

Rostlinná cytostatika a imunomodulancia

--- Lékové interakce fytofarmak

Mgr. Jana Merhautová
jmerhaut@med.muni.cz

Vinca alkaloidy

Mechanismus účinku

- = interference s metabolismem mikrotubulů
- Poškození cytoskeletu účastnicího se mitózy
- Protein tubulin – dimer: α - a β -tubulin
- Dimery spolu interagují, vážou se vždy stejné podjednotky
- Mikrotubulus je „dynamicky nestabilní“:
 - Na (-) konci dochází k disociaci dimerů (depolymerizace)
 - Na (+) konci dochází k polymerizaci

Vinca alkaloidy svou vazbou brání (+) konci v růstu = dělicí vřeténko je nefunkční = neprobíhá mitóza = zástava dělení v metafázi

Taxany

Taxus brevifolia, *T. baccata* (Tis západoamerický, T. červený)

- Stromy a keře S. Ameriky a Evropy, okrasné v parcích
- Typické jehlicovité listy, semena obalena míškem (epimatium) – kromě míšků je celá rostlina jedovatá (i semena)

Diterpenické alkaloidy

- taxol, baccatin
- 10-deAcBaccatin → taxol → paklitaxel, docetaxel

Vinca alkaloidy

Vinca minor (barvínek menší)

- Polokeř, kožovité listy, fialovo-modré květy
- Okrasná rostlina

Catharanthus roseus (katarant růžový)

- Polokeř, tropy a subtropy
- V tradičním léčitelství antidiabetikum
- Produkční rostlina Vinca alkaloidů:

80 různých alkaloidů

– indolové:

- Dimerní alkaloidy vikristin, vinblastin – cytotoxický účinek
- Vinkamin – cerebrální vazodilatans
- Vindolin – hypoglykemizující účinek

Vinca alkaloidy

Indikace a HVLP

Vinkristin: VINCRISTINE TEVA inj.sol.

Vinblastin: VINBLASTIN TEVA, V. RICHTER inj.sol.

- Solidní nádory: Ca prsu, varlat, SCLC
- Hematoonkologie: leukémie, lymfomy, myelomy

Vindesin: nereg. v ČR

Vinorelbin: NAVELBINE, NAVIREL inj.sol.

NAVELBINE ORAL cps – p.o.

- pokročilý Ca prsu (ABC), NSCLC
- selektivnější s mitotickému cytoskeletu – méně NÚ

NÚ: Neurotoxická, myelosuprese, lokální toxicita a GIT toxicita

Taxany

Mechanismus účinku

= interference s metabolismem mikrotubulů

- Stabilizuje (-) konec mikrotubulu
- Nemůže dojít k disociaci dimerů tubulinu
- Funkce mikrotubulu je poškozena = zástava mitózy

FK: substrát CYP450 2C8 a 3A4 – možnost interakcí

NÚ: alopecie, mukositivity, myelosuprese...

Taxany

Indikace a HVLP

- Ca ovaria, prsu
- NSCLC
- Kaposiho sarkom
- Docetaxel také adenokarcinom žaludku, Ca prostaty, Ca hlavy a krku

Paklitaxel: ABRAXANE, ANZATAX, BREVITAX, EGILITAX, ONCOTAX, PACLIMEDAC, PACLINE...

- Abraxane: paklitaxel vázaný na nanočástice albuminu – lepší absorpce endotelem + zvýšené vychytávání tumorem

Docetaxel: DOCETAXEL, TAXOTERE

Kolchicin

Mechanismus účinku

= interference s metabolismem mikrotubulů

- Inhibice tvorby tubulinových řetězců

Antiuratický účinek: „paralýza“ leukocytů

- Aktivace zánětu v kloubech = okyselení + infiltrace leukocytů → jejich působení v kloubech prostředí dále okyseluje → precipitace dalších urátů...
- Kolchicin narušuje funkci cytoskeletu a tak brání pohybu fagocytů do místa zánětu

