



אבל זה רק מיץ אשכוליות! למה אסור לשתות מיץ אשכוליות כאשר נוטלים סטטינים? דוד גרשליס, אריאל דרון, שלי דולגר*

תחרותיים* של האנזים HMG-CoA. האנזים הזה מפקח על השלב קובע המהירות בתהליך היצירה של הכולסטרול. עיכוב השלב האיטי ביותר בתהליך מעכב את התהליך כולו.

מולקולת הכולסטרול היא מולקולה אורגנית המיוצרת בתאי הכבד. הכולסטרול משתתף במספר תהליכים מאוד חשובים בגופם של בעלי החיים. הוא חומר מבנה חשוב במעטפת התא, הוא משתתף בתהליך יצירת ויטמינים שונים ועוד. יחד עם זאת, הכולסטרול הוא גם גורם שלילי המשתתף ביצירת חסימות בכלי דם, כפי שיוסבר להלן.

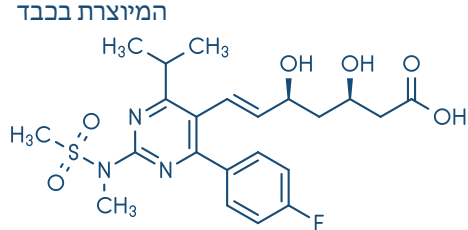
כפי שניתן לראות באיור 2, מולקולת הכולסטרול היא כוהל בעל שלד אורגני גדול יחסית. בהיותה כוהל (C-OH), המולקולה היא בעלת קוטביות מסוימת, אבל מכיוון שהיא בעלת מבנה אורגני גדול יחסית, הקוטביות הזאת מאוד נמוכה. עקב כך המולקולה אינה יכולה ליצור קשרים מספיק חזקים עם מולקולות המים - הכולסטרול הוא הידרופובי. מכיוון שהמים מהווים כ-90% מהרכב

מי מאיתנו אינו נוטל תרופות? היום כמסת הקסם שיוצרת בגרון עם משקה כלשהו יכולה לפתור בעיות רפואיות רבות. אחרי ההתייעצות עם הרופא ולאחר מכן עם הרוקח, האם עלתה בדעתכם השאלה: "היש השפעה למשקה שאני שותה כשאני נוטל את התרופה?" לכאורה, אין השפעה למשקה שאנחנו שותים עם נטילת התרופה על פעולתה הרפואית. נכון? אז זהו, שדווקא יש השפעה כזאת, ואחד המקרים הידועים הוא השילוב (שעלול להיות קטלני) של תרופות סטטינים ו... מיץ אשכוליות. בשנים האחרונות נרשמו מקרים שבהם חולים בטרשת עורקים שנטלו סטטינים נפטרו לאחר ששתו מיץ אשכוליות! בכתבה זו נדון בסיבות לכך.

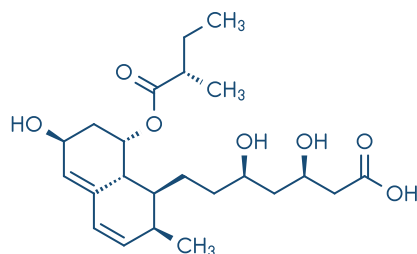
סטטינים הם משפחה של תרופות המכילות תרכובות אורגניות שיש להן את היכולת להפחית את רמות הכולסטרול בגופנו. הסטטינים אינם מהווים משפחה כימית, כפי שניתן לראות מן הדוגמאות המוצגות באיור 1, אבל כולם משמשים מעכבים

* דוד גרשליס, אריאל דרון, שלי דולגר, מקיף דתי אמי"ת באר שבע. שם המורה: שלמה סובוטסקי הכתבה זכתה במקום ראשון במסגרת התחרות "יש לנו כימיה"

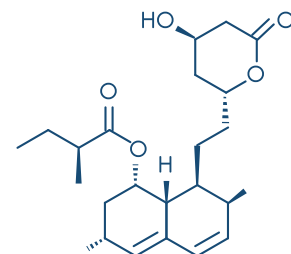
הכולסטרול היא מולקולה אורגנית המיוצרת בכבד



רוסובסטטין (Rosuvastatin)



פרבסטטין (Paravastatin)

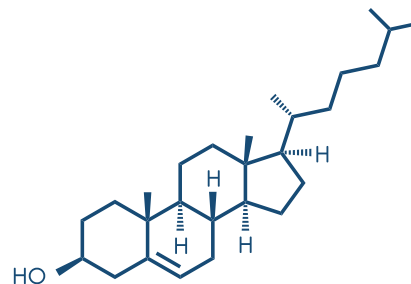


לובסטטין (Lovastatin)

