

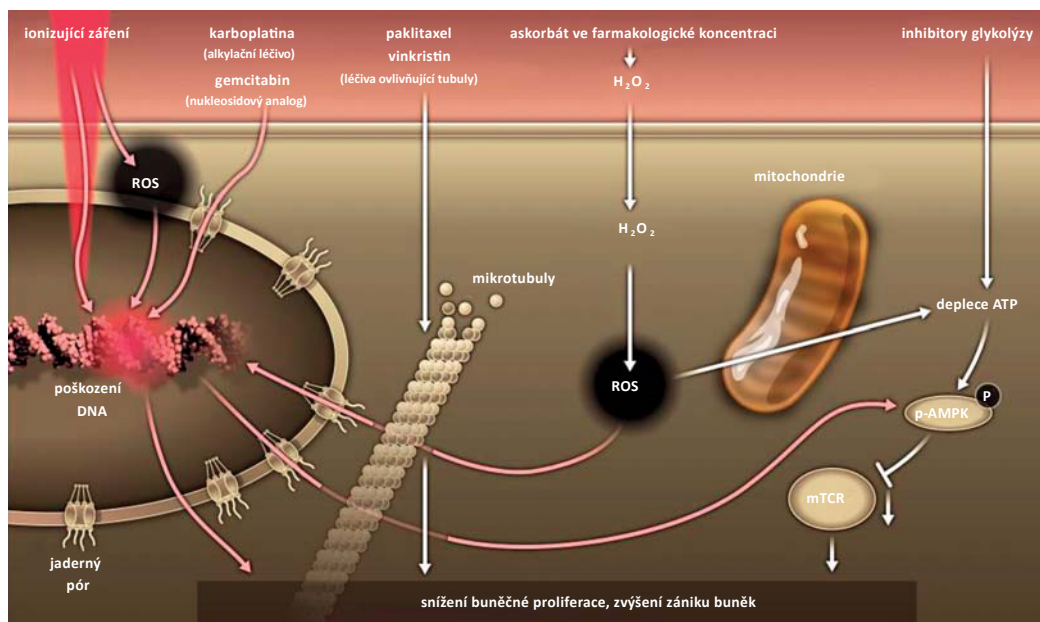
Vybrané možnosti komplementární farmakoterapie v onkologii

Terapie onkologických onemocnění je pravidelně doprovázena nežádoucími účinky, které pramení z nespecifického účinku chemoterapie i radioterapie. Obě tyto metody omezují proliferaci nádorových i normálních buněk s negativním dopadem na zdravé tkáně. Kvalita života onkologických pacientů, snížená již samotným onemocněním, je tak dále poškozována toxicitou protinádorové léčby. Proto je žádoucí doplnit tuto léčbu látkami, které snižují její nežádoucí účinky a tím přispívají ke zlepšení kvality života pacientů.

Moderní farmaceutický výzkum přinesl v posledních letech celou řadu nových protinádorových léčiv. Jak konstatují autoři nedávno publikované metaanalýzy klinických studií nových antikancerogenních látek, při jejich registraci je kladen důraz především na účinnost, méně se však přihlíží k jejich toxicitě.¹ Metaanalýza ukázala, že nově registrovaná léčiva jsou sice často účinnější než dosavadní terapie, ale také významně toxicitější. Proto je třeba hledat možnosti zlepšení kvality života onkologických pacientů omezením nežádoucí toxicity. K tomu slouží současně podávaná podpůrná léčba, která v posledním desetiletí doznala značného pokroku. Pravidelným doplňkem protinádorové léčby se stalo používání širokospektrých antibiotik při leukopenii, aplikace hematopoetických růstových faktorů nebo účinných antiemetik či aplikace různých detoxikačních přípravků (dexrazoxan, ethylol aj.). Doplňkovou roli mohou plnit též vhodně zvolená komplementární léčiva, která snižují toxicitu léčby např. ochranou zdravých tkání antioxidantním působením nebo podporou imunity. Uvedeme několik příkladů látek, jež mohou vhodně doplňovat protinádorovou léčbu a zlepšovat tak kvalitu života pacientů.