Indikace a HVLP

Akutní dnový záchvat (COLCHICUM-DISPERT)

Kolchicin

Colchicum autumnale (Ocún jesenní)

- Vytrvalá bylina podobná krokusu
- Vlhké louky střední Evropy a Asie
- Specifický životní cyklus – *filii ante patrem*
- Droga: *Colchici semen, C. tuber*
- K izolaci alkaloidů se užívá hlíza

Alkaloidy kolchicin, demekolcin

- Intoxikace: emeze, průjem, cévní poruchy, vysoké dávky paralyzují dechové centrum
- Kolchicin antiuraticum akutního dnavého záchvatu
- Jako cytostatikum se nepoužívá

Kamptotheciny

Camptotheca acuminata (kamptoteka ostrolistá)

- Strom jižní Číny a Tibetu
- Sbírá se kůra a plody

Indolové alkaloidy: kamptothecin

MÚ: inhibice topoizomerázy I

Polosyntetické deriváty a indikace

Topotekan: HYCAMTIN, TOPOTECAN

- Ca ovarii, SCLC, Ca děložního hrdla
- Irinotekan: CAMPTO, CANRI, IRINOTECAN
- Kolorektální Ca (komb. s 5-FU, biologickou léčbou)
- Rezistentní k účinku P-gp!

Podofylotoxin a deriváty

Podophyllum peltatum (noholist štitnatý)

- Mohutná bylina Severní Ameriky
- V lidovém léčitelství jako projímadlo a prostředek proti bradavicím

Pryskyřice s obsahem **lignanů: podofylotoxin, α - a β -peltatin**

MÚ: podofylotoxin interaguje s tubulinem, jeho polosyntetické deriváty jsou inhibitory topoizomerázy I

Podofylotoxin:

WARTEC, PODOFYLLI TCT.

- Bradavice a kondylomata

Polosyntetické deriváty

- Zdrojem lignanů je *Podophyllum emodii* (noholist himálajský)
- Deriváty neinteragují se složkami cytoskeletu!
- **MÚ:** inhibice topoizomerázy I

Etoposid: ETOPOSIDE

- Nižší toxicita než podofylotoxin
- Ca varlat, ovarii, plic, žaludku; lymfomy, leukémie

Teniposid: v ČR nereg.

NÚ: myelosuprese, mukositidy...

Anthracykliny

- Cytostatická antibiotika
- Produkty r. *Streptomyces*
- Minimální účinek na prokaryota, na eukaryota působí cytotoxicky
- Strukturně podobné tetracyklinům
- **MÚ**: interkalace → blok nasazení replikačních enzymů a transkripčních faktorů + inhibice topoizomerázy II + indukce ROS

Doxorubicin: CAELYX, MYOCET...

- *Streptomyces peuceoticus* var. *caesius*
- Polosynteticky z daunorubicinu
- **FK**: Zabudování do liposomů, (non-)pegylace...
- Ca prsu, plic, endometria, ovarií, štítné žlázy, močového měchýře; leukémie a lymfomy, mnohočetný myelom

Lektiny

Viscum album (jmelí bílé)

- Vždyzelený keřík, poloparazit listnatých i jehličnatých stromů
- Tuhé kožovité listy, bílé bobule
- Sbírá se X-II při těžbě dřeva

Viskotoxiny – směs polypeptidů

- Izolované látky i.v. ↓ TK, ale dráždí cévy

Lektiny – glykopeptidy

- Viskumin – cytotoxický a imunomodulační účinek
- **MÚ**: RIP protein = inhibuje proteosyntézu vazbou na eukaryotické ribozomy

Neproteinové AMK – kinurenin

Dále triterpenické látky, flavonoidy (↓ TK)

β-glukany

- Polysacharidy, strukturální jednotkou je glukóza v řetězci vázaná vazbami 1,3 a 1,6
- Imunostimulační, protizánětlivé, protinádorové, antifibrotické působení
- Nespecifická imunostimulace – aktivace makrofágů, stimulace T-buněk, aktivace NK-buněk, aktivace komplementu, zvýšení produkce protilátek
- Další účinky: hepatoprotektivní působení, snižují cholesterol a glykémii

Anthracykliny

Daunorubicin: v ČR nereg.

