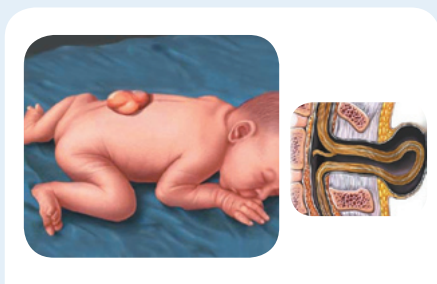




חומצה פולית: רקע פרמקולוגי, מניעת מומים מולדים והשפעות בריאותיות אחרות

עדכון 2007: "סקר משרד הבריאות מגלה שלהמלצת הרוקח השפעה מכרעת"

שימושים קליניים אחרים
חומצה פולית וויטאמין B₁₂ נמצאים בשימוש נרחב מזה שנים לטיפול באנמיה מאקרוציטית. סקירה זו תתמקד בהשפעות בריאותיות אחרות של חומצה פולית שפורסמו בשנים האחרונות.



ספינה ביפידה היא אי-סגירה של התעלה באזור הגב, הגורמת לשיתוק הגפיים מתחת לאזור הפגיעה, לאי-שליטה על עשיית הצרכים, להידרופלוס, לצורך בניתוחים חוזרים לסגירת המום ולניקוז ההידרופלוס, לדלקות חוזרות במערכת השתן, לתחלואה ולסבל רב לילד ולמשפחה [7,8].

במהלך החיים, חומצה פולית מורידה את הסיכון לחלות במחלות לב וכלי דם, אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, סרטן המעי הגס, סרטן השד, סרטן הבלב, דמנציה ומחלת אלצהיימר. בישראל, מחלות לב הן סיבת המוות המובילה הן בקרב גברים והן בקרב נשים; סרטן הוא הגורם השני, ומחלות של כלי דם במוח הן הגורם השלישי למוות.

במעקב שנמשך 12 שנים בארה"ב, התברר כי אנשים שרמת החומצה הפולית אצלם הייתה נמוכה, נמצאו בסיכון כפול למות ממחלות לב, בהשוואה לאנשים עם רמת חומצה פולית גבוהה [16].

במעקב לאורך זמן שנעשה בקנדה בקרב קשישים מעל גיל 65, נמצא כי בעלי רמת חומצה פולית נמוכה היו בסיכון יתר ללקות בשבץ מוחי, לחלות בדיכאון, לסבול מדמנציה ולהידרש לאשפוז מוסדי [17].

רמה נמוכה של חומצה פולית קשורה בסיכון יתר לחלות במחלת אלצהיימר. במחקר שנעשה בארה"ב עקבו אחר נזירות במנזר, שנחשפו לאותה סביבה וצרכו אותו מזון. הנזירות עברו בדיקות דם ובדיקות נוירולוגיות תקופתיות בעודן בחיים, ונעשו בהן ניתוחים

חומצה פולית, 17.6% ידעו שחומצה פולית מונעת מומים מולדים, ורק 5.2% נטלו חומצה פולית בתקופה הטרומ-הריונית.

כדי לעקוב אחר השפעת ההמלצה על שכיחות מומים אלה, מתבצע רישום של ההריונות עם מומים פתוחים בתעלת העצבית על ידי המחלקה לגנטיקה קהילתית במשרד הבריאות. הנתונים מתקבלים מהמחלקות ומהמכונים המעורבים באבחון, כגון מכונים לגנטיקה, מכונים לפתולוגיה ויחידות אולטרה סאונד. בנוסף, הנתונים מתבססים על קובץ מומים מולדים, דיווחי לידות עובר מת ודיווחי תמותת תינוקות, שמועברים מבתי חולים ומלשכות הבריאות ונערכים על ידי המחלקה לאם, לילד ולמתבגר.

■ ב-2003, כשלוש שנים לאחר מתן ההמלצה, ירד שיעור המומים הארצי ל-1.15:1,000 לידות (המספר הזה כולל לידות חי, עובר מת והפלות יזומות) [10]. בסקר שנערך ב-2002 הגיעה ההיענות ללקיחת חומצה פולית בתקופה הטרומ-הריונית ל-30% בכלל האוכלוסייה בארץ, ול-20% במגזר הערבי [11].

