

Možnosti fytofarmak v prevenci a terapii komplikací protinádorové léčby – 2. díl

Vilma Vranová, Jan Šaloun

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

V tomto pokračování se zaměříme na problematiku nervového systému. Potíže můžeme v principu rozdělit na ty způsobené léčbou (následky radioterapie či farmakoterapie), a potíže vyvolané skutečností, že osoba trpí závažným onemocněním – nespavost, úzkosti, deprese. Psychické potíže mohou samozřejmě trápit i rodinné příslušníky a pečující osoby.

Klíčová slova: fytofarmaka, stres, únava, nespavost, neuropatie.

Phytopharmaceuticals in preventing and treating complications of anticancer treatment – part 2

The second part of the paper is focused on the nervous system. Complaints basically fall into two categories: those induced by treatment (after-effects of radiotherapy or pharmacotherapy) and those caused by the fact that the person has a serious disease, which may include insomnia, anxiety, or depression. Obviously, mental complaints may also be encountered in family members and caregivers.

Key words: phytopharmaceuticals, stress, fatigue, insomnia, neuropathy.

Nežádoucí účinky léčby

Cerebrovaskulární poškození

Nežádoucím účinkem cytostatické léčby mohou být cerebrovaskulární poškození s následnými bolestmi hlavy nebo i rozvojem kognitivního deficitu (1). Z rostlinných léčiv lze v tomto případě použít extrakty z jinanu dvoulaločného.

Jinan dvoulaločný *Ginkgo biloba* (GB) (Tab. 1)

Dle Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) Tebokan extrakt EGB 761 zvyšuje toleranci vůči hypoxii, především v mozkové tkáni, inhibuje rozvoj mozkového edému a urychluje jeho regresi tam, kde otok již vznikl. Zvyšuje krevní průtok tkáněmi, především na úrovni mikrocirkulace i reologické vlastnosti krve. Flavonoidy inaktivují toxické kyslíkové radikály; ginkgolidy A a B i bilobalidy mají neuroprotektivní vlastnosti. Mnohé studie ověřují

další účinky extraktu EGB 761, např. redukci ototoxicity cisplatin (2, 3), případně posuzují jeho roli jako kofarmaka, zvyšujícího účinek chemoterapie (4, 5). Zde je nutno zdůraznit, že všechny tyto studie byly prováděny se standardizovaným extraktem EGB 761 (v ČR léčiva Tanakan, Tebokan, Tebofortan) a jejich výsledky není možné vztahovat automaticky na jiné přípravky, byť deklarující obsah extraktu GB, zejména ne na doplňky stravy (DS). V roce 2010 proběhla v Německu studie, která zkoumala obsah účinných látek v potravních doplňcích deklarujících obsah GB, podobná práce byla publikována v roce 2018. Autoři testovali složení DS dostupných na evropském trhu obsahujících (resp. deklarujících obsah) extraktu jinanu dvoulaločného jako účinné složky. Naprostá většina doplňků stravy extrakt v účinné dávce (rozuměj dostatečně vysoké) neobsahovala, popř. obsahovala extrakty z jiných rostlin, např. pohanky obecné (*Fagopyrum esculentum*) nebo

jerlínu japonského (*Sophora japonica*) (6, 7). Obsah jiných než deklarovaných rostlinných extraktů, případně užití jiných extrakčních postupů, může vysvětlovat i nejednotné informace o nežádoucích účincích nebo lékových interakcích, protože DS mohou obsahovat jiné obsahové látky než registrované léčivé přípravky. Platí zde stejné upozornění jako v případě silymarinu. Extrakt EGB 761 se připravuje sedimentací extrakcí v nepolárních rozpouštědlech a následnou purifikací, účinné látky totiž nejsou rozpustné ve vodě. Příprava čaje z listů ginkgo biloba tak nemá žádný smysl, naopak takto získaný nálev může obsahovat alergenní ginkgolové kyseliny, lektiny a jiné zdraví škodlivé látky, které v registrovaných léčivých přípravcích obsaženy nejsou.

