

# КОМПЛЕМЕНТАРНА И АЛТЕРНАТИВНА МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИЕТО НА РАКОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Антония Христова, Димана Димитрова, Момчил Ламбев, Силвия Михайлова

УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж – Варна,  
Медицински университет – Варна

## COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT OF CANCER

Antonia Hristova, Dimana Dimitrova, Momchil Lambev, Silvia Mihaylova

TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

В търсене на алтернативи в лечението на заболявания като рак, са насочени усилията на пациенти и учени. Лекарите често са негативно настроени, когато пациентите показват интерес към неконвенционални терапии и търсят съвет. За разлика от традиционните терапии, които обикновено са предоставени само след официално научно изследване за тяхната безопасност и ефективност, неконвенционалните терапии не са научно обосновани.

Около 80% от пациентите с ракови заболявания в Съединените щати и повече от 50% от пациентите с ракови заболявания в Европа използват комплементарна и алтернативна медицина (CAM) в комбинация или вместо конвенционалната терапия. Неудовлетвореността от стандартното лечение и страничните ефекти на химиотерапевтичната терапия са най-често срещаните причини за използване на нетрадиционни методи на лечение.

Амигдалин е едно от най-популярните неконвенционални противоракови средства за лечение, използвано от около 70 000 американци още през 70 години на миналия век.

Тетрахидроксиканабинолът (ТХК), съдържащ се в маслото от канабис, доказано предизвиква апоптоза на ракови клетъчни линии. Канабиноидите може да намалят туморния растеж и прогресията чрез модулиране пролиферацията на ракови клетки, туморната ангиогенеза и метастазирането като характерни белези на раковото заболяване.

### ABSTRACT

Searching for alternatives to the treatment of diseases such as cancer is where the efforts of patients and scientists are directed to. Doctors are often display a negative attitude when patients show interest in unconventional therapies and seek advice. In contrast to traditional therapies, which are usually provided only after an official scientific study of their safety and effectiveness, unconventional therapies are not scientifically justified.

About 80% of cancer patients in the United States and Canada and more than 50% of cancer patients in Europe use complementary and alternative medicine (CAM) in combination or instead of conventional therapy. The dissatisfaction with standard treatment and the side effects of chemotherapy are the most common reasons for using non-traditional methods of treatment.

Amigdaline is one of the most popular, unconventional anticancer treatments used by some 70,000 Americans in the 1970s.

Tetrahydrocannabinol (THC) contained in cannabis oil has been shown to cause apoptosis of cancer cell lines. Cannabinoids may reduce tumor growth and progression by modulating cancer cell proliferation, tumor angiogenesis and metastasis as characteristic features of cancer.

For over 40 years Renee Kays has treated hundreds of cancer patients with Essiac. She reports that she has been using one of the herbs by injection and the others as tea and has modified the healing formula several times on the basis of her experience.

The four Essiac herbs are roots of burdock (*Arcium lappa*), Indian rheum (*Rheum palmatum*), sorrel

В продължение на 40 години Рене Кайс е лекувала с Essiac стотици раково болни пациенти. Съобщава, че е прилагала една от билките чрез инжектиране, а другите като чай и е модифицирала лечебната формула няколко пъти въз основа на нейния опит. Четирите основни билки в Essiac са корен от реней (*Arctium lappa*), индийски ревен (*Rheum palmatum*), киселец (*Rumex acetosella*) и кора от слизест бряст (*Ulmus fulva* или *U. rubra*). Поддръжниците на Essiac твърдят, че това укрепва имунната система, подобрява апетита, облекчава болка и подобрява общото качество на живот. Те също твърдят, че това може да намали размера на тумора и да удължи живота на хората с различни видове рак.

**Ключови думи:** комплементарна и алтернативна медицина, рак, амигдалин, тетрахидроксиканбинол, Essiac

## ВЪВЕДЕНИЕ

В търсене на алтернативи в лечението на заболявания като рак, са насочени усилията на пациенти и учени. Лекарите често са негативно настроени, когато пациентите показват интерес към неконвенционални терапии и търсят съвет. За разлика от традиционните терапии, които обикновено са предоставени само след официално научно изследване за тяхната безопасност и ефективност, неконвенционалните терапии не са научно обосновани.