■ ב-2004 ירד שיעור המומים הארצי ל-1.09:1,000 לידות (המספר הזה כולל לידות חי, עובר מת והפלות יזומות) [10]. בהתאם, בסקר שנערך ב-2005, הגיעה ההיענות ללקיחת חומצה פולית בתקופה הטרומ-הריונית ל-34% בכלל האוכלוסייה, ל-39.0% במגזר היהודי, ול-26.4% במגזר הערבי.

■ ב-2004 ירד שיעור המומים בקרב המגזר היהודי מ-1.17:1,000 לפני ההמלצה, ל-0.81:1,000, ובמגזר הערבי מ-2.20:1,000 ל-1.67:1,000 [10]. חלה ירידה ניכרת בשיעור ההריונות של עוברים עם מום פתוח בתעלת השדרה, במקביל לעלייה בשימוש בחומצה פולית בתקופה הטרומ-הריונית ובתחילת ההריון.

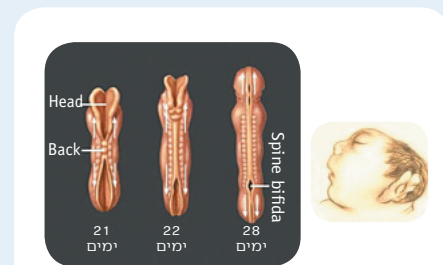
נשים שבעברן או בעבר של משפחתן הקרובה היה הריון/לידה עם מום בתעלה העצבית, הן בעלות סיכון גבוה יותר להישנות מומים אלה. נשים אלו צריכות להתחיל ליטול כדור של חומצה פולית במינון של 5 מ"ג מדי יום, חודש לפני ההריון ועד סוף הטרימסטר הראשון להריון [5].

מחקרים שנערכו לאחרונה מצביעים על יעילות החומצה הפולית גם במניעת מומים מולדים אחרים: חך/שפה שסועה [12], מומים במערכת העיכול [13] (imperforate anus) ומומי לב [14,15] (conotruncal heart defects).

מניעת מומים מולדים

חומצה פולית (400 מק"ג) יעילה למניעת מומים מולדים בתעלה העצבית (מוח ועמוד השדרה), כשהטיפול ניתן מהתקופה הטרומ-הריונית ועד סוף החודש השלישי להריון [1-6]. התעלה העצבית שמובילה מאזור המוח עד הגב התחתון מתפתחת כ-18 ימים אחרי ההפריה, ונסגרת עד 28 ימים אחרי ההפריה, בתקופה שהרבה נשים עדיין אינן מודעות להריון. מכאן חשיבות הנטילה הרצופה של החומצה הפולית בתקופה הטרומ-הריונית. התפתחות תקינה של התעלה העצבית הכרחית למניעת מומים בהתפתחות המוח ועמוד השדרה (NTD-Neural Tube Defects).

מחקר שנערך בקרב 135,000 נשים בסין ובארצות אחרות הוכיח כי נטילת חומצה פולית בשלושת החודשים שלפני ההריון, ובשלושת החודשים הראשונים להריון מקטינה ב-70%-50% את הסיכון למומים במוח ובעמוד השדרה [1-6].



אנצפלוס היא אי-סגירה של התעלה בחלק העליון, המתבטאת בחוסר התפתחות של המוח והגולגולת, וגורמת למוות עוברי או לתמותה לאחר הלידה.

בבדיקה שנעשתה בישראל בשנת 1999, התברר כי ב-1 מכל 750 הריונות שארכו לפחות 16 שבועות היה עובר עם מום פתוח של התעלה העצבית (שיעור של 1.46:1,000 לידות) [9]. בשנת 2000 המליץ משרד הבריאות על נטילת חומצה פולית 400 מק"ג ליום לאורך כל גיל הפוריות של האישה, בדגש על שלושת החודשים שלפני ההריון ובמהלכו. ההיענות ללקיחת חומצה פולית נמדדה בשלושה סקרים ארציים שבוצעו על ידי משרד הבריאות: בשנת 2000 (לפני התדרוך), ב-2002 וב-2005. בשנת 2000, לפני התדרוך, נמצא כי 54.6% מכלל נשים הרות/יולדות שמעו על



שבוע מודעות לחומצה פולית למניעת מומים מולדים, שיתקיים ב-12-7 בינואר 2007, ישמש הזדמנות מתאימה ביותר לקידום הנושא ולהפצת המסר: "חומצה פולית - לכל אישה, בכל יום!"