Mitoxantron: v ČR nereg.

NÚ: při vazbě na buněčné struktury dochází k vývoji ROS → oxidativní poškození, lipoperoxidace = kardiotoxicita (srdce má nízká množství SOD); myelosuprese, alopecie

Další cytostatická ATB

Bleomycin (BLEOMEDAC, BLEOMYCIN)

- Směs glykopeptidů z kultur *Streptomyces verticillus*
- **MÚ**: interkalace do NK → zlomy řetězců, inhibice replikace, transkripce a translace
- Lymfomy, skvamocelulární Ca hlavy a krku, Ca varlat...

Imunomodulancia

β-glukany z hub

Lentinus edodes (Houževnatec jedlý)

- Houba s nejstarší tradicí umělého pěstování
- Zástupce tradiční medicíny (a gastronomie) Číny, Japonska, Jihovýchodní Asie
- *šii-take* – „elixír života“

Lentinan (β-1,3-D-glukan)

- podporuje činnost obranných T-lymfocytů, regrese nádoru, urychluje tvorbu cytotoxických T-lymfocytů a makrofágů

Vitamíny B1, B2, niacin a prekurzor vit. D ergosterol

β-glukany z hub

Pleurotus ostreatus (Hlíva ústříčná)

- Houba všech vegetačních pásem
- Roste a pěstuje se i u nás
- Součást tradičních léčitelství („*elixír věčného mládí*“)

Pleuran (β-1,3/1,6-D-glukan)

Kyselina listová, vitamíny, bílkoviny
vláknina

Další rostliny s imunostimulačním účinkem

Uncaria tomentosa (unkárie plstnatá)

- Vilcacora, kočičí dráp
- Liána jižní a střední Ameriky (Amazonie)
- **Pentacyklické alkaloidy** unkarin, rhynchofylin..., látky steroidní povahy

Tabebuia impetiginosa

- Strom střední Ameriky
- Sbírá se kúra → nápoj lapacho
- **Lapachol, lapachon** – ATB, imunostimulans, antihistaminikum, cytotoxický účinek, teratogen (animální modely)
- Trísloviny

Roborancia, adaptogeny, tonika

Saccharomyces cerevisiae (kvasinka pivní)

- Droga: *Faex medicinalis*, *Faex siccata*, *Extractum faecis siccum*
- Promyté kvasnice zbavené hořkých látek
- **Polysacharidy buněčných stěn** – β-glukany
- Glykogen, mannany, bílkoviny, B-komplex...

Včelí produkty

- **Med (Mel)** – nektar z květů naštěpený žaludečními enzymy včely; glc, fru, sach, další sacharidy, vitamíny, cholin, ACh, stopy pylu...
- **Mateří kašička** – slouží ke krmení budoucí královny
- **Propolis** – tmel s dezinfekčním účinkem (roztoky v dermatologii, stomatologii) – aromatické kyseliny, alkoholy, flavonoidy...

Echinacea, rudbekie

Echinacea purpurea (Třapatka nachová)

- Bylina Severní Ameriky, okrasná v zahradách
- Součást tradičního léčitelství Sev. Ameriky
- Sbírá se kořen, květ a list

Polysacharidy, seskviterpenické alkoholy, sílice, trísloviny

- Aktivace granulocytů
- Protivirové účinky
- Dezinfekční a analgetický účinek

Roborancia, adaptogeny, tonika

- Skupina rostlinných drog používaných v tradičních léčitelstvích různých zemí
- **Evropa:** med a včelí produkty, pivní kvasinky
- **Asie:** ženšen, schizandra, eleuterokok, leuzea...