איור 1: דוגמאות למבנה מולקולרי של סטטינים

הדם נעשית על ידי מולקולות המיועדות לכך הנקראות "קולטני LDL". מסתבר שריכוז הקולטנים הללו בתא הכבד וריכוז הכולסטרול בתא נמצאים בשיווי משקל דינמי. כאשר ריכוז הכולסטרול עולה, ריכוז הקולטנים יורד, והתא שולח יותר LDL אל הדם במטרה להקטין את ריכוז הכולסטרול בתא. לעומת זאת, כאשר ריכוז הכולסטרול בתא יורד, ריכוז הקולטנים עולה במטרה להעלות בחזרה את ריכוז הכולסטרול בתא. תהליך זה הוא דוגמה לעקרון לה שטלייה. שיווי המשקל בין ריכוז הכולסטרול בתאי הכבד לבין ריכוז קולטני ה-LDL גורר אחריו גם שיווי משקל בין ריכוז הכולסטרול לבין ריכוז ה-LDL בדם. ככל שעולה ריכוז הכולסטרול בתאי הכבד, יורד מספר הקולטנים וכתוצאה מכך עולה ריכוז ה-LDL בדם. כנגד זאת, ככל שיוורד ריכוז הכולסטרול בתאי הכבד, עולה מספר הקולטנים וכתוצאה מכך יורד גם ריכוז ה-LDL בדם.

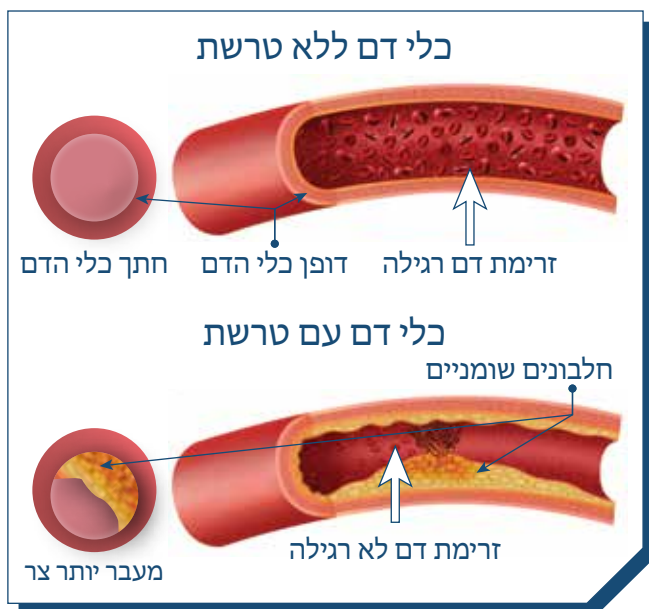
הדם והכולסטרול הוא הידרופובי, הכולסטרול אינו יכול להתמוסס בדם.



איור 2: נוסחת מבנה של כולסטרול

על מנת שניתן יהיה להוליך את הכולסטרול אל תאי הגוף, הכולסטרול "נעטף" בתאי הכבד במעטפת של חלבונים שומניים (ליפופרוטאינים) אשר צידם השומני (ההידרופובי) קושר את מולקולת הכולסטרול וצידם החלבוני, שהוא הידרופילי, יוצר עם מולקולות המים קשרים מספיק חזקים שמאפשרים את המסת המבנה המורכב הזה בדם. קיימים בדם סוגים רבים של מבנים המורכבים מחיבור של כולסטרול וליפופרוטאינים. אחת התכונות שמבדילות את המבנים הללו זה מזה היא צפיפותם. מתכונה זו נגזרים שמותיהם: LDL - Low Density Lipoproteine; HDL - High Density Lipoproteine. שמו העממי של ה-LDL הוא "הכולסטרול הרע" בעוד ששמו העממי של ה-HDL הוא "הכולסטרול הטוב". כמובן, החומרים שנמצאים בגוף החי כשלעצמם אינם טובים או רעים, כולם משתתפים במטבוליזם בתהליך חילוף החומרים, אבל ה-LDL קיבל את שמו הרע בגלל שהוא מסוגל לחדור מבעד למעטפת הפנימית של כלי הדם, להצטבר מתחת לה, לגרום להיצרות החתך שלו ולמנוע זרימה תקינה של הדם - תופעה הנקראת "טרשת". (ראו איור 3)

כאמור, בתאי הכבד מתבצע החיבור של מולקולות הכולסטרול לליפופרוטאינים (LDL) לפני שחרורם אל מחזור הדם, אבל באותם תאים מתבצע גם תהליך של קליטת ה-LDL מן הדם והפרדת הכולסטרול מן הליפופרוטאינים. קליטת ה-LDL מן