Vysokodávkovaný vitamin C

Vitamin C (kyselina askorbová) je pro člověka esenciální látka se značným fyziologickým významem, dokonce býval považován za protinádorové léčivo. Ačkoliv lze experimentálně doložit, že vysoké dávky mohou působit prooxidačně a potencovat protinádorové mechanismy, nebyl protinádorový účinek spolehlivě doložen. Nicméně je evidentní, že vitamin C působí jako nezbytný kofaktor četných enzymatických systémů (např. při syntéze kolagenu a katecholaminů) a je jedním z nejvýznamnějších antioxidantů, chránících zdravé tkáně před oxidativním stresem. Oxidativní stres oslabuje imunitu (včetně protinádorové) a podílí se na kancerogenezi.² Na rozdíl od profylaktického podávání vitaminu C je k účinné léčbě stavů spojených s oxidativním stresem (mezi tyto stavy patří nádorová onemocnění) nezbytné 10–15násobné navýšení plasmatické koncentrace askorbátu oproti fyziologické (mikromolární) koncentraci, na farmakologicky působící (milimolární) koncentraci.³ Vzhledem k omezenému vstřebávání vitaminu C při perorálním podávání je k dosažení takových koncentrací třeba intravenózní (infuzní) podání vysokých dávek (v řádu gramů).⁴



Obrázek 1: Synergické působení askorbátu a chemoterapeutik na nádorovou buňku. Askorbát ve farmakologické koncentraci způsobuje produkci peroxidu vodíku (H_2O_2) v extracelulárním prostoru. Peroxid vodíku vstupuje difúzí do buněk, způsobuje dvouřetězcové zlomy DNA, tím aktivuje senzorový protein ATM a zároveň působí intracelulární depleci ATP. Snižovaná koncentrace ATP aktivuje proteinkinázu p-AMPK, což vede ke snížení aktivity proteinkinázy mTOR a potlačení přežívání a proliferace buněk. Mechanismy působení chemoterapeutik: Alkylační léčivo karboplatina obsahuje reaktivní platinové komplexy, které se napojují v molekule DNA na nukleofilní skupiny (např. ob-

lasti bohaté na GC nukleotidy), způsobuje tím mezivláčkové příčné spoje (cross-links), což má za následek inhibici buněčné proliferace a buněčnou smrt. Inhibitory mitózy jako paklitaxel a vinkristin se napojují na jaderný tubulin a stabilizují jej, inhibují organizaci mikrotubulů a tvorbu mitotického vřeténka; to vede k zástavě buněčného cyklu v metafázi. Nukleosidový analog gemcitabin zasahuje do DNA během replikace a inhibuje ribonukleotid reduktázu, což vede k nedostatku bází pro syntézu DNA. Inhibitory glykolýzy způsobují depleci ATP. Ionizující záření představuje vysokoenergetickou radiaci, která způsobuje poškození DNA buď přímo ionizací, nebo častěji nepřímo tvorbou reaktivních sloučenin kyslíku. (Převzato z: McConnell MJ, Herst PM: Ascorbate combination therapy: new tool in the anticancer toolbox? Sci Transl Med 2014; 6: 222fs6.)

Použití vysokodávkovaného, infuzně podávaného vitamínu C (IVC) jako komplementárního léčiva u onkologických pacientů je založeno na ověřeném předpokladu, že tito pacienti trpí často deficitem vitamínu C, který dosahuje preskorbutické až skorbutické úrovně.⁵ Díky nedostatku vitamínu C je onkologický pacient zvýšeně vystaven oxidativnímu stresu, který podporuje maligní transformaci buněk a tím negativně ovlivňuje základní onkologickou léčbu. Vzhledem k tomuto deficitu je podávání vysokých dávek vitamínu C (IVC) vhodným doplňkem protinádorové léčby.⁶

Asorbát podporuje protinádorové imunologické mechanismy např. tím, že zvyšuje MHC class I expresi na nádorových buňkách, tím i rozpoznatelnost těchto buněk T-lymfocyty a jejich následné cytotoxické působení, snižuje aktivitu IL-6 a zvyšuje expresi FAS receptorů.⁷ Významné je *in vitro* a *in vivo* zjištěné selektivně cytotoxické působení farmakologických dávek vitamínu C na některé linie nádorových buněk.⁸

Mechanismů, jež se podílejí na tomto účinku, je řada, např. působením reakcí, v nichž vzniká peroxid vodíku v mikroprostředí nádorových buněk⁹ (**obrázek 1**), dále snížením aktivity VEGF nebo aktivací cesty vedoucí k autofagii a dalšími mechanismy.¹⁰⁻¹⁵

Tyto poznatky vedly k systematickému zkoumání vlivu vysokých dávek vitamínu C na efektivitu jejich současného podání s různými cytostatiky a u různých nádorových onemocnění (**tabulka 1**). Z většího počtu klinických studií vyplynulo, že jednoznačně pozitivní účinky má tato léčba u karcinomu pankreatu léčeného gemcitabinem a u karcinomu ovaria léčeného taxany. Kromě zlepšení fyzických funkcí a celkové kvality života bylo prokázáno prodloužení bezpříznakového období. Tolerance léčby byla ve všech klinických studiích velmi dobrá. Použití IVC jako komplementární léčby, která může zlepšit compliance protinádorové léčby bez rizika doplňkové toxicity, připouští i stanovisko Národního onkologického institutu v USA (NCI).

Léčba	vliv kyseliny askorbové	literatura
5-fluorouracil	↑ ^a ↑ ^b	Kassouf, Highshaw et al. 2006; Reddy, Khanna et al. 2001
bleomycin	↑ ^a	Kassouf, Highshaw et al. 2006
doxorubicin	↑ ^a	Taper, Keyeux et al. 1996
paklitaxel	↑ ^a	Taper, Keyeux et al. 1996
cisplatina	↑ ^a ↑ ^a	Taper, Keyeux et al. 1996; Chiang, Song et al. 1994
cyklofosamid	↑ ^b	Reddy, Khanna et al. 2001
prokarbazin	↑ ^b	Reddy, Khanna et al. 2001
asparagináza	↑ ^b	Reddy, Khanna et al. 2001
vinblastin	↑ ^b	Reddy, Khanna et al. 2001
adriamycin	↑ ^b	Reddy, Khanna et al. 2001
gemcitabin	↑ ^b	Kurbacher, Wagner et al. 1996
vincristin	↑ ^a ↑ ^a	Song, Yang et al. 1995; Bahlis, McCafferty-Grad et al. 2002
RTG záření	↑ ^a ↑ ^b	Kassouf, Highshaw et al. 2006; Taper, de Gerlache et al. 1987
trisenox	↑ ^a ↑ ^a ↑ ^c ↓ ^d	Grad, Bahlis et al. 2001; Dai, Weinberg et al. 1999; Karasavvas, Ca'rcamo et al. 2005; Perez-Cruz, Ca'rcamo et al. 2007
metotrexát	↓ ^a	Kassouf, Highshaw et al. 2006
TNF-related apoptosis inducing ligand	↓ ^d	Zou, Yue et al. 2006
bortezomib	↓ ^a	Kim, Cho et al. 2012

Tabulka 1: Ovlivnění účinnosti vybraných léčiv kyselinou askorbovou. Převzato ze Semenza G. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:721-32.

