

Συνέργεια στα φάρμακα φυτικής προέλευσης με ιδιαίτερη αναφορά στην κάνναβη.

Prof. Elisabeth M Williamson,
The School of Pharmacy, University of London

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών των βοτάνων (δρoγών) θεωρείται ότι είναι ένα ζωτικό μέρος της θεραπευτικής των αποτελεσματικότητας. Ωστόσο μέχρι πρόσφατα υπήρχαν πολύ λίγες ενδείξεις για να αποδειχθεί τούτο. Μερικές φορές φαίνεται ότι η δόση, υπολογιζόμενη επί τη βάση του ποσού κάποιου γνωστού συστατικού, είναι πολύ χαμηλή για να έχει κάποιο αποτέλεσμα, αλλά οι κλινικές όμως ενδείξεις έχουν δείξει ότι το παρασκεύασμα είναι στην πραγματικότητα αποτελεσματικό. Ένα σχετικό παράδειγμα θα ήταν η χρήση του εκχυλίσματος του φλοιού της ιτιάς: στη δόση που φέρει αποτέλεσμα δεν φαίνεται να περιέχει αρκετή σαλικίνη που να εξηγεί τα κλινικά αποτελέσματα.

Η μέτρηση της συνέργειας μπορεί να πραγματοποιηθεί με ποικίλες μεθόδους (βλέπε Berenbaum 1989) που θα συζητηθούν στην ομιλία. Ωστόσο εν απουσία μαθηματικής απόδειξης τείνουμε να χρησιμοποιούμε τον όρο «πολυσθενής δράση» για να δηλώσουμε συνδυασμένο αποτέλεσμα. Υπάρχουν λίγα παραδείγματα στην βιβλιογραφία, κυρίως διότι είναι δύσκολο να αποδείξουμε αδιαμφισβήτητη την συνέργεια. Εάν χρειάζεται συνδυασμός ουσιών για ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα, τότε απομονώνοντας με βιολογικό προσδιορισμό, αρχικά ένα κλάσμα και τελικά μία ουσία, περιορίζοντας έτσι την δραστικότητα, οδηγούμαστε σε αποτυχία. Η δυνατότητα της πολυσθενούς δράσης πρέπει συνεπώς πάντοτε να λαμβάνεται υπ' όψιν και αν αυτή η δράση φαίνεται να έχει χαθεί κατά τον καθαρισμό. (Phillipson 1999). Υπάρχουν και άλλοι λόγοι για να μην απομονώνουμε ή να κλασματοποιούμε ένα φυτικό εκχύλισμα που μπορούν να τους συνοψίσουμε ως κατωτέρω:

Συνέργεια: Αν γνωρίζουμε ή υποπτευόμαστε ότι υπάρχει συνέργεια η ανάμιξη είναι απαραίτητη για το θεραπευτικό αποτέλεσμα πχ. *Ginkgo biloba*, *Artemisia annua*, *Cannabis sativa*.

Ασταθή συστατικά: μερικές φορές η παρουσία ολόκληρου του φυτικού υλικού που μπορεί να περιέχει αντιοξειδωτικά, μπορεί να προστατεύει τα δραστικά συστατικά από την αποσύνθεση πχ. *Valeriana*, σκόρδο, *Allium sativum*, ζιγγίβερη, *Zingiberis officinalis*, λυκίσκος, *Humulus lupulus*.

Άγνωστα δραστικά συστατικά: ακόμη και εάν κάποιο μέρος της χημικής (διαδικασίας) είναι γνωστό τα δραστικά συστατικά μπορεί να μην έχουν προσδιορισθεί. πχ. *Rubus idaeus*, φύλλα, *Vitex agnus castus*, *Passiflora*, *Crataegus*.