לקראת ההריון ועד סוף הטרימסטר הראשון להריון. גם התרופות: methotrexate, sulfasalazine, trimethoprim, ibuprofen, histamine-2 blockers ו- metformin - פוגעות במטבוליזם של החומצה הפולית.

העברת המסר

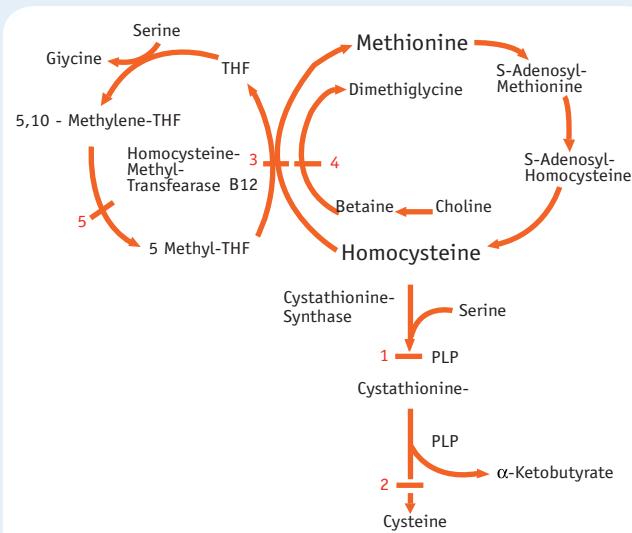
בסקר על חומצה פולית שנערך ב-2005, רק 2.1% מהנשים הצביעו על הרוקח כמקור המידע שלהן. חשוב לציין ש-100% מהנשים שקיבלו את המידע מרוקח ידעו שחומצה פולית מונעת מומים, 88.6% ידעו שצריכים ליטול אותה בגיל הפוריות עוד לפני ההריון, ו-97.1% נטלו את החומצה הפולית כדרוש. מבחינת היענות - בקרב הנשים שהודרכו על ידי רוקח הייתה היענות הכי גבוהה, יותר מהשפעת כל גורם רפואי אחר! הרוקח נגיש לציבור, בדרך כלל, יותר משאר בעלי מקצוע בתחום הבריאות, ויכול לנצל כל הזדמנות להדרכת המטופלים ומשפחותיהם [32]. לרוקח לא צריכים לקבוע תור מראש, ואנשים רבים מתייעצים בו וסומכים עליו כבעל מקצוע. לבית המרקחת מגיעים לא רק אנשים חולים, אלא גם צרכנים של מוצרים שונים, ולכן קהל היעד גדול במיוחד. לפיכך יש לרוקח הזדמנות

בתאי המעי הדק נהפכות מולקולות החומצה הפולית ל-5-methyltetrahydrofolate (CH₃ THF), המולקולה הפעילה בגוף. חומצה פולית חשובה ליציבות התא והגן. היא חשובה ליצירת ה-DNA, ה-RNA, ליצירת חומצות אמינו וטימידיליט (thymidylate), שהוא אחד מארבעת מרכיבי הבסיס של ה-DNA. במידה שאין כמויות מספקת של טימידיליט, יצירת ה-DNA תיפסק באמצע שלב המיטוטי. מבחינה כימית, 5-methyltetrahydrofolate מעביר methyl אחד להומוציסטאין והופך אותו ל-L-methionine. ויטמין B₁₂ נחוץ בתור cofactor לפעולה זו.

ה-L-methionine מהווה בסיס לייצור חלבונים, טימידיליט, מרכיבי DNA, RNA, פוספוליפידים, אפינפרין, מלאטונין, קריאטינין ומולקולות חשובות אחרות. חוסר חומצה פולית גורם לאנמיה מגלובסטית, הדומה לאנמיה על בסיס חוסר ויטמין B₁₂, אבל ללא הסימפטומים הניורולוגיים.

מצבים הגורמים לחוסר בחומצה פולית:

צריכת אלכוהול פוגעת בספיגת חומצה פולית במערכת העיכול וגם גורמת לפינויה המוגבר בכליה. כל המחלות הפוגעות בספיגה במעיים יפגעו גם בספיגת החומצה הפולית, כגון מחלת קרון וצליאק [31].