Periferní neurotoxicita

Dalším nežádoucím účinkem terapie mohou být periferní neuropatie, s nimiž souvisí

Tab. 1. *Ginkgo biloba*

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Tanakan 40 mg	Standardizovaný extrakt Ginkgo biloba (EGB 761)	Dávkování závisí na indikaci Syndromy demence: Jednotlivá dávka: 120–240 mg Denní dávka: 240 mg Okluzivní choroba periferních tepen, závratě, tinitus: 120 mg denně	Údaje o interakčním potenciálu se liší. SPC registrovaných léčiv udávají, že žádné klinicky relevantní interakce nejsou dosud známy. Jiné zdroje (nerozlišující mezi léčivými přípravky a DS) upozorňují na nutnou opatrnost při kombinaci s platinovými deriváty, antracykliny či alkylačními látkami (8). Dostupné studie s warfarinem neukazují, že by mezi warfarinem a přípravky s GB docházelo k interakcím, nicméně při zahájení léčby, změně dávky GB, ukončování léčby přípravkem s GB nebo při změně přípravku se doporučují odpovídající kontroly.
Tebokan 40 nebo 120 mg			
Tebofortan 240 mg			
Gingio 40, 80, 120 mg	Acetonový extrakt Ginkgo biloba		

Není-li uvedeno jinak, dle SPC zmíněných přípravků

Tab. 2. *Adaptogeny*

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití
Vitango	200 mg suchého extraktu z oddenku a kořene rozchodnice růžové	Dospělí starší 18 let: 2 tablety denně

Dle SPC přípravku

Tab. 3. *Léčba nespavosti*

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Baldriparan	Lihový extrakt kozlíku lékařského 35 mg/tbl	1 tableta 30–60 min. před ulehnutím, případně s jednou dávkou užitou dříve v průběhu večera. Maximální denní dávka: 4 tablety.	Vzhledem k postupnému nástupu účinku není kořen z kozlíku lékařského vhodný pro akutní intervenční terapii poruch spánku. Pro dosažení optimálního léčebného účinku se doporučuje nepřetržitě podávání po dobu 2–4 týdnů.
Kozlík Kneipp	Práškováný kořen kozlíku lékařského 500 mg/tbl	1–2 potahované tablety 30–60 min. před ulehnutím. Maximální denní dávka je 8 potahovaných tablet.	
Klosterfrau Melisana koncentrát	List meduňky lékařské, kořen omanu pravého, kořen anděliky lékařské, kořen závoru lékařského, květ hřebíčkovce vonného, kořen galgánu pravého, plod pepře černého, kořen hořce žlutého, plod muškátovníku vonného, oploď pomeranče, kůra a květ skořicovníku cejlonského, plod kardamomu obecného	Perorální podání: užívá se 1 čajová lžička 1–3krát denně, zředěná dvojnásobným množstvím vody. Přípravek se užívá po jídle.	Furanokumariny obsažené v kořenu anděliky zvyšují citlivost kůže vůči UV záření. Přípravek obsahuje 66,8 % (obj.) alkoholu. V doporučených dávkách může nepříznivě ovlivnit pozornost a rychlost reakce osob, stejně jako účinek jiných léčiv. Mnohé studie také zmiňují interakční potenciál piperinu (14). Přípravek není vhodný pro pacienty podstupující chemoterapii.
Persen, Persen forte	Kořen kozlíku lékařského, nať meduňky lékařské, list máty peprné	Dospělí: 1–2 obalené tablety 2–3krát denně. Při insomnii 2 tablety hodinu před spaním.	Pacienti s gastroezofageálním refluxem by se měli vyvarovat užívání přípravků s obsahem máty peprné, protože ty mohou zesílit obtíže s pálením žáhy.
Novo Passit	Nať třezalky tečkované, nať mučenky pletní, kořen kozlíku lékařského, list a květ hlohu obecného, nať meduňky lékařské, květ černého bezu, květ chmele plazivého, guaifenesinum	5 ml přípravku 3krát denně. Podle potřeby je možno denní dávku zvýšit až na 3krát 10 ml.	Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) může indukovat izoenzymy 3A4, 1A2 a 2C9 cytochromu P450 a tím snižovat účinnost současně podávaných léčiv, které jsou těmito izoenzymy metabolizovány. Lékovou interakci také vyvolává indukce P-glykoproteinu intestinálního transportního systému. Přípravek není vhodný pro pacienty podstupující chemoterapii.

Čajové směsi

Čajová směs pro klidný spánek	Kořen kozlíku lékařského, nať meduňky lékařské, nať mučenky pletní	1 nálevový sáček se přelije 0,25 l vroucí vody a nechá se 5–10 min. vyluhovat v zakryté nádobě. Nesmí se vařit. Při poruchách spánku a usínání se použijí 2 nálevové sáčky na 1 šálek čaje před spaním.	Ovlivnění pozornosti nelze zcela vyloučit, přípravek by proto neměl být podáván cca 2 hodiny před činností vyžadující zvýšenou pozornost.
Nervová čajová směs	Kořen kozlíku lékařského, nať meduňkovy lékařské, nať máty peprné, plod fenýklu obecného sladkého		
Meduňkový čaj	Nať meduňky lékařské	1 nálevový sáček se přelije 0,25 l vroucí vody a nechá se 15 min vyluhovat v přikryté nádobě. Pije se 3x denně.	
Species nervinae planta	Nať máty peprné, nať třezalky tečkované, nať meduňky lékařské, květ chmele plazivého, květ heřmánku pravého, kořen kozlíku lékařského	1–2 nálevové sáčky se přelijí 0,25 ml vařící vody a po 10 minutách vyluhování se vyjmou. Pije se nejlépe na noc 30–60 min. před spaním.	Vzhledem k interakčnímu potenciálu třezalky tečkované a jejímu fotosenzibilizačnímu účinku není vhodná pro pacienty podstupující chemoterapii.

Dle SPC jednotlivých přípravků

Tab. 4. Anxiolytika

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Lavekan	80 mg levandulové silice		Léčivá látka obsažená v přípravku nevykazovala klinicky významný vliv na aktivitu izoenzymů cytochromu P-450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4

Dle SPC přípravku

i neuropatická bolest, v terapii jsou pak běžně užívána antiepileptika gabapentin, pregabalin nebo tricyklická antidepresiva. Alternativou

z oblasti fytotherapie je léčebné konopí (Konopí seté, Konopí indické, Cannabis sativa, Cannabis indica). Historie léčby konopím je

velmi dlouhá. První zmínky pocházejí z Číny ze 3. tisíciletí před n.l. a před rozšířením kys. acetylsalicylové šlo po alkoholu o nejrozšířenější analgetikum. Určitou komplikací pro legální terapii v současné době představuje režim výdeje na lékařský předpis s omezením ve vazbě na specializaci lékaře (9). Léčivé přípravky jsou připravovány v lékárně individuálně buď ve formě nativní drogy (ideálním způsobem aplikace je potom vaporizace – inhalace účinných

Tab. 5. Lékové interakce

Léčivá rostlina	Užití léčivé rostliny	Léčivo	Výsledky interakce	Komentář
<i>Aloe vera</i>	Laxativum, deklarovaný imunostimulační a rozličné další účinky	Všechny léky	Zpomaluje vstřebávání všech léčiv, nutný časový odstup (16)	Limonády s <i>Aloe vera</i> pravděpodobně neobsahují účinné látky v dostatečné koncentraci.
		Kortikosteroidy digoxin, diuretika, laxativa	Zvyšuje ztráty draslíku	
		Substráty CYP 3A4 a P-glykoproteinu	Aktivace CYP 3A4 a P-glykoproteinu (17)	
Brusnice brusinka <i>Vaccinium macrocarpon</i>	Užíván jako přípravek k samoléčbě močových infekcí	Warfarin	Dle SPC Warfarinu může zvyšovat riziko krvácení	
Chlorella	Detoxikační, imunomodulační, zdroj minerálů a vitaminů	Warfarin	Vysoké množství vit. K antagonizuje účinek warfarinu	Podle American Cancer Society nepotvrzují dostupné lékařské studie účinnost chlorelly v prevenci ani terapii rakoviny nebo dalších humánních onemocnění.
		Všechny léky	Biosorpce na řasovou biomasu (využívá se např. k čištění odpadních vod) Nutný časový odstup od všech léků	
Jitrocel kopinatý <i>Plantago lanceolata</i> (Psyllium)	Slizová droga – laxans	Všechny léky	Zpomaluje vstřebávání dalších léčiv, nutný časový odstup	
Lékořice hladká <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Expektorans, diuretikum, mírné laxans	Diuretika, kardioaktivní glykosidy, laxativa	Hypokalemie	Lékořice je častou součástí přípravků tradiční čínské medicíny, o jejím užívání tak nemusí vědět ani sám pacient. Vzhledem k prokázaným vedlejším účinkům a interakcím je vhodné konzultovat zejména dlouhodobé užívání této drogy s lékařem či farmaceutem.
		Kortikosteroidy	Glycyrrhizová kyselina blokuje přeměnu kortisolu na neaktivní kortison, vzniká pseudohyperaldosteronismus, hypokalemie, hypertenze, hypervolemie (18)	
		Orální kontraceptiva	Hypertenze, edémy, hypokalemie	
Len setý <i>Linum usitatissimum</i>	Laxativum	Všechna léčiva	Slizová droga, zpomaluje a snižuje vstřebatelnost léčiv	Nutný časový odstup od další medikace.
Ploštičník hroznatý <i>Cimicifuga racemosa</i>	Fytoestrogen	Substráty CYP 3A4	Inhibicí CYP3A4 zvyšuje toxicitu doxorubicinu a docetaxelu, in vitro byla popsána interakce s tamoxifenem (19)	
			Zásah do vlastních mechanismů účinků léčiv, modulační receptorů pro estradiol (20)	
Tabák selský <i>Nicotiana tabacum</i>	Stimulant		Kouření zvyšuje aktivitu CYP450, zejména CYP1A2 a 2B6. Substráty tohoto cytochromu se tak rychleji odbourávají a pro účinnou terapii mohou být nutné vyšší dávky těchto léčiv. Jako klinicky relevantní se tyto interakce jeví od spotřeby 10 cigaret/den (21).	Pokud kuřák náhle přestane kouřit (nebo přejde na elektronickou cigaretu), snižuje se enzymová aktivita CYP1A2 a nový ustálený stav vzniká cca do týdne. Tento pokles snižuje clearance léčiv metabolizovaných CYP1A2, a tím zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků (22).
Třapatka nachová <i>Echinacea purpurea</i>	Imunomodulační	Substráty CYP 1A2 a 3A4	Její deriváty indukují CYP1A2 a CYP3A4, interakce u léčby např. tyrozinkinázovými inhibitory, cyklofosfamidem, etoposidem, taxany či vinkaalkaloidy (19).	Nevhodná pro onkologické pacienty.
		Ovlivňuje celou řadu tyrozinkinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib, erlotinib aj.), snižuje i efekt irinotekanu.	Silný induktor CYP3A4 a působí i na CYP2C9.	