Μία σειρά δραστικών ουσιών: (που μπορεί ή όχι να υποδηλώνουν συνέργεια) πχ. *Echinacea*, *Harpagophytum*, *Cynara scolymus*, *Hypericum perforatum*, *Glycyrrhiza glabra*, και αιθέρια έλαια. Κάποια ή όλα από τα ανωτέρω μπορεί να λειτουργούν ταυτόχρονα. Άλλες αλληλεπιδράσεις που βρίσκουμε στα φάρμακα φυτικής προελεύσεως μπορεί να λαμβάνουν χώρα επειδή υπάρχει ενζυμική επαγωγή ή αναστολή και μείωση ή αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας. Η θεραπευτική μέθοδος Ayurveda χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό, γνωστό ως «Trikatu» που είναι μείγμα που περιέχει πιπέρι του οποίου ένα συστατικό η πιπερίνη μπορεί να αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα πολλών δρογών.

Μερικά παραδείγματα πολυσθενούς δράσης :

***Ginkgo biloba*.** Οι γκινγκολίδες είναι γνωστό ότι είναι ανταγωνιστές του παράγοντος ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων PAF (platelet activating factor) και η συνέργεια μεταξύ των γκινγκολιδών Α και Β έχει αποδειχθεί από την ομάδα του Wagner που κατασκεύασε ισόβολες καμπύλες από δοκιμασίες συγκόλλησης αιμοπεταλίων για να δείξει την θετική αλληλεπίδραση. Η παρουσία άλλων γκινγκολιδών και γκινγκοφλαβονών επίσης επηρεάζει την συνολική δράση.: ένα μείγμα γκινγκολιδών σε δόση 100-240 mg δημιουργεί ένα αποτέλεσμα ανταγωνιστικό του παράγοντα PAF. Ωστόσο 120mg τυποποιημένο εκχύλισμα *Ginkgo* που περιέχει μόνο 6-7mg γκινγκολιδών μαζί με γλυκοσίδες της μπιλοβαλίδης και της φλαβονόλης έχει ένα αντίστοιχο αποτέλεσμα. (Wagner 1999).

Βαλεριάνα

Η βαλεριάνα πάντοτε χρησιμοποιείται υπό την μορφή εκχυλίσματος για να φέρει ύπνο και χαλάρωση. Διάφορα δραστικά συστατικά έχουν ταυτοποιηθεί τα οποία συμβάλλουν σ'αυτήν την δράση: οι βαλεποτριάτες και τα παράγωγα του βαλεριανικού οξέος. Αλληλεπιδράσεις έχουν αποδειχθεί σε εκχύλισμα που περιέχει βαλτράτη, ισοβαλτράτες, βαλερενόνη, και ισοβαλερενικό οξύ. Το εκχύλισμα μείωσε την κατανάλωση της γλυκόζης στον εγκέφαλο, αλλά όταν (τα συστατικά) ελέγχθηκαν ατομικά κανένα δεν είχε αυτήν την ιδιότητα (βλέπε Houghton 1999).

Φλοιός Ιτιάς

Πρόσφατα έγινε μία κλινική δοκιμασία τυποποιημένου εκχυλίσματος φλοιού ιτιάς *Salix alba* για την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου και του γόνατος.

Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε, ωστόσο τα αποτελέσματα υπαινίσσονταν την εμπλοκή κάποιας μορφής συνέργειας. Κατά πρώτον οι παρενέργειες του γαστρεντερικού που συχνά