Около 80% от пациентите с ракови заболявания в Съединените щати (Saghatchian M, et al., 2014) и повече от 50% от пациентите с ракови заболявания в Европа използват комплементарна и алтернативна медицина (САМ) в комбинация или вместо конвенционалната терапия (Huebner J, et al., 2014). Неудовлетвореността от стандартното лечение и страничните ефекти на химиотерапевтичната терапия са най-често срещаните причини за използване на нетрадиционни методи на лечение (Gillett J, et al., 2012; Citrin DL, et al., 2012), а именно хомеопатия, фитотерапия, акупунктура, традиционна китайска медицина и др. (Fischer FH, et al., 2014).

На фона на широката употреба на естествени природни съединения, информацията за тяхната терапевтична ефикасност е все още оскъдна. Съществуват данни за редица натурални средства за лечение на ракови заболявания, но едва сега започват проучвания относно механизма им

(*Rumex acetosella*) and *Ulmus fulva* or *U. rubra*. Supporters of Essiac say it strengthens the immune system, improves appetite, relieves pain and improves overall quality of life. They too claim that this can reduce the size of the tumor and prolong the lives of people with various types of cancer.

**Keywords:** complementary and alternative medicine, cancer, Amigdaline, tetrahydrocannabinol, Essiac

на действие, правят се рандомизирани проучвания с цел доказване тяхната ефикасност.

### АМИГДАЛИН

През 1830 г. немският химик Юстус Лебиг за първи път изолирал цианогенен дигликозид, който нарекъл амигдалин (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>11</sub>) – съдържащ витамин В17. Получил го от ядките на горчивия бадем, но той е наличен във всички ядките на плодовете от семейство Rosaceae, като *Prunus persica* (праскова), *Prunus armeniaca* (кайсия) и *Prunus amygdalus amara* (горчив бадем).

Данни за прилагането му върху пациенти има още от 1920 г. Амигдалин става едно от най-използваните неконвенционални средства за лечение на рак в САЩ в периода 1970-1980 г. Повече от 70 000 американци използват амигдалин.

През 1920 г. калифорнийски лекар на име Ърнест Кребс съвсем случайно открива вещество, изолирано от кайсиеви ядки, а през 1952 г. неговият син д-р Ърнест Кребс-Младши, биохимик от Сан Франциско, представя пречистената му форма. Този продукт получил името Лаетрил. Лаетрилът в сравнение с амигдалина съдържа по-висока концентрация на В17 и е по-лесно разтворим (CHARLOTTE G., 1977).

Според д-р Кребс-Младши ракът е следствие от хронично нарушаване на обмяната на веществата. Може да се определи като заболяване на витаминен дефицит, предизвикан от недостига на съществени компоненти в храненето на съвременния човек (ERNST T. KREBS, JR., 1946). Амигдалинът със съдържащия се в него цианид

прониква през клетъчните мембрани и достига високи вътреклетъчни концентрации. Раковите клетки съдържат ензим, наречен бета-глюкозидаза. Когато амигдалин взаимодейства с този ензим, дигликозидът се разпада на две гликозидазни молекули, една бензалдехидна и една водороден цианид. Цианидът и бензалдехидът действат мощно и едновременно срещу раковите клетки, без това да е заплаха за самия организъм. В клетките на здравия организъм се съдържа ензимът роданеза, който не позволява цианида да бъде освободен. В този случай амигдалинът доставя енергия на клетките. Детоксикацията на цианидите се извършва именно под действието на ензима роданеза, който при наличие на сернисти съединения преобразува свободния цианид в нетоксични съединения, а те се извеждат с урината.

През 2014 г. екип от немски уролози провеждат изследване, предназначено да оцени дали амигдалин променя прогресията на метастатичните туморни клетки от няколко клетъчни линии на рак на пикочния мехур. Инвазията и метастазирането създават основни затруднения в лечението на злокачествените заболявания и те са основна причина, водеща до неуспех.

*Резултатите безспорно потвърждават, че амигдалинът значително намалява прикреването на раковите клетки към стените на пикочния мехур на ракови клетъчни линии в сравнение с нетретирани клетки (Jasmina Makarevic', et al., 2014).*

#### **Амигдалин:**

- Намалява нарастването на туморния ендотелум и тумор-матричното взаимодействие;
- Променя миграционното поведение на туморните клетки;
- Взаимодейства с интегрин  $\alpha$  и  $\beta$  на повърхността на експресия;
- Модифицира интегрините;
- Унищожава интегрини  $\beta_1$  и  $\beta_4$ .