látek ze zahřáté drogy), či jejím zpracováním do tobolek k perorálnímu užití. Méně často se lze setkat se zpracováním do čípků či jiných lékových forem. V konopí bylo identifikováno více než 140 látek kanabinoidní povahy. Dvě hlavní účinné látky jsou THC (tetrahydrokanabinol) a CBD (kanabidiol). Mechanismem jejich působení je ovlivnění endokanabinoidních receptorů (CB1, CB2, TRPV1 a dalších). THC má kromě žádaného terapeutického účinku (analgetický, antispastický ad.) i ne vždy žádoucí účinek halucinogenní. Naopak CBD je halucinogenního účinku prost. Z terapeutického hlediska se pro většinu aplikací jako vhodné jeví variety konopí, které obsahují vyvážený poměr THC: CBD. CBD totiž vykazuje antipsychotický efekt a tlumí nežádoucí účinky THC. V registrovaných léčivých přípravcích na trhu v ČR se samostatný CBD nevyskytuje, ale jelikož se jedná o látku legální, je poměrně oblíbená v mnoha přípravcích pro vnitřní i zevní užití jak pro humánní pacienty, tak ve veterinární praxi (10).

Stres, únava, nespavost

Tyto potíže patří k nejčastějším problémům u onkologických pacientů a to bez ohledu na to, zda podstupují léčbu či nikoliv, trápí i rodinné příslušníky a pečovatele nemocných.

Adaptogeny

Dle Evropské lékové agentury jsou adaptogeny definovány jako sloučeniny, které zvyšují schopnost organismu přizpůsobit se vlivům prostředí a zabránit jeho poškození modulací systému primární reakce těla na stres, zejména osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (11).

Rhodiola rosea (*Rhodiola rosea*)

Léčivem, které je přímo indikováno k podpůrné léčbě únavy, je extrakt z rozchodnice

růžové, v ČR je registrováno pod názvem Vitango (tab. 2). V preklinických studiích bylo zjištěno, že extrakt z rostliny *Rhodiola rosea* uplatňuje svůj adaptogenní účinek normalizací přeměn monoaminů a β -endorfinu a snížením hladiny kortizolu (12).

Nespavost

Insomnie je velmi častá porucha projevující se potížemi s usínáním nebo častým přerušováním spánku. Před nasazením typických hypnotik stojí za úvahu vyzkoušet léčivé rostliny se sedativním účinkem. K těmto rostlinám patří v první řadě kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*). Extrakty z kozlíku inhibují aktivitu GABA transaminázy, čímž zvyšují koncentraci samotné GABA v synaptických šterbinách v mozku. Některé obsahové látky zároveň interagují s GABA-ergním systémem a mechanismus účinku je tak podobný benzodiazepinům (13). Dalšími využívanými rostlinami jsou meduňka lékařská (*Melissa officinalis*), chmel otáčivý (*Humulus lupulus*), mučenka pletní (*Passiflora incarnata*) nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (tab. 3).