συναντώνται με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroid anti-inflammatory drugs NSAIDs) συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης δεν παρατηρήθηκαν στις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν, αν και συνήθως θεωρείται δεδομένο ότι ο φλοιός της ιτιάς είναι αποτελεσματικός λόγω της σαλικίνης (και επομένως του σαλικυλικού οξέος) που περιέχει.. Επιπλέον όταν υπολογίστηκε το ποσό της σαλικίνης στο υπό μελέτη παρασκεύασμα, η χρησιμοποιηθείσα δόση (ισοδύναμη με 240mg σαλικίνης ημερησίως) ήταν ανεπαρκής για να εξηγήσει την δράση. Τότε πραγματοποιήθηκαν μελέτες για να δούμε μήπως συμμετείχε στην λειτουργία και κάποιος άλλος μηχανισμός. Εξετάστηκε η δράση πάνω στην COX-1(κύκλο-οξυγενάση -1) και δεν βρέθηκε κάποια συμμετοχή (παρ' όλο που η ασπιρίνη λειτουργεί κατ' αυτόν τον τρόπο) Η COX-1 είναι υπεύθυνη για πολλές παρενέργειες του NSAIDs ειδικά στο πεπτικό σύστημα. Ωστόσο, η COX-2 και η λιποξυγενάση που εμπλέκονται στον πόνο και στην φλεγμονή είχαν και οι δύο ανασταλεί. Αυτό δείχνει ότι τα φάρμακα φυτικής προέλευσης δεν λειτουργούν πάντοτε κατά τον ίδιο τρόπο όπως τα απομονωμένα συστατικά και ότι αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα μέσα στο εκχύλισμα. Περισσότερες λεπτομέρειες και παραδείγματα θα δοθούν κατά την παρουσίαση.

Η συνέργεια στην κάνναβη

Από την δεκαετία κιάλας του 1970 ο Mechoulam πρότεινε ότι άλλα συστατικά στην δρόγη μπορεί να επηρεάζουν την δράση της τετραυδροκανναβινόλης (THC) (Mechoulam 1999) ο Carlini (1984) και άλλοι προσδιόρισαν ότι το εκχύλισμα της κάνναβης προκαλούσε δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερα αποτελέσματα από αυτά που αναμένονταν από την περιεχόμενη THC. Οι Fairbairn και Pickens(1981) επίσης προσδιόρισαν αυτό που ανέφεραν ως «ισχυροί συνεργοί» στα εκχυλίσματα της κάνναβης. Επομένως είναι προφανές ότι αυτό δεν είναι κάποια νέα ιδέα. Παρ' όλα αυτά έκτοτε πάνω από 420 ουσίες έχουν καταγραφεί ότι υπάρχουν στο φυτό (Turner 1980), δεν είναι όμως εύκολο να διευκρινιστεί η φύση και ο μηχανισμός των μεταξύ των αλληλεπιδράσεων. Σαν αποτέλεσμα η μόνη διαθέσιμη ένδειξη είναι τα στοιχεία που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση των δύο κανναβινοειδών μεταξύ των και η διαφορά δράσης μεταξύ απομονωμένης THC και ενός φυτικού εκχυλίσματος ισοδύναμου συγκεντρώσεως με την THC (McPartland και Russo 2001, Williamson 2001)

Πρόσφατα αποτελέσματα συγκρίνοντα την THC με το εκχύλισμα της κάνναβης.

Το πρώτο βήμα για να αποδείξουμε κάποια τροποποιητική επίδραση οφειλόμενη σε άλλα συστατικά, είναι να συγκρίνουμε το φυτικό εκχύλισμα με καθαρή THC σε εφάμιλλες συγκεντρώσεις. Η ομάδα μας άρχισε αυτήν την διαδικασία χρησιμοποιώντας τρία διαφορετικά φαρμακολογικά μοντέλα.

1.In vivo αντισπαστική δράση σε CREAE μύες.

2.Αναστολή του μηχανισμού μεταφοράς της ανανδαμίδης σε καλλιέργεια νευρώνων in vitro.

3.Καταστολή της επιληπτοειδούς δράσης στον απιοειδή φλοιό των επιμύων.

Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα του πρότυπου εκχυλίσματος της κάνναβης το οποίο περιέχει γνωστά ποσά THC και CBD (περίπου το ήμισυ της συγκέντρωσης της THC) , συγκρίθηκε με καθαρή THC σε ισοδύναμες συγκεντρώσεις. Σε όλες της περιπτώσεις, βρέθηκαν διαφορές από την άποψη της ποιοτικής, ποσοτικής ή χρονικής πορείας του αποτελέσματος. Κατά την ομιλία θα δοθούν σχετικά αποτελέσματα. Περαιτέρω εργασίες βρίσκονται σε εξέλιξη για την ταυτοποίηση των παραγόντων και την φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων.