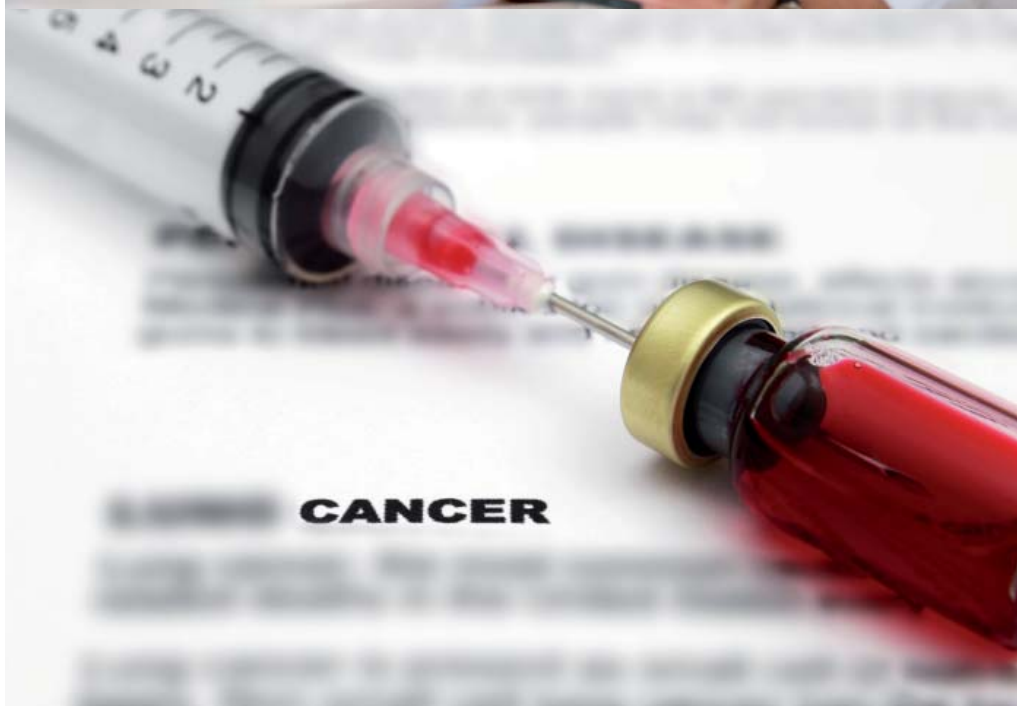




EDUKAFARM

medinews

ONKOLOGIE



Odborná redakce: Edukafarm

Copyright: © Edukafarm 2015

1. vydání

Tato tiskovina slouží jako edukační materiál vzdělávacího semináře organizovaného na Masarykově onkologickém ústavu v Brně a je poskytována pouze na vyžádání odborníka v oblasti zdravotnictví.

Grafická úprava:

Ing. Jindřich Hurt

Vybrané možnosti komplementární farmakoterapie v onkologii

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.¹
MUDr. Marta Holíková²
MUDr. Petra Garnolová³
MUDr. Pavel KostiuK, CSc.⁴
PharmDr. Lucie Kotlářová⁴
PharmDr. Zdeněk Procházka⁴
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.⁵
prof. MUDr. Pier Mario Biava⁶
MUDr. Martin Majrský⁷