איור 3: חתך של כלי דם בריא וחתך של כלי דם שנחסם כתוצאה מהצטברות LDL במעטפת הפנימית שלו

לדבריו, מיץ האשכולית מגביר את השפעתם של הסטטינים על ידי כך שבנוכחותו כמות גדולה מהמתוכנן של סטטינים מגיעה אל הדם וממנו אל הכבד ואל השרירים. כאשר הרופא רושם לחולה גלולות של סטטינים במינון מסוים, למשל 40 מ"ג, הוא יודע מראש שרק כרבע מהכמות הזאת תגיע לדם (על ידי ספיגה במעי) והשאר יתפרק (בעזרת אנזים הקרוי CYP3A4).



שתיית מיץ אשכוליות גורמת לכך שכמות גדולה פי 3 מן המתוכנן תגיע אל הדם, תוצא שהיה קורה (ללא מיץ אשכוליות) על ידי נטילת גלולה של 120 מ"ג!

התוצאה הזאת נגרמת על ידי שני סוגי חומרים המצויים במיץ האשכולית: קומרינים ופלבנואידים.

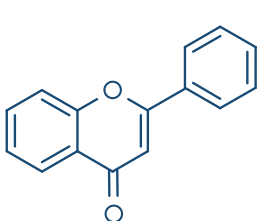
הקומרינים [3] הם מעכבים תחרותיים* של אנזים הפירוק CYP3A4. הפלבנואידים [4] משפרים את יכולת הספיגה של מערכת העיכול וגורמים לספיגה גדולה יותר של הסטטינים בדם. שני סוגי החומרים הללו פועלים יחד כך שהקומרינים מונעים את פירוק הסטטינים והפלבנואידים מגבירים את ספיגת החומר שלא התפרק במעי ואת העברתו אל הדם. השפעה זו של הפלבנואידים והקומרינים המגבירה את/המינון האפקטיבי של התרופה אינה ייחודית לסטטינים. השפעה דומה במהותה ניתן למצוא גם על תרופות אחרות, כמו תרופות לדילול דם ותרופות כימותרפיות.

רגע! האם האשכולית היא הפרי היחידי שמכיל קומרינים ופלבנואידים? מה עם שאר פירות ההדר? אם נשווה את הרכב החומרים הנזכרים במיץ של פירות הדר שונים נראה שאשכולית היא שיאנית בריכוז הפלבנואידים (162mg/100mL) ובריכוז הקומרינים, יחסית לתפוז (115mg/100mL), קלמנטינה (88 mg/100mL) ולימון, שמכיל רק 25mg/100mL [5].

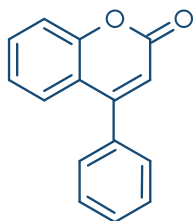
מכיוון שהסטטינים מאיטים את קצב יצירת הכולסטרול בתאי הכבד הם גורמים בהכרח לירידת הריכוז שלו וכתוצאה מכך יורד גם ריכוז ה-LDL בדם. באופן זה משמשים הסטטינים תרופה למניעת משקעים של ליפופרוטאינים בכלי הדם, שגורמים להיצרותם ולזרימת דם לא תקינה.

הבנו עד כה את יחסי הגומלין בין ריכוז הכולסטרול בתאי הכבד לבין ריכוז ה-LDL בדם, והבנו כיצד הסטטינים מתערבים בתהליכים אלה ומקטינים את ריכוז ה-LDL. אבל איך נכנס מיץ האשכוליות לסיפור?

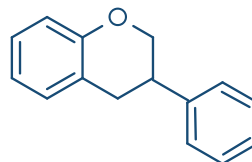
כדי להבין זאת פנינו אל פרופסור יעקב הנקין, מנהל המערך הקרדיולוגי במרפאות האמבולטוריות והשירות לקרדיולוגיה מניעתית וטיפול בכולסטרול ושומני הדם בבית חולים סורוקה [2]. בריאיון איתו שאלנו כיצד מיץ האשכוליות "התמים" הופך להיות קטלני כאשר נוטלים סטטינים? תשובתו הייתה: "מיץ האשכוליות מגביר את השפעת הסטטינים". פרופסור הנקין מסביר: "צריך להבין שהסטטינים מגיבים בצורות שונות בתאי הגוף. בצד יכולתם לפרק את הכולסטרול בתאי הכבד, הם מסוגלים גם לגרום לדלקת נדירה בכבד, הם מסוגלים לגרום לכאבי שרירים (5% מן המקרים) ובמקרים מאוד נדירים (אלפית האחוז) הם עלולים לגרום להרס מוחלט של תאי השריר. כתוצאה של הרס תאי השריר, חומרי הבליה נשטפים בזרם הדם ובהגיעם לכליות הם סותמים אותן. התופעה האחרונה היא הסיבה למקרי המוות שהתפרסמו".