a – výsledky *in vitro*

b – výsledky *in vitro* v kombinaci s menadionem

c – výsledky *in vitro*

d – výsledky *in vitro* v buňkách obsahujících kyselinu askorbovou

Glutathion

Glutathion je hlavním nitroboněčným antioxidantem lidského organismu, a sehrává proto významnou roli v ochraně zdravých tkání před oxidačním stresem. Aktivní formu glutathionu představuje jeho redukovaná forma, označovaná jako GSH, která má schopnost působit jako antioxidant – reaguje s peroxidem vodíku za vzniku oxidované formy (označované jako GSSG). Aktivní, redukovaná forma glutathionu (GSH) pak vzniká z oxidované (GSSG) zpětnou redukcí, působením enzymu glutathion reduktázy. Glutathion přispívá i k regeneraci askorbátu a tím i dalšímu zajištění ochrany buňky proti oxidativnímu stresu. Podmínkou je dostatečný přívod vitamínu C do organismu. Kromě toho má GSH schopnost detoxikovat organismus od cizorodých látek (včetně kancerogenů), pomáhá udržet enzymy v aktivní formě, zasahuje ještě do řady dalších buněčných procesů.

Významnou oblastí uplatnění glutathionu jsou onkologická onemocnění. Bylo prokázáno, že glutathion chrání DNA před poškozením a tím současně přispívá k ochraně před maligní transformací. U onkologicky nemocných může glutathion přispět k ochraně zdravých buněk před negativním vlivem chemoterapie. Cytoprotektivní působení suplementace glutathionu na normální tkáň se vysvětluje selektivitou průniku glutathionu do buněk – proniká totiž preferenčně do normálních, nenádorových buněk. U nádorových buněk se sníženou aktivitou gamma-glutamyltransferázy dochází k blokadě přenosu komponent glutathionu dovnitř buňky, neboť pro přenos je nutná dostatečná aktivita tohoto enzymu. Naproti tomu u normálních buněk díky zachovalé aktivitě tohoto enzymu není průnik do buňky narušený, aktivita gamma-glutamyltransferázy se po exogením podání glutathionu u normálních buněk ještě zvyšuje; tím je umožněn značný průnik glutathionu do intracelulárního prostředí těchto buněk (např. imunitních), což je podmínkou zajištění jejich adekvátní funkce.¹⁷



prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
LF UK, ÚHK, Praha

MUDr. Marta Holíková
KOC Krajské nemocnice Liberec, a.s., Inpharm Clinic, Jesenice u Prahy

MUDr. Petra Garnolová
Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši

prof. MUDr. Pier Mario Biava
L'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Multimedica, Milán (Itálie)

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

PharmDr. Zdeněk Procházka
Edukafarm, Praha

PharmDr. Lucie Kotlářová
Edukafarm, Praha

MUDr. Martin Majirský
Inpharm Clinic, Brno

LITERATURA

- Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012;30:3012-9.
- Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
- Härtel C, Strunk T, Bucsky P, et al. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004;7:27:101-6.
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med* 2004;140:533-537.
- Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.

Efekt ochrany zdravých buněk glutathionem byl ověřen u pacientů léčených cisplatinou; parenterálně podávaný glutathion, jak ukázaly studie (např. u pacientek s karcinomem ovaria a pacientů s karcinomem žaludku), zlepšuje kvalitu života a snižuje nefrotoxicitu a neurotoxicitu léčby cisplatinou. V některých studiích se projevilo při přidání glutathionu i trend k vyšší účinnosti základní protinádorové léčby.¹⁸⁻²⁰

Glukany

Glukany patří mezi imunostimulancia přírodního původu. Osvědčenými glukany jsou beta-(1,3/1,6)-D-glukany, mezi něž patří i imunoglukan, což je vysoce purifikovaná přírodní látka, komplex biologicky aktivních polysacharidů, získávaný patentovaným způsobem izolace z hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*). Tato látka prostřednictvím různých receptorů na povrchu imunitních buněk způsobuje jejich aktivaci (**obrázek 2**). Imunoglukan aktivuje například NK buňky, fagocyty, zvyšuje migraci neutrofilů. Aktivované makrofágy jsou kromě fagocytózy a cytotoxické aktivity schopny secernovat více než stovku aktivních substancí. Aktivaci nespecifické imunitní odpovědi tak následuje i ovlivnění specifické složky imunity, včetně imunity protinádorové. Jak ukazují některé studie, glukany onkologičtí pacienti dobře snášejí, neboť zlepšují kvalitu jejich života.²¹⁻²³