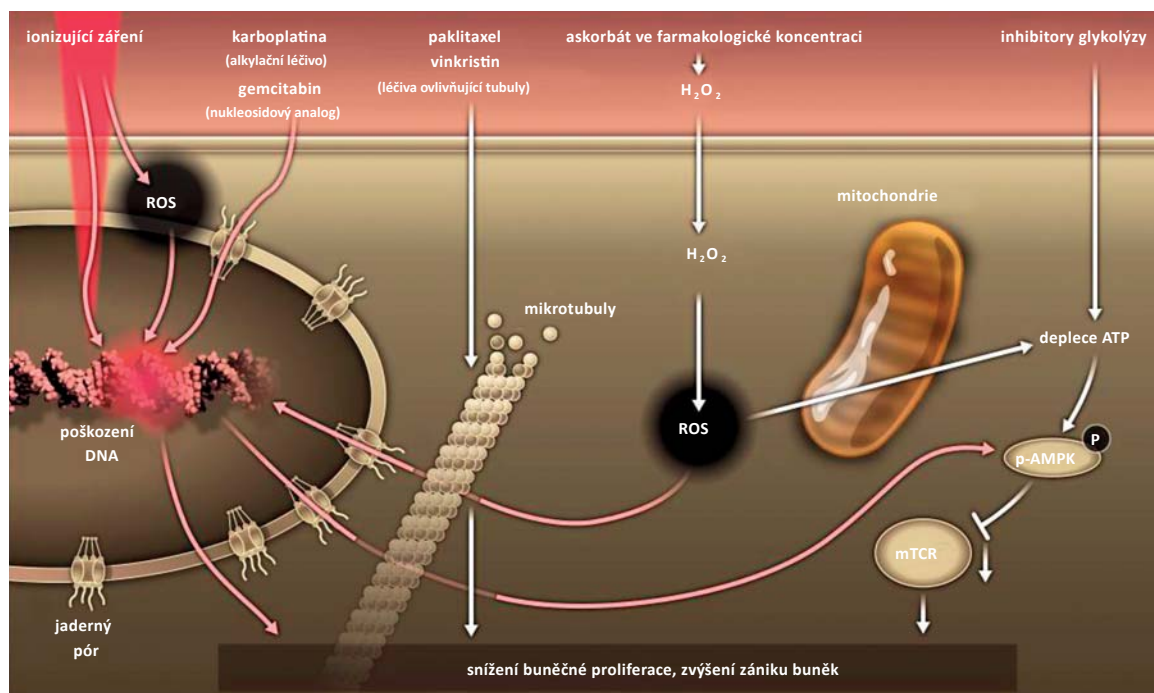
1. LF UK, ÚHKT, Praha
2. KOC Krajské nemocnice Liberec, a.s., Inpharm Clinic, Jesenice u Prahy
3. Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši
4. Edukafarm, Praha
5. Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
6. L'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Multimedica, Milán (Itálie)
7. Inpharmclinic, Brno

Terapie onkologických onemocnění je pravidelně doprovázena nežádoucími účinky, které pramení z nescifického 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 toxičtější. Proto je třeba hledat možnosti zlepšení kvality života onkologických pacientů omezením nežádoucí toxicity. K tomu slouží současně podávaná podpurná 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.



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. Snížená koncentrace ATP aktivuje proteinkinázu p-AMPK, což vede ke snížení aktivace 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. oblasti 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 bázi 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.)

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 karcinogenezi.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

Použití vysokodávkovaného, infuzně podávaného vitaminu C (IVC) jako komplementárního léčiva u onkologických pacientů je založeno na ověřeném předpokladu, že tito pacienti trpí často deficitem vitaminu C, který dosahuje preskorbutické až skorbutické úrovně.⁵ Díky nedostatku vitaminu 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 vitaminu C (IVC) vhodným doplňkem protinádorové léčby.⁶

Askorbát 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* zjištění

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

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

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.

selektivně cytotoxické působení farmakologických dávek vitaminu 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 buněk,⁹ (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 vitaminu 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 obdo-

bí. 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).