Úzkostné poruchy

Strach a úzkost jsou u onkologických pacientů a jejich blízkých časté a pochopitelné. Lidé se odedávna pokouší zvládat úzkost a její somatické projevy pomocí rostlin. Nejrychleji působícím „anxiolytikem“ je inhalačně užívaný nikotin, rychlý anxiolytický účinek jeví samozřejmě alkohol. Existuje celá řada rostlin, které se tradičně využívají k mírnění neklidu a nespavosti – chmel, meduňka, mučenka, kozlík a mnoho dalších. Jediným registrovaným anxiolytikem rostlinného původu je levandulová silice (tab. 4). Mechanismus účinku levandulové silice je vysvětlován inhibicí presynaptických vápníkových kanálů na neuronálních synapsích a snížením vazeb-

ného potenciálu receptoru pro serotonin 1A (5HT1A), což je v klinickém obraze spojováno se zmírněním úzkosti, vnímání stresu a antidepresivním působením (15). Tento mechanismus účinku vylučuje užití levandulové silice jako rychlého hypnotika. Užívání levandulové silice spánek zlepšuje, ale je to dáno anxiolytickým účinkem, který se projeví nejdříve po týdnu užívání. Významný anxiolytický efekt jeví i léčebné konopí, které je popsáno výše.

Lékové interakce

Interakce registrovaných léčiv přírodního původu jsou probrány v příslušných kapitolách. V tabulce 5 se dále zaměřujeme na potenciální rizika a interakce často užívaných neregistrovaných přípravků, respektive doplňků stravy.

Závěr

Léčivá síla přírody je využívána od nepaměti. Většina léčiv přitom pocházela z rostlinné říše a nejenak je tomu i v současnosti. Mnohá moderní léčiva mají svůj přírodní předobraz, jehož kontury medicína a farmacie kolorují. Např. soudobá farmakoterapie v onkologii se neobejde bez analgetik anodyn na bázi opia, opominout nelze skupinu taxanů a mnoho dalších. Nejmodernější rostlinné léky jsou výsledkem kombinace poznatků o tradičních léčivých rostlinných terapiích a průkopnických výsledků vědeckého výzkumu. Registrovaná léčiva rostlinného původu jsou unikátní, a vzhledem k množství faktorů, které jejich přípravu a výrobu ovlivňují, nejsou vzájemně zaměnitelná v rámci generické substituce. V žádném případě pak nejsou zaměnitelná s doplňky stravy, které se často snaží podobný dojem navozovat. Jakost léčivého přípravku, garantovaná registračním řízením SÚKL, zásadně zvyšuje bezpečnost pacienta, pokud je daný přípravek užíván v souladu s SPC.

LITERATURA

1. Fayette D, Gaherová L, Kozák T, et al. Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 93–99. Doi: 10.14735/amko201793.
2. Dias MA, Sampaio AL, Venosa AR, Meneses Ede A, Oliveira CA. The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study. *Int Tinnitus J*. 2015; 19(2): 12–9. doi: 10.5935/0946–5448.20150003. PMID: 27186927.
3. Hendriyanto D, Setiamika M, Primadewi N. The effect of Ginkgo biloba against ototoxic hearing loss on advanced stage undifferentiated nasopharyngeal carcinoma receiving

4. cisplatin chemotherapy. *IJNPC* [Internet]. 2020 Jun. 20 [cited 2021 Aug. 5]; 2(02): 44–6. Available from: <https://talenta.usu.ac.id/IJNPC/article/view/3910>.
5. Chen X, Zeng L. Ginkgo biloba extract 761 enhances 5-fluorouracil chemosensitivity in colorectal cancer cells through regulation of high mobility group-box 3 expression. *Am J Transl Res*. 2018; 10(6): 1773–1783. PMID: 30018718; PMCID: PMC6038068.
6. Liu T, Zhang J, Chai Z, Wang G, Cui N, Zhou B. Ginkgo biloba extract Egb 761-induced upregulation of lincRNA-p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2. *Oncotarget*. 2017; 8(53): 91614–91627. doi: 10.18632/oncotar-

7. get.21345. PMID: 29207671; PMCID: PMC5710951.
8. Czeglé S, Tóth J, Jedlinszki N, Háznagy-Radnai E, Csopor D, Tekelová D. Ginkgo biloba Food Supplements on the European Market-Adulteration Patterns Revealed by Quality Control of Selected Samples. *Planta Med*. 2018; 84(6–07): 475–482.
9. Tawab M, Krzywon M, Schubert-Zsilavecz M. Dietary supplements with Ginkgo under the microscope. *Pharm. Ztg*. 2010; 20: 62–67.

Další literatura u autorky a na www.onkologiecs.cz