלה, הפחיתה את רמות הדחק של הנבדקים ועצמה את הצורך בהעלאת מינון הטיפול התרופתי או בהוספת תרופות נוספות.

39

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
פסיכזה, סכיזופרניה, יתר לחץ דם	אנטי פסיכוטיות לא טיפוסיות, אלקלואידים אינדולים	Reserpine	הפחתת תופעות לוואי	ניתן לשלב	במחקר שנערך בקרב חולדות ⁽³³⁾ , נמצא שנטילה פומית ממושכת (4 שבועות) של ויתניה מפחיתה באופן תלוי מינון מתופעות הלוואי של התרופה – כיווץ שרירי הפנים (orofacial dyskinesia) והפרעות זיכרון.
דיפתריה, שעלת, טטנוס	DPT (חיסון משולש)		הגברת יעילות	ניתן לשלב	במחקר שנערך בקרב עכברים ⁽³⁴⁾ , נמצא שנטילת ויתניה במשך 15 יום לאחר קבלת החיסון, הגבירה את רמות הנוגדנים כנגד חיידקי שעלת והפחיתה את שיעור החולי והתמותה.
כאב	אופיאטים	Morphine	חיובית	ניתן לשלב	במחקר שנערך בקרב עכברים ⁽³⁵⁾ , נטילת ויתניה הפחיתה מעמידות למורפיום (דרישה למינון גבוה יותר) ועצרה את התלות בתרופה. המחקר מציע שימוש אפשרי בשימוש ויתניה כסיוע לגמילה מאופיאטים.

40

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
סרטן	תרופות כימותרפיות	CEF, TAC, Cyclophosphamide, Paclitaxel	הגברת יעילות תרופתית, הפחתת תופעות לוואי	רצוי לשלב	במחקר קליני ⁽²⁴⁾ בקרב חולות סרטן שד נצפה שיפור מברק בתחושת העייפות, באיכות החיים ובשיעורי השרידות לאחר 24 חודשים. במחקר עכברים ⁽²⁵⁾ נצפתה ירידה בתופעות רעילות (29,50) ומנעו דיכוי של מוח העצם וניטרופניה.
סרטן	רדיותרפיה		הגברת יעילות הטיפול, הגנה על איברים	רצוי לשלב	במספר דיווחי מקרה ^(188,189) נצפה שיפור במצב החולים עד לנסיגה מוחלטת של הגידול הסרטני. במחקר שנערך בקרב עכברים ⁽³⁵⁾ נצפתה הגנה לאיברים מפני מזיקי טיפולי קרינה.
שחפת		Rifampicin, Pyrazinamide, Isoniazid Ethambutol,	הגברת יעילות הטיפול, הגנה על איברים	רצוי לשלב	בשלושה מחקרים קליניים מבוקרים ואקראיים ^(30,251) שנערכו בקרב חולים חדשים בשחפת המקבלים טיפול קונבנציונאלי, נמצא שמתן ויתניה ייעל את פעילות התרופות. קיצר את משך המחלה, שיפר את תסמיניה ואת איכות חיי הנבדקים, העלה את ספירות הדם וסייע להכחדת החיידקים בכיח, וכן מנע רעילות כבדית של התרופות.

41

אינדיקציות	קבוצות פרמקולוגיות	דוגמאות לתרופות	אינטראקציה אפשרית	המלצה	הערות
אוסטיאופורוזיס / אוסטיאופניה	ויטמין D		הגברת יעילות	רצוי לשלב	במחקר שנערך על תרנגולים ⁽²¹³⁾ השילוב הגביר במובהק את קליטת הסיידן וזרחון בעצמות והגביר את צפיפות העצמות ואת חוזקן בקרב תרנגולים שניזנו מדיאטה דלת סידן.
דחק וחולשה חיסונית	מיטאקי (Grifola frondosa)		סינרגיה עם פעילות הפטריה	רצוי לשלב	תוסף (WB365) המשלב את מיצויי הצמחים שניתן לעכברים במשך שבועיים ⁽²⁴⁵⁾ , הדגים פעילות סינרגיסטית בהפחתת דחק (הפחתת קורטיקוסטרון) ובשיפור ההגנה החיסונית (הגברת פעילות פגוציטית ומניעת הפחתה בציטוקינים IL-6, IL-12, INFγ).
סוכרת	אלווה (Aloe spp)		סינרגיה עם פעילות הצמח	רצוי לשלב	שילוב הצמחים שניתן לחולדות שהושרתה בהן סוכרת ⁽²⁴⁶⁾ , הפחית את רמות הגלוקוז בדמם, הפחית את העקה החמוצנית בקורטקס ובהיפוקמפוס של החולדות ושיפר את תפקודן הקוגניטיבי.