Glutathion

Glutathion je hlavním nitrobuněčným antioxidantem lidského organismu, a sehrává proto významnou roli v ochraně zdravých tkání před oxidativním 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)

Literatura:

1. 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.
2. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
3. 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.
4. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use. *Ann Intern Med.* 2004;140:533-537.
5. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
6. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al.: Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010;5:e11414.
7. Lee WJ. The prospect of vitamin C in cancer therapy. *Immune Netw* 2009;9:147-152.
8. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012;10:189.
9. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al.: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604-9.
10. Chen P, Yu J, Chalmers B. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 2012;23:437-44.
11. Du J, Martin SM, Levine M, et al.: Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;6:509-20.
12. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:443-57.
13. Deubzer B, Mayer F, Kuci Z, et al. H₂O₂-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. *Cell Physiol Biochem* 2010;25:767-774.
14. Ma Y et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*, 2014, 222 ra 18 (IF10)??
15. Chen P, Yu J, Chalmers B, et al. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 2012;23:437-16.. Fritz H, Flower G, Weeks L, et al. Intravenous Vitamin C and Cancer: A Sys-

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.

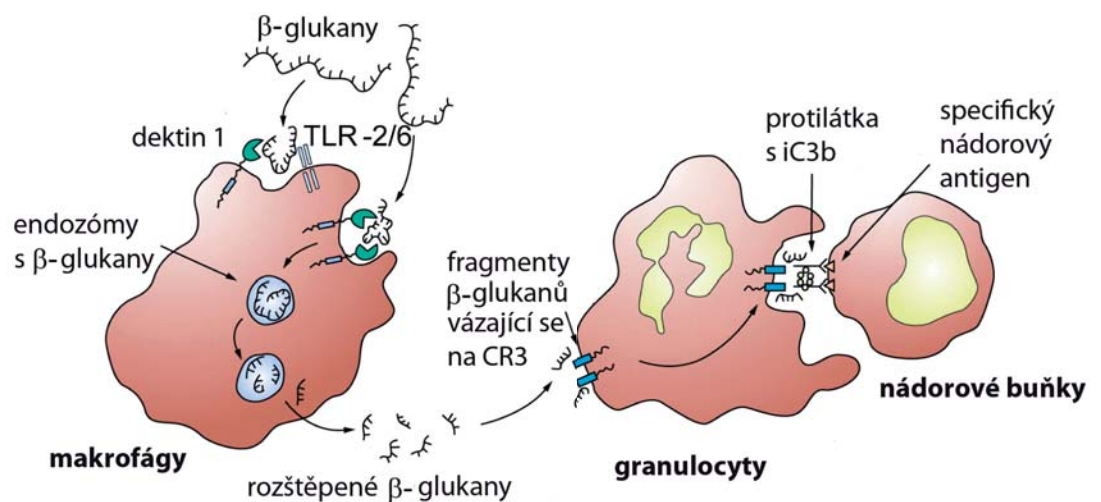
Významnou oblastí uplatnění glutathionu jsou onkologická onemocnění. Bylo prokázáno, že glutathion chrání DNA před poškozením a tím současně přispívá k ochraně před maligní transformací. U onkologicky nemocných může glutathion přispět k ochraně zdravých buněk před negativním vlivem chemoterapie. Cytoprotektivní 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 ga-

ma-glutamyltransferázy dochází k blokadě přenosu komponent glutathionu dovnitř buňky, neboť pro přenos je potřeba dostatečná aktivita tohoto enzymu. Naproti tomu u normálních buněk díky zachovalé aktivitě tohoto enzymu není průnik do buňky narušený, aktivita gama-glutamyltransferázy se po exogenním 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

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 projevil 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



Obrázek 2: Nové poznatky z farmakokinetiky a mechanismu účinku β-glukanů podporují použití purifikovaných β-glukanů v imunostimulaci: makrofágy ve stěvě fagocytují β-glukany (považované dříve za nevstřebatelné), které jsou v endozomech štěpeny na menší fragmenty. Makrofágy pak tyto fragmenty přenášejí do kostní dřeně a lymfatických uzlin, kde stimulují přítomné granulocyty.

Zdroj: Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2009;2:25.