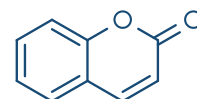
פלבון (Flavone)



איזופלבן (Isoflavan)



ניאופלבנואידים (Neoflavonoids)



קומרין (Coumarin)

איור 4: שלוש נגזרות של פלבנואידים וקומרין



איור 5: אשכוליות והמעכבים שבהן

* מעכבים תחרותיים הם חומרים הדומים בהרכבם לסובסטרט של האנזים (המולקולה שעוברת שינוי כימי). הם מתחרים כנגד הסובסטרט על האתר הפעיל של האנזים. יכולת העיכוב תלויה ביחס הריכוזים של הסובסטרט והמעכב ובהבדל שבין יכולת הקישור של שני החומרים (המעכב כנגד הסובסטרט) לאנזים.

ביבליוגרפיה

[1] ויקיפדיה בנושא LDL

https://en.wikipedia.org/wiki/Low-density_lipoprotein

[2] ריאיון עם פרופסור יעקב הנקין, מנהל המערך הקרדיולוגי במרפאות האמבולטוריות והשירות לקרדיולוגיה מניעתית וטיפול כולסטרול ובשומני הדם בבית חולים סורוקה.

[3] מאמר על האינטראקציה בין סטטינים ומעכבים באשכולית:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6149096/>

[4] כתבה על פלבנואידים והשפעתם הבריאותית:

<https://www.healthline.com/health/what-are-flavonoids-everything-you-need-to-know>

[5] מאמר על סוגי פלבנואידים וריכוזם בפירות הדר שונים:
Gattuso, G., Barreca, D., Gargiulli, C., Leuzzi, U. & Caristi, C. (2007). Flavonoid Composition of Citrus Juices, *Molecules* 12(8): 1641-1673.

[6] כתבה של ABCNews

<https://abcnews.go.com/blogs/health/2012/08/07/grapefruit-juice-could-help-cancer-patients-save-money/>

שאלנו את פרופ' הנקין עד כמה מסוכן לשתות מיץ אשכוליות זמן מה לאחר נטילת סטטינים, ובתשובה לשאלתנו הוא ענה: "תלוי בכמות המיץ שנשתה, בכמות הסטטין שנלקחה ובהפרש הזמנים בין נטילת הסטטין לבין שתיית המיץ - הפרש של מספר שעות בין צריכת שני החומרים מפחית מאוד את הסכנה".

בכתבה של ABCNews בשנת 2012 [6] נחשפנו למציאות העצובה של חולי סרטן המתקשים כלכלית, אשר צורכים תרופות כימותרפיות עם מיץ אשכוליות במטרה להגדיל את ריכוז התרופה בדם וכך לחסוך אלפי דולרים. שאלנו את פרופסור הנקין, האם כדאי לשפר את אפקט התרופה עם מיץ אשכוליות? וכך הוא ענה: "אפשר, לא מומלץ, בגלל שריכוז מעכבי הפירוק (הקומרינים) אינו אחיד, הוא משתנה מאשכולית לאשכולית והוא משתנה בהשפעתו מאדם אחד למשנהו. לכן אי אפשר לצפות מה יהיה גודל האפקט". שאלנו את דעתו לגבי אותן אוכלוסיות חלשות שמתקשות כלכלית, האם כדאי להן להסתכן? "אם התרופה יקרה וקשה להשגה ותופעות הלוואי אינן מסוכנות עקב העלאת הריכוז, אז כן. אם לא, אז לא כדאי להסתכן".

שאלנו עוד: "האם נתקלת במקרה של פגיעה מריכוז גבוה של סטטינים או תרופה אחרת בגלל אשכוליות?"

הוא ענה: "חולים שמתלוננים על כאבי שרירים מציפים לי את המשרד, אבל נתקלתי רק בכ-20 מקרים שבהם התרחש פירוק שרירים קטלני, מאז היותי רופא".

לסיכום, בפעם הבאה שבה אתם נוטלים תרופה, בדקו אם היא מושפעת ממיץ אשכוליות. גם להחלטות הקטנות בחיים, כמו נטילת כמסה עם מיץ אשכוליות "תמים", עלולות להיות השלכות בריאותיות חמורות, ולפחות השלכות כלכליות.