Probiotika

Zajímavou možností posílení antikancerogenního působení a podpory protinádorové léčby jsou probiotika. Kromě toho, že svým prospěšným působením na činnost střev mohou zlepšovat střevní funkci nemocných a tím zlepšovat kvalitu života, existují studie, které dokládají antikancerogenní roli probiotik. Tyto účinky spočívají např. v inhibici mutagenní aktivity, ve snižování koncentrací některých klíčových kancerogenů a v antioxidačním působení zprostředkovaném aktivací anioxidačních enzymů.²⁴ Například probiotické kmeny *Lactobacillus rhamnosus* a *Lactobacillus paracasei* (kombinace označovaná jako Synbiotec) splňují všechny podmínky kvalitních probiotik; jsou lidského původu, mají vysokou odolnost vůči kyselému žaludečnímu prostředí, je u nich prokázána schopnost silné adheze k buňkám střevní sliznice, což je podmínkou eubiotické, digestivní a imunostimulační účinnosti.²⁵ Antimutagení účinky *Lactobacillus rhamnosus* (IMC 501) byly prokázány

ve studii, v níž působení tohoto probiotika vedlo ke snížení genotoxicity 4-nitrochinolin-1-oxidu a k jeho konverzi na méně toxické složky.²⁶

Další možnosti

Další příklad podpory protinádorové léčby může představovat i nepříliš známá látka – extrakt z embryí ryby dania pruhovaného (*Brachydanio rerio*) ve fázi raného stádia vývoje. V této fázi jsou v embryu přítomny proteinové diferenciační faktory kmenových buněk (DFKB). Vlivem DFKB dochází k expresi p53-tumor supresorového genu. Protein p53 má v buňce funkci senzoru poškození DNA včetně suprese hrozící nádorové transformace. Při poškození DNA dochází k navození signální kaskády, jejímž výsledkem je aktivace proteinu p53, která má za následek zastavení buněčného cyklu, což zajistí buňce čas k opravě DNA. Pokud proběhne úspěšná oprava, buňka může pokračovat v buněčném cyklu. Pokud je reparece neúspěšná, potom buňka navodí apoptózu. Protein p53 tedy chrání buňku před patologickou transformací.²⁷ Experimenty s DFKB na různých buněčných liniích nádorových buněk ukázaly významné zpomalení jejich proliferace.²⁸ Přípravek s obsahem DFKB byl testován v randomizované klinické studii, zahrnující 179 pacientů s hepatocelulárním karcinomem.²⁹ Ve skupině, kde byl přidáván uvedený přípravek ke standardní terapii, byly pozorovány významně lepší výsledky než ve skupině standardní terapie, proto studie pokračovala podáváním DFKB všem zařazeným pacientům. U téměř 20% pacientů došlo k regresi tumorů, u 16% ke stabilizaci onemocnění, celkový stav se zlepšil u 82,6% pacientů. V roce 2011 byla publikována další studie, do níž byli zařazeni pacienti s hepatocelulárním karcinomem v pokročilém stádiu, jimž byl přidáván ke standardní léčbě přípravek (DFKB); u 13% došlo ke kompletní odpovědi. Studie svědčí pro terapeutický potenciál DFKB.³⁰

Kombinace

Komplementární látky lze podle typu účinků různě kombinovat, např. IVC a glutathion se potencují v antioxidačním účinku, glutathion je dále důležitý pro regeneraci askorbátu, IVC navíc podporuje protinádorovou imunitu. V protinádorovém působení se doplňuje IVC (řada mechanismů), DFKB (prostřednictvím proteinu p53) a glukany (zlep-

šování protinádorové imunity). Dalším cílem může být působení antikancerogenní; např. kombinace glutathion (podpora eliminace kancerogenů játry)/probiotikum (snižování produkce kancerogenů, antigenotoxický účinek).