Probiotika

Zajímavou možností posílení anti-kancerogenního 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 mutagení aktivity, ve snižování koncentrací některých klíčových kancerogenů a v antioxidačním působení zprostředkovaném aktivací antioxidačních 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 hrožící nádorové transformace. Při poškození DNA dochází k navození signalizační 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 reparace 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 regresii 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 glukán (zlepšování 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/radio-terapie. 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/radio-terapie, 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 základem 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.

tematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:280-300.

17. Tedeschi M, Bohm S, Di Re F, et al. Glutathione and detoxification. *Cancer Treat Rev* 1990;17(2-3):203-8.

18. Smyth JF, Bowman A, Parren T, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 1997;8:569-573.

19. Colombo N, Bini S, Miceli D, et al. Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:81-86.

20. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13:26-32.

21. Novak M, Vetricka V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory properties and antitumor activities of glucans (review). *Int J Oncol* 2013; 2: 357-64.

22. Vannucci L, Krizan J, Sima P, et al. Immunostimulatory properties and antitumor activities of glucans (review). *Int J Oncol* 2013; 2: 357-64.

23. Weitberg AB. A phase III trial of beta-(1,3)/(1,6) D-glucan in the treatment of patients with advanced malignancies receiving chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:40.

24. Kumar M, Kumar A, Nagpal R, et al. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. *Int J Food Sci Nutr* 2010;61:473-96.

25. Verdenelli MC, Ghelfi F, Silvi S, et al. Probiotic properties of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei* isolated from human faeces. *Eur J Nutr* 2009;48, 355-363.

26. Verdenelli MC, Ricciutielli M, Gigli F, et al. Investigation of the antigenotoxic properties of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 by gas chromatography-mass spectrometry. *Ital J Food Sci* 2010; 22(4):473-478.

27. Focus on p53 and cancer. Human mutation - Special Issue 2003;21:173-330.

28. Cucina A, Biava PM, D'Anselmi F, et al. Zebrafish embryo proteins induce apoptosis in human colon cancer cells (Caco2). *Apoptosis* 2006;11:1617-28.

29. Livraghi T, Meloni F, Frosi A, et al. Treatment with stem cell differentiation stage factors of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: an open randomized clinical trial. *Oncol Res* 2005;15:399-408.

30. Livraghi T, Ceriani R, Palmisano A, et al. Complete response in 5 out of 38 patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with stem cell differentiation stage factors: case reports from a single centre. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:254-60.

Kazuistika – možnosti podpůrné léčby v onkologii

Žena, 78 let, důchodkyně, výška 166 cm, hmotnost 64 kg. Osobní anamnéza: doposud se neléčila s ničím, ledvinové kameny nemá, funkce ledvin dobrá. Nekuřačka, pije kávu 2krát denně, pitný režim 2 l/den
Farmakologická anamnéza: Essentiale Forte, Citalec tbl.
Alergologická anamnéza: Tramadol, Furantoin, Biseptol.

Nynější onemocnění

Karcinom hlavy pankreatu, lokálně pokročilý, inoperabilní, stádium: T4N0M0. Stav po (stp.) endoskopické retrográdní cholangio-pankreatografii (ERCP) se zavedením stentu do žlučových cest (2/2014), stp. revizi břicha, extirpaci lymfatických uzlin v okolí pankreatu – negativní histologický nález, stp. choledochoduodenostomie (3/2014), stp. zahájení paliativní chemoterapie s gemcitabinem – podány 2 série, pro intoleranci ukončeno. Pokračováno v monoterapii 5-fluorouracilem (5-FU), opět intolerance chemoterapie (leukopenie, trombocytopenie). Pro nežádoucí účinky chemoterapie tato léčba ukončena, dále stanovena symptomatická terapie.