42

תודה על ההקשבה, אני הייתי



האנציקלופדיה לרפואה טבעית

גיל פינצ'וק

054-4648228

pinchuk@gmail.com

43

מקורות

1. Rehman SU, Choi MS, Choe K, Yoo HH. Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. Arch Pharm Res. 2015 Jul;38(7):1281-98.
2. Dong LF, Wu Y. (1989). Adjustment of the pH of decoction simplex of Chinese traditional drug. Chin Pharm J 24:404-406.
3. Okonta JM, Ubah M, Obonga WO. Herb-drug interaction: a case study of effect of ginger on the pharmacokinetic of metronidazole in rabbit. Indian J Pharm Sci. 2008 Mar-Apr;70(2):230-2.
4. Brinker F. Herb Contraindications and Drug Interactions. 4th ed. Sandy (OR): Eclectic Medical Publications; 2010.
5. Fasino PS, Bouic PJ, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. Front Pharmacol. 2012 Apr 30;3:69.
6. Colalillo C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. Pharmacol Res. 2010 Sep; 62(3):207-27.
7. Fan L, Mao X-Q, Tao G-Y, et al. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. Xenobiot., 39(3):249-254, 2009.
8. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. Oman Med J. 2011 Mar;26(2):77-83.
9. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? CMAJ. 2013 Mar 5; 185(4): 309-316.
10. Tanaka E, Terada M, Misawa S. Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. J Clin Pharm Ther 2000;25:165-175.
11. Francesca Borrelli, Angelo A. Izzo. Herb-Drug Interactions with St John's Wort (Hypericum perforatum): an Update on Clinical Observations. AAPS J. 2009 Dec; 11(4): 710. Published online 2009 Oct 27.
12. Chen Y, Liu WH, Chen BL, et al. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. Ann Pharmacother. Jun 2010;44(6):1038-1045.
13. Tu JH, He YJ, Chen Y, Fan L, Zhang W, Tan ZR, Huang YF, Guo D, Hu DL, Wang D, Hong-Hao Zhou. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Aug;66(8):805-810.
14. Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:645-650.
15. Kim S-W, Kwon HY, Chi D-W, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg(3). Biochem Pharmacol 2003;65:75-82.
16. Choi C-H, Kang G, Min Y-D. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by protopanaxatriol ginsenosides from Korean red ginseng. Planta Med 2003;69:235-240.
17. Zhang S, Morris ME. Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. J Pharmacol Exp Ther 2003;304:1258-1267.
18. Effects of dietary chemopreventive phytochemicals on P-glycoprotein function. . Nabekura T, Kamiyama S, Kitagawa S. . Biochem Biophys Res Commun 2005;327:866-870.
19. Honda Y, Ushigome F, Koyabu N, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. Br J Pharmacol 2004;143:856-864.
20. Limtrakul P, Khanitarn O, Pintha K. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of cancer multidrug resistance by Momordica charantia extract. Cancer Chemother Pharmacol. 2004 Dec;54(6):525-30.
21. Ozkarsli M, Sevim H, Sen A. In vivo effects of Urtica urens (dwarf nettle) on the expression of CYP1A in control and 3-methylcholanthrene-exposed rats. Xenobiotica. 2008 Jan;38(1):48-61.
22. Maliakal PP, Wanwimolrum S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. J. Pharm. Pharmacol., 53:1323-1329, 2001.

44

23. Alkharfy KM, Frye RF. Effect of valerian, valerian/hops extracts, and valeric acid on glucuronidation in vitro. *Xenobiotica*. 2007 Feb; 37(2):113-23.
24. Mohamed M. E., Frye R. F. Inhibition of intestinal and hepatic glucuronidation of mycophenolic acid by Ginkgo biloba extract and flavonoids. *Drug Metab. Dispos.* 2010. 38, 270–275.
25. Bini G., Meyers A. Recurrent renal stone disease – advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet*. 2001. 358, 651–656.
26. Sheena M, Ajith A, Janardhanan K. Prevention of nephrotoxicity induced by the anticancer drug Cisplatin, using Ganoderma lucidum, a medicinal mushroom occurring in South India. *Curr Sci*. 2003;85:478–82.
27. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol. Pharm. Bull.*, 27(12):2006-2009, 2004.
28. Ohnishi N, Kusuhabara M, Yoshioka M, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf 22 extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull* (2003);26:1315–1320.
29. Wang W, Javors M, Blodgett J, et al. Effect of Ginkgo Supplement on the Pharmacokinetics of Pioglitazone in Healthy Subjects. *Diabetes*. 2007;56(Suppl 1):A560.
30. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sci* (2002). 70:2783–2792.
31. Kubota Y, Kobayashi K, Tanaka N, et al. Pretreatment with Ginkgo biloba extract weakens the hypnosis action of phenobarbital and its plasma concentration in rats. *J Pharm Pharmacol* (2004);56:401–405.
32. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):127-32. Review.
33. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(12):1502-1506, 2006.
34. Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, Ching JY, Cheong PK, Avidan B, Gamus D, Kaimakiotis I, Eliakim R, Ng SC, Ben-Horin S. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb 24. [Epub ahead of print].
35. Holt PR, Katz S, Kirschhoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.*, 50(11):2191-2193, 2005.
36. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother. Res.*, 26:1719-1725, 2012.
37. Chen J-T, Tomimaga K, Sato Y, et al. Maitake mushroom (*Grifola frondosa*) extract induces ovulation in patients with polycystic ovary syndrome: a possible monotherapy and a combination therapy after failure with first-line clomiphene citrate. *J. Altern. Compl. Med.*, 16(12):1-5, 2010.
38. Spiteri-Staines, S. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, 17, 2011.
39. Williamson EM. Drug interactions between herbal medicines and prescription medicines. *Drug Safety*.2003;26(15):1075-1092.
40. Rees WDW, Rhodes J, Wright JE, et al. Effect of deglycyrrhizinated licorice on gastric mucosal damage by aspirin. *Scand. J. Gastroent.*, 14:605-607, 1979.
41. Yi SY, Nan KJ, Chen SJ. Effect of extract of Ginkgo biloba on doxorubicin-associated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2008 Jan;28(1):68-70.
42. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 5;4:CD007731.
43. Jacobson JS, Grann VR, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2739-45.
44. Chiang HM, Chao PD, Hsui SL, et al. Ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine in rats. *Am J Chin Med* (2006);34:845–855.

45

45. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 Jul;105(1):58-63.
46. Lai L, Hao H, Wang Q, et al. Effects of short-term and long-term pretreatment of Schisandra lignans on regulating hepatic and intestinal CYP3A in rats. *Drug Metab Dispos* (2009). 37:2399–2407.
47. Plouzek CA, Cicilino HP, Clarke R, et al. Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract. *Eur. J. Canc.*, 35(10):1541-1545, 1999.
48. Yale SH, Gilrich I. Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, Echinacea purpurea, and Serenoa repens on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med*. 2005 Jun;11(3):433-9. s.n., *J Altern Complement Med* 11:433–439.
49. Hao M, Zhao Y, Chen P, et al. Structure–activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes. *PLoS One* (2008). 3:e2997.
50. Chang WT, Thissen U, Ehler KA, et al. Effects of growth conditions and processing on Rehmannia glutinosa using fingerprint strategy. *Planta Med* (2006b) 72:458–467.
51. Induction of cytochrome P450-dependent monooxygenase by extracts of the medicinal herb Salvia miltiorrhiza. . Kuo YH, Lin YL, Don MJ, et al. (2006). *J Pharm Pharmacol* 58:521–527.
52. Orr A, Parker R. Red clover causing symptoms suggestive of methotrexate toxicity in a patient on high-dose methotrexate. *Menopause International* 2013 Sep; Vol. 19 (3), pp. 133-4.
53. Lau WC, Gurbel PA, Carville DG, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9, Suppl 1):343A–344A.
54. Yin OQP, Tomlinson B, Wayne MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*. 2004;14:841–850.
55. Alsaad SM, Williamson EM, Howard RL. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions: a systematic review. *Phytother Res*. 2014 Dec;28(12):1749-55.
56. Ramos-Esquível A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract*. 2017 Jun 19;JOP2017020859.
57. Hamoud S, Hayek T, Volkova N, Attias J, Moscovitz D, Rosenblatt M, Aviram M. Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogenicity of serum and of human monocyte-derived macrophages (HMDM) in simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: a double-blinded, placebo-controlled, randomized, prospective pilot study. *Atherosclerosis*. 2014 Jan;232(1):204-10.
58. Aviram M, Rosenblatt M, Gattini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*. 2004;23:423–33.
59. Mirman P, Fazek MR, Asghari G, Shafiee A, Azzi F. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2010;104:402–6.
60. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblatt M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*. 2000 May; 71(5):1062-76.
61. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Galeni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006 May; 76(3):147-51.
62. Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, Dornfeld L, Vaya J, Aviram M. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr*. 2001 Aug; 131(8):2082-9.
63. De Nigris F, Williams-Ignarro S, Sica V, Lerman LO, D'Armiento FP, Byrns RE, Casamassimi A, Carpentiero D, Schiano C, Sumi D, Fiorito C, Ignarro LJ, Napoli C. Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2007 Jan 15; 73(2):414-23.

46

64. Gui QF, Xu ZR, Xu KY, Yang YM. The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2584.
65. Vuksan V, Sung M-K, Sevenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, (in press July, 2006).
66. Ma SW, Benzle IF, Chu TT, Fok BS, Tomlinson B, Critchley LA. Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):1125-1127.
67. Okuda H, Yoshida R. Proceedings of the Third International Ginseng Symposium. Seoul, Korea: Korea Ginseng Research Institute; 1980. pp. 53-57.
68. Hong T, Zhang M, Fan J. *Cordyceps sinensis* (a traditional Chinese medicine) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 12;10:CD009698.
69. Dasgupta A, Wu S, Actor J et al. Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays: significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs. *Am J Clin Pathol* 2003;119:298-303.
70. Dasgupta A, Reyes MA. Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with Fab fragments of antidigoxin antibody (Digbind). *Am. J. Clin. Pathol.* 124:229-236, 2005.