Příklad režimu komplementární terapie:

1-2x týdně:

- Glutathion (např. přípravek TAD 1200 mg i.v., podávat 15 min. před započatím aplikace chemo/radioterapie. Během remise nižší dávka – 600 mg i.v.).
- Vysokodávkovaný vitamin C (např. Viaskor 15 g, resp. 0,2 g/kg tělesné hmotnosti v i.v. infuzi, bezprostředně po ukončení aplikace chemoterapie. Při kontraindikaci chemo/radioterapie, např. pro snížený performance status, je možno zvýšit dávku až na 1,0 g/kg těl. hm. Během remise nižší dávka – 7,5 g, resp. 0,1 g/kg těl. hm.).

2krát denně (ráno, večer):

- Glukany (např. Imunoglukan 1–2 kapsle po 100 mg p.o.).
- Diferenciační faktory kmenových buněk (přípravek Synchro Levels 0,5 ml – 15 kapek p.o.).
- Probiotika (např. Eubiomed/*Lactobacillus rhamnosus* + *Lactobacillus paracasei*/ 1–2 kapsle p.o.).

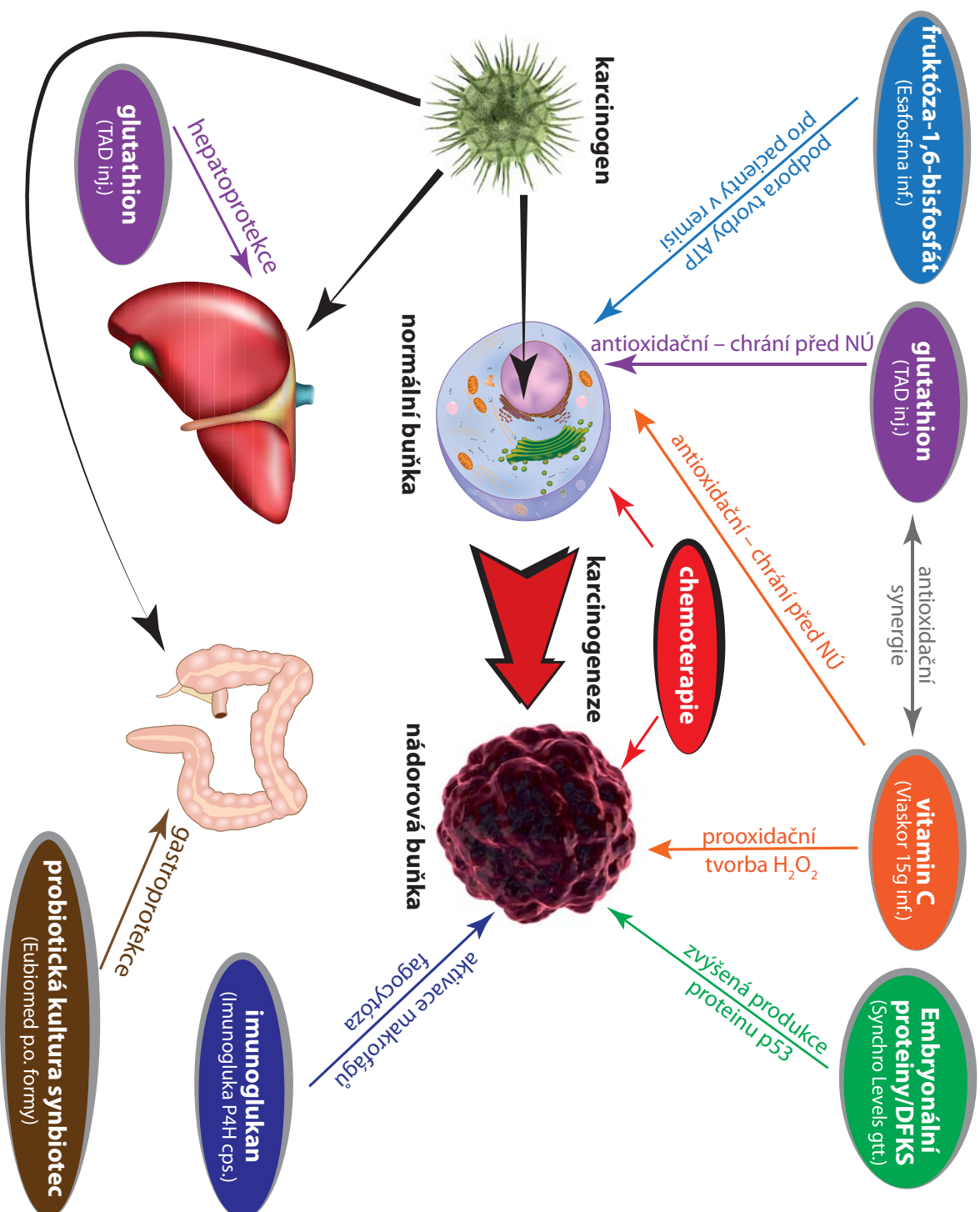
1krát měsíčně (pro pacienty v remisi):