Klinický souhrn současného stavu

Základní diagnóza – karcinom hlavy pankreatu, inoperabilní, stádium T4N0M0, po 3 cyklech chemoterapie pro intoleranci léčba ukončena. Subjektivně – pacientka udává nechutenství trvající několik měsíců, úbytek hmotnosti od začátku onemocnění asi 14 kg. Dále pacientka udává únavu, slabost, občas bolesti v podžebří s propagací do zad. Objektivní nález: pacientka anikterická, mírné otoky dolních končetin kolem kotníků, ostatní nález přiměřený, krevní tlak 160/70, pulsová frekvence P 68/min, puls pravidelný, performance status (PS) dle WHO 1–2. Laboratorní výsledky: ledvinné funkce – urea, kreatinin v normě.

Terapie

Vzhledem k intoleranci chemoterapie indikována podpůrná léčba: vitamin C i.v. (IVC) v infuzi v dávce 0,1g/kg (7,5 g) + 600 mg glutathion (přípravek TAD) i.v. 1krát týdně (podáno celkem 6 aplikací v listopadu a prosinci 2014), přípravek Synchro Levels gtt (diferenciační

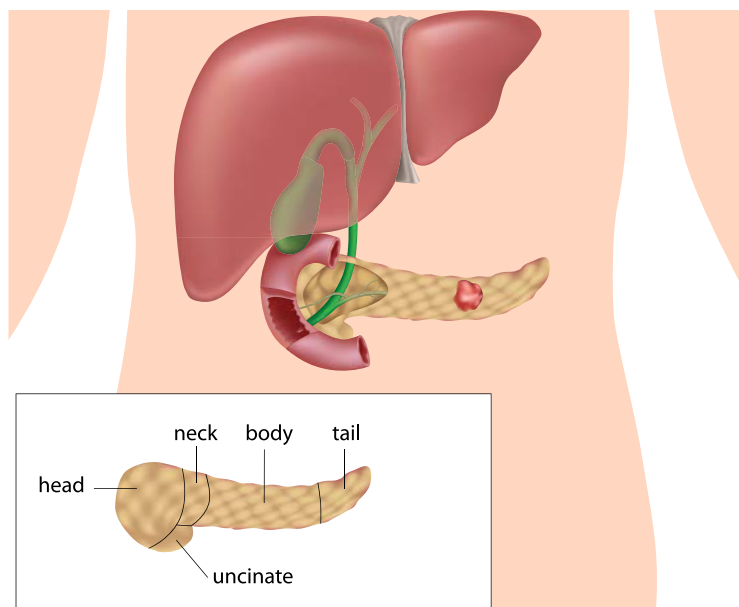
faktory kmenových buněk, vitamin A+, B1, B6, laktoferin) 3krát denně 15 kapek.

Kontrola po ukončení cyklu 6 infuzí (15. 12. 2014)

- subjektivně se pacientka cítí lépe, únava je menší, nechutenství nemá, přibrala 2 kg (váha 66 kg). Objektivně performance status 0–1, otoky kolem kotníků vymizely. Laboratorní nález: sérové hladiny urey a kreatininu v normě. Snášlivost infuzí dobrá, bez komplikací.
- Indikovány další infuze IVC + glutathion (TAD) i.v. 1krát týdně + Synchro Levels gtt. Kontrola 16. 2. 2015 po 12 aplikacích IVC: pacientka se cítí dobře, občas bolesti v podžebří, opět přibrala, váha 68 kg, otoky dolních končetin nejsou. Sérové hladiny urey, kreatininu a jaterní testy v normě. Doporučeno dalších 8 aplikací 1krát týdně IVC v dávce 0,2 g/kg (15 g) i.v. + glutathion (TAD) 600 mg i.v., Synchro Levels gtt.

Zhodnocení léčby

78letá pacientka se základní diagnózou karcinomu hlavy pankreatu, inoperabilním, klinické stádium T4N0M0, po nedokončené paliativní chemoterapii pro nežádoucí účinky dále doporučena podpůrná terapie: IVC 1x týdně + glutathion i.v. + Synchro Levels gtt. po dobu 6 měsíců (11/2014 – 4/2015), tolerance léčby dobrá, bez komplikací. Další kontrola v plánu 27. 4. 2015. Po této léčbě zlepšena kvalita života pacientky, především zlepšení chuti k jídlu (přibrala 4 kg), snížená míra únavy a prodloužení bezpříznakového období.