תרשים סכימטי של תפקיד החומצה הפולית (5-Methyl-THF) במטבוליזם של מתאנין והומוציסטאין.

אשר לתרופות, מוצרי הדור הראשון של התרופות האנטיאפילפטיות: carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, valproic acid, primidone, פוגעים בספיגת החומצה הפולית. אם לא ניתן למצוא תחליף לתרופות אלו, על הנשים הצורכות אותן ליטול מנה מוגברת של חומצה פולית (5 מ"ג ליום)

לאחר המוות שהתמקדו בתאי המוח. התברר כי נזירות עם רמות חומצה פולית נמוכות סבלו יותר מדמנציה וממחלת אלצהיימר. דרגת הניוון בקליפת המוח, אחד ממאפייני מחלת אלצהיימר, הייתה קשורה לרמת החומצה הפולית בדם. נזירות שנטלו מולטי-ויטמין עם חומצה פולית, רמות החומצה הפולית בדם היו גבוהות בהרבה מאשר בקרב הנזירות שלא צרכו תוסף חומצה פולית [18]. גם במחקר שנעשה באנגליה התברר שאנשים עם רמות חומצה פולית בשליש הנמוך, נמצאו בסיכון פי שלושה לחלות באלצהיימר [19].

גורם נוסף למחלות לב וכלי דם הוא הומוציסטאין גבוה בדם. רמת חומצה פולית תקינה שומרת על רמת הומוציסטאין נמוכה (ראה אזור) ומחקרים רבים באירופה, באנגליה ובארה"ב הראו כי צריכת חומצה פולית מורידה את רמת הומוציסטאין בדם.

במעקב שנמשך 13 שנים אחרי גברים בני 40-59 באנגליה, נמצא שרמת הומוציסטאין גבוהה מהווה סיכון הגבוה כמעט פי שלושה ללקות בשבץ מוחי, ומעלה את הסיכון לחלות במחלות לב וכלי דם [20]. במחקר אחר שנעשה באנגליה נמצא שניתן להוריד את רמת הומוציסטאין בעזרת תוסף חומצה פולית, ובכך להפחית את הסיכון לחלות במחלות לב וכלי דם וללקות בשבץ מוחי [21]. במעקב אחר קבוצת נשים וגברים בהולנד, מצאו החוקרים כי מי שצרכו תוסף חומצה פולית, הצליחו להעלות את רמת החומצה הפולית בדם ולהוריד את רמת הומוציסטאין באופן ניכר. בקרב אלו שתזונתם עשירה בפולאת (טבעי) נצפתה ירידה ברמת הומוציסטאין, אך לא באותה מידה [22]. החומצה הפולית מקטינה גם את הסיכון לחלות בסרטן המעי הגס בקרב גברים ונשים [23,24], ואת הסיכון לחלות בסרטן השד, סרטן השחלה וסרטן צוואר הרחם בנשים [25-30].

ביוכימיה ופרמקולוגיה

פולאת טבעי (pteroylpolyglutamates) הנמצא במזון המורכב ממולקולות של חומצה גלוטמית (glutamic acid) הוא

מורכב מבחינה כימית יותר מחומצה פולית, שבה יש רק מולקולה אחת של חומצה גלוטמית. פולאת טבעי נספג במעי הדק רק בכ-50% ושם נהפך לחומצה פולית. חומצה פולית (pteroylglutamic acid), המרכיב שנמצא בכדורים ובקמח מועשר, מתאפיינת בזמינות ביולוגית גבוהה ונספגת כמעט בשלמות (99%)



and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol; 55(11): 1449-1455, 1998

20. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ, Morris R, Walker M, Lennon L, Thomson A, Ueland PM, Ebrahim SB. Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men. Heart; 82(4): 448-454, 1999

21. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol; 36(3):758-765, 2000

22. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. Am J Clin Nutr; 73(6): 1027-1033, 2001.