- **Tradiční medicína:** stimulanty (psycho-, kondice, sexuální)
- **Racionální medicína:** adjuvancia při rekonvalescenci, při vysokém zatížení, stresu, **geriatrika**

- Přesný mechanismus účinku ani konkrétní zodpovědné obsahové látky nejsou zcela známe, jsou předmětem výzkumu *in vitro* a *in vivo*
- Trh je zavalen doplňky stravy s těmito drogami

Roborancia, adaptogeny, tonika

Panax ginseng (Všehoji asijský)

- Horská bylina s typickým kořenem
- Plodem červené bobule
- Sbírá se kořen 5-6letých rostlin
- **Ginsenosidy** – steroidní glykosidy
- Kys. oleanolová, fytoestrogeny

Eleuterococcus senticosus (Eleuterokok štětinatý)

- Asijská dřevina, sbírá se kořen
- „Sibiřský ženšen“
- Saponiny – glykosidy kyseliny oleanolové (**eleuterosidy**), eleuterany, lignany...

Panax ginseng

Ginsenosidy – steroidní glykosidy

CNS

- podpora cholinergní transmise
- antinocicepční efekt

Imunita

- Zvýšení humorální i buněčné složky
- T-lymfocyty, NK-buňky
- Cytotoxická imunita – inhibice růstu tumorů, navození apoptózy, snížení invazivity *in vitro* a *in vivo*

Interakce léčiv s fytofarmaky

Interakce fytofarmak

Hypericum perforatum (Třezalka tečkovaná)

- FK-interakce: **induktor CYP450 1A2, 2C9, 3A4 a P-gp**
- FD-interakce: **s inhibitory MAO a SSRI**

Citrusová šťáva (gřep, pomelo a další)

- FK: **inhibitor CYP450 3A4 a P-gp**
- Zodpovědnými látkami jsou furanokumariny bergapten a jeho deriváty, dále také flavonoid naringenin

Ginkgo biloba (Jinan dvoulaločný)

- FK: rozporuplné výsledky
- FD: **inhibitor PAF** (INT s antikoagulancii a antitrombotiky)

Allium sativum (Česnek setý)

- FD: allicin působí antikoagulačně, antitromboticky

Roborancia, adaptogeny, tonika

Schizandra chinensis

(Klanopraška čínská)

- Liána východní Asie
- *wuweizi* – „strom pěti chutí“
- Sbírá se plod s oploďm, příp. semena
- **Lignany** (schizandrin, gomisiny, wuweizin)
- Také hepatoprotektivní účinek

Leuzea carthamoides (Parcha saflorová)

- Bylina původem z Altaje, součást tradičního léčitelství (Maralí kořen)
- **Ekdysteroidy** – mírně anabolicky působící látky

Interakce fytofarmak

- Obsahové látky rostlinných drog = xenobiotika
- Absorbují se, distribuují, metabolizují, vylučují = možnost **farmakokinetických interakcí**
- Mají i své vlastní farmakologické účinky = možnost **farmakologických interakcí**
- Při přípravě či výrobě fytofarmak se mohou objevit problémy se zpracováním = potenciál **farmaceutických interakcí**
- Nejproblematičtější rostliny:
třezalka, citrusy, ženšen, jinan, česnek
- Významné interakce také: echinacea, mucilaginosní drogy, lékořice

Interakce fytofarmak

Panax ginseng (Všehoji asijský)

- FK: zvyšuje hladinu digoxinu, warfarinu, PAD...
- **Časté geriatrikum!** (Geriativ Pharamton)

Echinacea purpurea (Třapatka nachová)

- FK: **inhibitor CYP450 3A4**
- FD: Vysoké dávky jsou hepatotoxické, může zvyšovat hepatotoxicitu současně podávaných léčiv (dlouhodobé podávání)

Mucilaginosní (*Althaea off.* a další)

- FK: interakce na úrovni absorpce léčiv ve střevech, zvýšení tvorby slizničního hlenu může brzdit vstřebávání léčiv (dlouhodobé podávání)