Kazuistika – možnosti komplementární léčby v onkologii

Žena, 53 let, zdravotní sestra, výška 172 cm, hmotnost 78 kg. Osobní anamnéza: běžné dětské nemoci, neléčí se s ničím, ledvinové kameny nemá, funkce ledvin dobrá. Kávu nepije, pitný režim 2,5l/den. Farmakologická anamnéza: neužívá žádné léky. Alergologická anamnéza: alergie neudává.

Nynější onemocnění

Karcinom prsu vpravo, stav po (stp.) biopsii (core-cut biopsie, CCB), histol. ductální adenokarcinom, triple negativní, stádium T2N1M0, klinické stádium IIB.

Klinický souhrn současného stavu

Základní diagnóza – karcinom prsu vpravo, histologicky ductální adenokarcinom, klinické stádium IIB., T2N1M0. Stagingová vyšetření (RTG srdce+plíce, SONO břicha a scintigrafie skeletu) byla negativní. Stp. CCB 10. 2. 2015.

Terapie

16. 2. 2015 byla zahájena neadjuvantní chemoterapie, v plánu 4 cykly EC (epirubicin, cyklofosfamid), dle výsledku kontrolní mamografie (MMG) případně operace nebo pokračování v chemoterapii 12krát paclitaxel v týdenním režimu.

Kontrola týden po 1. sérii chemoterapie

Pacientka udávala slabost, únavu, nespavost, cítila se vyčerpaná, asi 4 dny po chemoterapii měla silnou nevolnost, 2krát zvracela. Objektivně nálezy přiměřené, status performance dle WHO 0. Laboratorní nálezy: ledvinové funkce – urea, kreatinin v normě, jaterní testy a krevní obraz též.

Indikována komplementární léčba vitamínem C i.v. (IVC) v dávce 0,2 g/kg (15 g) + glutathion (přípravek TAD) 600 mg i.v. 1krát týdně od 23. 2. 2015 do 13. 4. 2015, podáno celkem 8 aplikací této komplementární léčby.



Kontrola 13. 4. 2015 po 8 aplikacích IVC + glutathion (po 3 sériích chemoterapie EC)

Pacientka se již po první aplikaci IVC + glutathion cítila mnohem lépe, měla více energie. Během dalších 2 sérií chemoterapie EC pacientka neměla nevolnosti, nebyla tak unavená a vyčerpaná, nespavost vymizela a pacientka udává větší chuť k jídlu. Celkově tedy byla výrazně zlepšena kvalita života.