23. Weir, DG, Scott JM. Colonic mucosal concentrations of folate and their association with colorectal cancer. American Journal of Clin Nutrition; 68: 763-734, 1998

24. Giovannucci E, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurse's Health Study. Annals of Internal Med; 129: 517-524, 1998

25. Kim, Y. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. Nutrition Reviews; 57: 314-321, 1999

26. Shrubsole MJ, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Research; 61: 7136-7141, 2001

27. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: the Swedish Mammography Cohort. J Natl Cancer Inst; 3;96(5): 396-402, 2004

28. Zhang SM. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol; 16(1):19-25, Review, 2004

29. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Manson JE, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 12(11 Pt 1): 1188-1193, 2003

30. Rampsaud GC, Bailey LB, Kauwell GP. Relationship of folate to colorectal and cervical cancer: review and recommendations for practitioners. J Am Diet Assoc; 102(9): 1273-1282, 2002.

31. PDR net. Folate. 2004.

32. Levin Gm. ADHD: the pharmacist role. American Pharmacist; 35(11):10-20, 1995

Press; 2: 109-138, 1993.

8. Shapiro K Anencephaly. In Buyse ML (ed): "Birth Defects Encyclopedia." Dover, MA:Blackwell Scientific Publications; 139-140, 1990

9. זלוטוגורה י. מומים פתוחים בתעלת העצבים בישראל. המחלקה לגנטיקה קהילתית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות: יוני, 2004

10. Zlotogora J, Amitai Y, Leventhal A. Surveillance of the effect of the recommendation of periconceptual folic acid on Neural tube defects in Israel. Israel Medical Association Journal; 8: 601-604, 2006

11. Increased awareness, knowledge and utilization of preconceptual folic acid in Israel following a national campaign. Amitai Y, Fisher N, Haringman M, Meiraz H, Baram N, Leventhal A. Prev Med; 39(4): 731-737, 2004

12. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risk of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. Lancet; 345: 393-396, 1995

13. Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. Am J Epidemiol; 154: 1051-1056, 2001

14. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova, Lammer EJ. Maternal periconceptual use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. Amer J Med Genet; 59: 536-545, 1995

15. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD. Periconceptual multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population based case-control study. Pediatrics; 98: 911-917, 1996

16. Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. Arch Intern Med; 12;161(3): 410, 2001

17. Ebly EM, Schaefer JP, Campbell NR, Hogan DB. Folate status, vascular disease and cognition in elderly Canadians. Age Ageing; 27(4): 485-491, 1998

18. Snowdon DA, et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer's disease: findings from the Nun Study. American Journal of Clinical Nutrition; 71: 993-998, 2000

19. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12,



פז להדריך נשים רבות בגיל הפוריות לגבי היתרונות שבנטילת חומצה פולית.

להלן מסר תמציתי להדרכה זו:

חומצה פולית הינה

ויטמין מקבוצת B. היא מונעת חלק מהמומים המולדים הקשים וגם מפחיתה את הסיכון לחלות במחלות לב וכלי דם ובמחלת הסרטן. כדאי לך לצרוך כמות מספקת של חומצה פולית כבר מהיום, על ידי נטילת כדור של חומצה פולית בכל יום. למניעת מומים מולדים - חשוב ליטול את החומצה הפולית כבר בחודשים לפני ההריון ועד סיום הטרימסטר הראשון ההריון. חומצה פולית כבר מהיום, הרגל בריא, הרגל לחיים!

אישה הפונה לבית מרקחת לרכישת גלולות, תרופות ותכשירי הפריה, מהווה יעד אופטימלי להדרכה. כל אישה שלא משתמשת באמצעי מניעה מהווה הריון פוטנציאלי, כל אישה המשתמשת באמצעי מניעה מהווה הריון פוטנציאלי עתידי. כחמישים אחוז מההריונות אינם מתוכננים.

מקורות

- Berry RJ, Zhu L, Erickson JD, Li S et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. New England Journal of Med; 11;341(20):1485, 1999
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. The New England Journal of Medicine; 327: 1832-1835, 1992
- Daly, L, Kirke P, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. JAMA; (27)21: 1698-1702, 1995
- תדריך למתן חומצה פולית לנשים בגיל הפוריות ובהריון. יולי 2000. משרד הבריאות, שירותי בריאות הציבור.
- MRC Vitamin Study Research Group Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet; 338:131-137, 1991
- Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. Am J Hum Genet; 43: 827-837, 1988
- Hunter AGW Brain and spinal cord. In Stevenson RE, Hall JG, and Goodman RM (eds): "Human Malformations and Related Anomalies." New York: Oxford University