



שילוב צמחי מרפא ותרופות במחלות אוטו-אימוניות

גילי פינצ'וק R.Na , M.I.H.A

תגובות הדדיות – מורכבות ויישום קליני

- תגובות הדדיות - מנגנונים
- מידע חלקי / מחסור במידע מהימן
- חידושים ועדכונים
- ייחודיות (אינדיבידואליות) ביולוגית
- מקרה קליני לדוגמא
- פירוט שילובים לפי סוגי תרופות

תגובות הדדיות - מנגנונים

1. השפעה מצטברת של תרופה וצמח

לדוגמא: תרופות להורדת סוכר יחד עם צמחי מרפא להורדת סוכר.

2. השפעה מנוגדת של תרופה וצמח

לדוגמא: תרופות להורדת לחץ דם יחד עם צמחי מרפא אשר עלולים להעלות את לחץ הדם.

3. השפעה על חילוף חומרים תרופתי

הדוגמא הידועה ביותר היא של פרע מחורר (*Hypericum perforatum*), אשר מגביר את תהליכי הסינון בכבד (ציטוכרום P-450), כלומר מגביר את קצב פינוי התרופות דרך הכבד, ועלול לגרום לירידה ברמת התרופות בדם. דוגמא נוספת היא מיץ אשכוליות הפועל בדרך הפוכה.

3

מידע חלקי – סקירת ספרות

■ סקירה מקיפה אחרונה שנעשתה – 2005⁽¹⁾.

Interactions between herbal remedies and antirheumatic drugs

Wendy Holden[†] & Joseph Joseph

[†] Swindon and Marlborough NHS Trust, The Great Western Hospital, Department of Rheumatology, Marlborough Road, Swindon, SN3 6BB, UK

■ בעיות של חוסר דיווח ושל קושי בזיהוי

■ החשש העיקרי הוא הגברה של דימומים (מעכבי COX-1), רעילות לכבד ולכליות והשפעה על חילוף חומרים תרופתי

4

מידע חלקי – קיפודנית (*Echinacea spp.*)

- לאורך שנים, ההנחה הרווחת היתה כי מוטב להימנע משימוש בקיפודנית במצבים אוטו-אימוניים.
- הנחה זו התבססה בעיקר על מסקנותיה של ועדת הצמחים הגרמנית (Commission E), אשר המליצה עקרונית ותיאורטית להימנע משימוש בקיפודנית במצבים מתמשכים כמו שחפת, לוקמיה, הפרעות קולגן (collagenosis), טרשת נפוצה, איידס, נשאות HIV ומחלות אוטו-אימוניות אחרות⁽²⁾.
- לא קיימים מחקרים קליניים המתעדים באופן אמין תופעות לוואי הנובעות משימוש בקיפודנית במצבים אלו.
- מקורות מוסמכים אחרים (BHP, Treasure, Mills & Bone, Yance) אינם תומכים בהגבלה זו, חלקם אף מציעים שימוש ארוך טווח בקיפודנית למניעת הידבקות בזיהומים.
- קיים מספר קטן של דיווחים על החמרה במחלות אוטו-אימוניות שונות, המקושרים לנטילה של תוספי קיפודנית שונים (מפורטים בהמשך). ברוב המקרים, נטילת התוסף החלה בעקבות התפרצות אקוטית של מחלה אחרת, עובדה אשר עלולה בפני עצמה לגרום להחמרה של מצב אוטו-אימוני.
- התיאוריה העומדת מאחורי ההמלצה להימנע משימוש בקיפודנית במצבים אוטו-אימוניים מניחה שכל הגברה של פעילות חיסונית עלולה להחמיר מצבים אלו. יחד עם זאת, מצטברות ראיות לפיהן תגובה לא הולמת למיקרואורגניזמים מזהמים עלולה להוות גורם בפתוגנזה של מחלות אוטו-אימוניות.

5

קיפודנית – תיאורי מקרים

תיאורי המקרים:

- אדם בעל היסטוריה רבת שנים של אסתמה וקדחת השחת פיתח היפראאזינופיליה (hypereosinophilia) ורמות IgE מוגברות המקושרות עם כאבי בטן עוויתיים, בחילה ושלוש מזדמנים במשך שלוש שנים. התסמינים החלו ונגמרו עם נטילת תוסף קיפודנית שלא אופיין. טיפול בפרדניזון צמצם את התגובה, לאחר שהפסיק ליטול את הקיפודנית שנחשדה כגורם לתגובה האלרגית⁽³⁾.
- אישה בת 51 פיתחה לויקופניה נטולת-תסמינים בעקבות נטילת 1350 מ"ג קיפודנית ביום (לצד ויטמיני C, E, B, סידן וגינקו בילובה) במשך חודשיים. הספירה הלבנה שלה חזרה לנורמה שבעה חודשים לאחר הפסקת נטילת התוסף⁽⁴⁾.
- גבר בן 32 סבל מ-Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) חמורה לאחר נטילה פומית של תמצית E. Pallida במשך שבוע. לאחר חודש של טיפול תרופתי מהפסקת נטילת הצמח, המטופל החלים לחלוטין⁽⁵⁾.
- אדם שסבל מארבעה התקפים של erythema nodosum (פריחה דלקתית תת-עורית) השתמש בתכשיר קיפודנית בכל אחת מהפעמים, לטיפול בתסמינים דמויי-שפעת שהופיעו לפני התפרצות המחלה⁽⁶⁾.

6

קיפודנית – תיאורי מקרים

- גבר אשר סבל מפמפיגוס וולגריס (Pemphigus vulgaris) שהיה בשליטה למשך 3 שנים תחת התרופות Prednisone, Azathioprine ו/או Dapsone, סבל מהחמרה חריפה בתוך שבוע מתחילת נטילה יומית של תוסף קיפודנית לטיפול בזיהום במערכת הנשימה העליונה. לאחר שהפסיק ליטול קיפודנית, הושגה שליטה חוזרת חלקית בלבד בשילוב שלוש התרופות⁽⁷⁾.
- גבר בן 45 פיתח דלקת כבד אוטואימונית חריפה עם עימרון מרה ורמות IgG חיוביות, לאחר נטילת 1.5 גרם ליום של טבליות שורש קיפודנית לא מאופיינות במשך חודש. לאחר שהפסיק ליטול את התוסף, רמות אנזימי הכבד ואנזימים כולסטטים פחתו באופן טבעי, וכל בדיקות המעבדה שבו להיות תקינות כעבור חודש, למעט נוגדנים לשריר חלק⁽⁸⁾.
- מקרה בודד של התפרצות תסמונת סיוגרן (Sjögren's syndrome) מקושר לשבועיים של שימוש קודם בקיפודנית וצמחים נוספים⁽⁹⁾.

7

תגובות הדדיות – 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 היחיד שהוסיפה, ולאחר מכן החלימה לחלוטין וקיבלה את זריקת המתוטרקסאט הבאה, ללא תופעות לוואי⁽¹⁰⁾.
- אז מה זה אומר?

8

תגובות הדדיות – מורכבות, ייחודיות ויישום קליני

ג'ינסנג קוריאני וסטרואידים



- על פניו אין תגובות ביניים ידועות בין הצמח לסטרואידים, אבל...
- ג'ינסנג מכיל סאפונינים טריטרפנואידיים. סאפונינים אלו דומים במבנה שלהם להורמונים האנושיים דוגמת קורטיזון וקורטיזול ומעובדים באותם מסלולים מטבוליים בגוף.
- אחד ממנגנוני הפעולה המשוערים של הצמח הוא התערבות שלו בייצור של גלוקוקורטיקואידים בגוף. נטילה של פרדניזון (במינונים גבוהים או לטווח ארוך) מדכאת ייצור של גלוקוקורטיקואידים.
- השפעות מנוגדות על הגוף: בעוד שהסטרואידים מעלים את רמת הסוכר בדם, הרי שהג'ינסנג מוריד אותה, ובעוד שסטרואידים מדכאים חיסון, ג'ינסנג דווקא יכול להעלות ספירה לבנה.
- השפעות דומות – גם הג'ינסנג וגם הסטרואידים עלולים לגרום לעליה בלחץ הדם.
- ומכיון אחר לגמרי, מבחינה אנרגטית, הג'ינסנג הוא מחמם וממריץ, ומסורתית הוא אסור לנטילה במצבים של עודף חום. להבנתו, גם התרופה היא בדיוק זה: מחממת וממריצה.

9

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*)



10

תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S)

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

- לבונה (*Boswellia serrata*)
- רהמניה סיניית (*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).

11

תרופות נוגדות דלקת (NSAID'S) וכרוכום

■ לכרוכום פעילות נוגדת דלקת אשר עשויה להגביר את ההשפעה התרופתית.

■ מחקרים קליניים:

■ 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⁾.



12

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 3-8 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⁾.

13

סטרואידים

- הבעיות האפשריות:
 - הגברת דימומים
 - רמת סוכר גבוהה
 - יתר לחץ דם
 - שיבושים במאזן מינרלים
 - רעילות לכבד
 - אדפטוגנים?
- מה כדאי לשלב?
 - צמחים נוגדי דלקת
 - צמחים מאזני רמות סוכר ולח"ד
 - מגיני כבד וכליות



14

סטרואידים

- מה לא כדאי לשלב?
- שוש קירח (*Glycyrrhiza glabra*) - מכיל ספונינים טריטרפנואידיים ואסור בשימוש מקביל עם מספר תרופות, ביניהן סטרואידים. שוש מעכב את האנזים אשר ממיר קורטיזול לקורטיזון (מתון יותר בהשפעתו) ולכן מגביר את פעילות הסטרואידים. שוש כן יכול לשמש כעזרה ותמיכה בעת גמילה מסטרואידים, ע"י העלאת מינונו במקביל להורדת המינון התרופתי.
- צמחים אשר עלולים להיות רעילים לכבד.
- צמחים משלשים (עקב חשש מוגבר לשיבוש במאזן האלקטרוליטי בגוף, הנגרם מאיבוד אשלגן).
- צמחים משתנים.

15

סטרואידים

- אדפטוגנים? תיאורטית, צמחים אשר מכילים ספונינים טריטרפנואידיים כדוגמת ויתניה (*Withania* spp.), צלע השור (*Bupleurum spp.*), ספיליה (*Centella asiatica*) ופטריית ריישי (*Ganoderma lucidium*).
- חומרים אלו דומים במבנה שלהם להורמונים האנושיים ולכן גם לסטרואידים, ועלולים להגביר את פעילות התרופה הסטרואידית.
- מצד שני, צמחים אלו עלולים לפעול במנוגד לתרופה ולחזק את מערכת החיסון. פעילות הדדית זו הינה תיאורטית ולצערנו הנושא טרם נחקר מספיק.

16

תרופות לדיכוי חיסוני

- הבעיות האפשריות:
 - התערבות בפעילות על מערכת החיסון
 - הגברת רעילות לכבד ולכליות.
- צמחי מרפא הממריצים את מערכת החיסון – אפשר?
ניתן להשתמש לתקופות קצרות (מספר ימים) בצמחים ממריצי חיסון, כדי להתגבר על מחלות אקוטיות כדוגמת שפעת.
- ומחזקי חיסון (אדפטוגנים)?
- ומה עם מאזני חיסון?
שני הצמחים הנחשבים כ'מאזנים' של מערכת החיסון, ותיאורטית ניתן להשתמש בהם במחלות אוטואימוניות ובמשלב עם תרופות, הם:
 - קדד (*Astragalus membranaceus*)
 - פטריית ריישי (*Ganoderma lucidium*)
- אפשרות זו היא תיאורטית בלבד, וטרם נבדקה במחקרים.

17

תרופות לדיכוי חיסוני

- מה כן כדאי לשלב?
- צמחים נוגדי דלקת.
- צמחים לתופעות לוואי תרופתיות.
- צמחים להגנה על איברים פנימיים:
 - גדילן (*Silybum marianum*)
 - שכיזנדרה (*Schisandra chinensis*)
 - לפה גדולה (*Arctium lappa*)
 - זרעי סרפד (*semen Urtica dioica*)
 - קורדיספס (*Cordyceps sinensis*)

18

תרופות ביולוגיות

- חוסר מידע
- מנגנון שונה לכל תרופה
- תשומת לב להשפעה על מנגנוני חילוף חומרים
- בדיקה פרטנית של כל תרופה וצמח
- ניטור ומעקב

19

סיכום

- בדיקה פרטנית של צרכי המטופל והנטיות / איכויות שלו
- בדיקה עדכנית ופרטנית של תגובות הדדיות צמחים / תרופות
- תופעות לוואי תרופתיות – הפחתה ואי הגברה.
- הגנה על איברים פנימיים
- שילוב צמחים המגבירים פעילות נוגדת דלקת
- חובת הזהירות, סיכון מול סיכוי

תודה על ההקשבה

20

1. Wendy Holden & Joseph Joseph, Interactions between herbal remedies and antirheumatic drugs, Swindon and Marlborough NHS Trust, The Great Western Hospital, Department of Rheumatology, Marlborough Road, Swindon
2. Blumenthal M, et al., eds. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin: American Botanical Council; 1998. pp. 327–328, 391–393
3. Maskatia ZK, Baker K. Hypereosinophilia associated with echinacea use. *South. Med. J.*, 103(11):1173-1174, 2010
4. Kemp DE, Franco KN. Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. *J Am Board Fam Pract.* 2002 Sep-Oct;15(5):417-9.
5. Liatsos G, Elefsiniotis I, Todorova R, et al. Severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) induced or exacerbated by the immunostimulatory herb Echinacea. *Am J. Hematol.*, 81:224, 2006
6. Soon S, Crawford RI. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):298–299. / 1683. Soon SL, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 44:298-299, 2001
7. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch. Dermatol.*, 140:723-727, 2004
8. Kocaman O, Hulagu S, Senturk O. Echinacea-induced severe acute hepatitis with features of cholestatic autoimmune hepatitis. *Eur. J. Int. Med.*, [in press] 2007
9. Logan JL, Ahmed J. Critical hypokalemic renal tubular acidosis due to Sjogren's syndrome: association with the purported immune stimulant echinacea. *Clin. Rheumatol.*, 22:158-159, 2003
10. 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.
11. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.*, 50(11):2191-2193, 2005
12. 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
13. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Painminerva Med.*, 52(2 Suppl 1):55-62, 2010
14. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern. Med. Rev.*, 15(4):337-344, 2010
15. Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin. Ophthalmol.*, 4:1-6, 2010
16. Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phyther. Res.*, 26:1719-1725, 2012