Kontrolní odběry

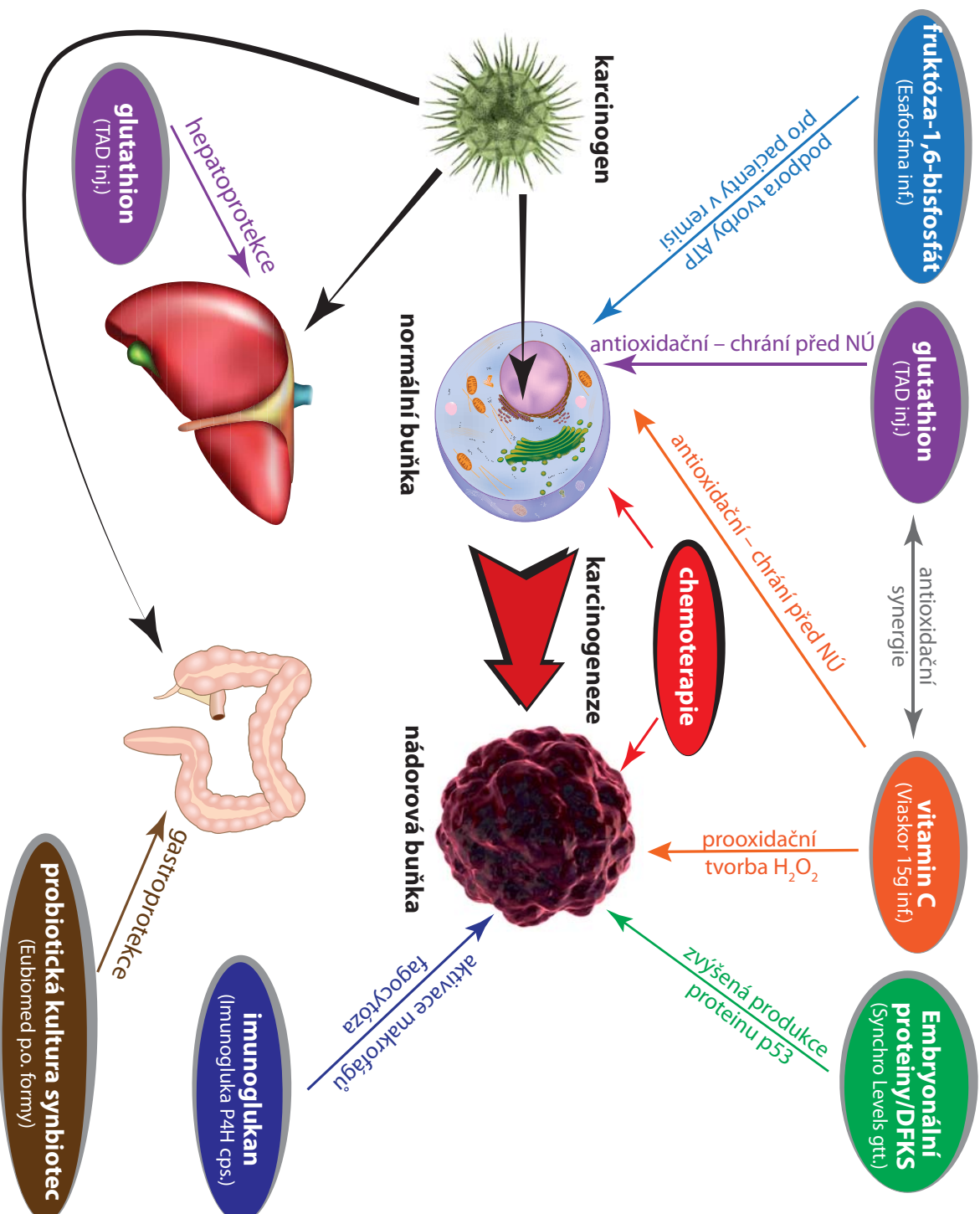
Sérové hladiny ury a kreatininu v normě, jaterní testy a krevní obraz

také. Snášenlivost infuzí IVC + glutathion dobrá – bez komplikací. Pacientka pokračuje v komplementární léčbě s neadjuvantní chemoterapií nadále.

Zhodnocení léčby

Pacientka se základní diagnózou karcinomu prsu vpravo, klinické stádium IIB. Onkologická léčba – neadjuvantní chemoterapie + současně podávána komplementární léčba IVC + TAD i.v. 1krát týdně. Výrazně zlepšena kvalita života, únava a vyčerpanost ustoupily, nevolnosti po chemoterapii nejsou, tolerance komplementární léčby dobrá, bez komplikací. V plánu je dokončení neadjuvantní chemoterapie a operace.

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 doprovodem 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 vitamín C a glutathion. Tyto dvě molekuly vykazují synergické antioxidační působení při společném podávání, jelikož glutathion je schopen udržovat aktivní formu vitamínu 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 vitamínu C, který v okolí nádoru působí prooxidačně a tvorbou peroxidu vodíku snižuje životaschopnost nádorové buňky. Podpůrně podávají 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.