- Fosfáty (např. Esafosfina/D-fruktóza-1,6-bisfosfát/5g, resp. 70 mg/kg těl. hm. v i.v. infuzi).

Závěr

- Racionální komplementární farmakoterapie má významné místo jako doplněk standardní onkologické léčby. Komplementární látky lze podle typu účinků různě kombinovat s ohledem na typ účinku, např. k ochraně zdravých tkání před nežádoucími účinky chemoterapie (a tím i ke zlepšení kvality života) může přispět kombinace IVC a glutathionu (potencují se v antioxidačním účinku, glutathion je dále důležitý pro regeneraci askorbátu).
- IVC navíc podporuje protinádorovou imunitu (k tomuto účinku přispívá i fruktóza-1,6-bisfosfát).
- Protinádorový účinek základní terapie mohou svými účinky podpořit IVC, DFKB a glukany, probiotika a glutathion. Komplementární terapie tak může přispět ke zvyšování kvality života pacientů, k lepší toleranci a případně i účinnosti léčby.

Komplementární farmakoterapie v onkologii



Souhrnné schéma představuje koncept komplementární farmakoterapie v onkologii založené na vlivu jednotlivých účinných látek na proces karcinogeneze.

1. V rámci podpory eliminace karcinogenů z organismu se využívá schopnosti glutathionu detoxikovat xenobiotika s doprovodným hepatoprotektivním účinkem. Obdobně se využívá vliv probiotických kultur Synbiotec na eliminaci potenciálních karcinogenů ze střeva.
2. Ochranný vliv na zdravou buňku, která je vlivem chemoterapie či radioterapie vystavena jejich nežádoucím účinkům, je založen na antioxidačním působení používaných účinných látek. Jde o vitamin C a glutathion. Tyto dvě molekuly vykazují synergické antioxidační působení při společném podávání, jelikož glutathion je schopen udržovat aktivní formu vitaminu C v redukované podobě po delší dobu. V období rekonvalescence působí na zdravé buňky blahodárně podávání fruktóza-1,6-bisfosfátu, který je donorem fosfátů využitelných pro tvorbu ATP v buňkách.
3. Nádorová buňka je charakterizovaná specifickým mikroprostředím, odlišným od normální buňky. Toho se farmakologicky využívá při podávání vitaminu C, který v okolí nádoru působí prooxidačně a tvorbou peroxidu vodíku snižuje životaschopnost nádorové buňky. Podpůrně podáváný imunoglukan aktivuje nespecifickou imunitní reakci založenou na aktivaci makrofágů a následnou fagocytózu antigenem označených nádorových buněk. Na nádorovou kmenovou buňku pak působí směs proteinů obsažená v Synchro Levels, jež vede ke zvýšené tvorbě proteinu p53, známého pro své reparační schopnosti u zdravé buňky a apoptické schopnosti u nádorové.