Есиак е друга алтернатива за лечение – билкова смес, която широко се използва в Канада повече от 90 години. Оригиналната рецепта съдържа четири билки и се твърди, че са били използвани от един индиански лечител, „за да очисти тялото и да го върне в равновесие с великия дух“. През 20-те години Essiac е популяризиран от Rene Caisse, медицинска сестра, работеща в Брайсбридж, Онтарио. Билковата смес станала известна като Essiac (Caisse).

В продължение на 40 години Рене Кайс е лекувала с Essiac стотици раково болни пациенти.

Съобщава, че е прилагала една от билките чрез инжектиране, а другите като чай и е модифицирала лечебната формула няколко пъти въз основа на нейния опит.

Четири основни билки в Essiac са корен от репей (*Arctium lappa*), индийски ревен (*Rheum palmatum*), киселец (*Rumex acetosella*) и кора от слизест бряст (*Ulmus fulva* или *U. rubra*). Поддръжниците на Essiac твърдят, че това укрепва имунната система, подобрява апетита, облекчава болката и подобрява общото качество на живот. Те също твърдят, че това може да намали размера на тумора и да удължи живота на хората с различни видове рак (Elizabeth Kaegi, 1998).

#### **БИЛКИТЕ В ОТВАРАТА ЕСИАК**

**Козият киселец** е най-важната билка във формулата. Основното ѝ действие е свързано със смалвяване и разграждане на туморите. Тя съдържа големи количества от витамините А, В, С, D, Е, К, Р и U. Има високо съдържание на минерали, включващо натрий, калций, сяра, желязо, магнезий, хлор, силиций, и микроелементите мед, йод, манган и цинк. Също така съдържа ябълчена, оксалова, танинова и винена киселини, както и голямо количество хлорофил и каротеноиди. Хлорофилът повишава количеството кислород в тялото. Счита се, че ракът не може да се развива при повишени нива на кислород в тялото. Каротеноидите в черния дроб се преобразуват във витамин А, който е антиоксидант с много високо съдържание на оксалова киселина. Представлява основен фактор за антитуморните и противораковите аспекти на билката. Оказва се, че действието на билката във формулата е насочено към спирането на метастазирането на раковите клетки (Fabricia S Predes et al., 2013).

**Коренът от репей** се използва от векове. Тази билка е изключително силно средство за прочистване на кръвта. Тя също така е богата на витамини, има сходно съдържание на минерали като козия киселец. Репеят съдържа фосфор, калий, селен. Основната съставка в репея е полизахарид, наречен инулин. Инулинът укрепва жизнено важни органи. Той е мощен имуномодулатор, който подсилва действието на белите кръвни телца.

**Коренът от турски ревен** е силно средство за прочистване на черния дроб. Тази билка има изключително високо съдържание на витамини и минерали: витамините В комплекс, С и Р, калций, фосфор, калий, йод, мед, сяра, цинк, силиций, магнезий, манган, както и танинова, ябълчена, оксалова киселини.

**Кората от слизест бряст** е добре известна заради силно хранителните ѝ свойства. Тя спомага за съживяването на изтощените организми. Билката съдържа витамините А, В, С, К и Р, и високо съдържание на минерали и танинова киселина. Тя има успокояващо действие и е с богато съдържание на клей, а това ѝ свойство намалява възпалението и понижава чувствителността към киселините.

#### **Научни изследвания, доказващи противотуморната активност на Есиак**

- През 2007 г. учените проведоха *in vitro* изследване на действието на отварата Есиак върху ракови клетки при рак на яйчниците. Резултатите показаха, че Есиак има силно антиоксидантно действие, значителен имуностимулиращ ефект и значителна противотуморна активност спрямо раковите клетки при рак на яйчниците (Mauro Mazzocut, et al., 2016).
- Изследване на действието на Есиак върху човешки туморни клетъчни линии откри, че в големи дози Есиак „демонстрира антипролиферативни и диференциращи свойства”.
- При изследването на противораковото действие на чая Есиак през 2004 г., събраните от изследването данни показваха, че „чаят Есиак притежава силно антиоксидантно и предпазващо ДНК действие, свойства, които са често срещани при природните противоракови лекове”.
- При изследване на способността на чая Есиак да модулира растежа на раковите клетки и имунния отговор, изследователите, провели изследването, откриха, че Есиак може да спира растежа на туморните клетки, като същевременно имунният отговор се подобрява вследствие на антигенно стимулиране (Kah Hoong Chang, et al., 2011).

#### **ТЕТРАХИДРОКСИКАНАБИНОЛ**

Има ли път, който ще доведе до завръщането на канабиса в традиционната медицина? Отговорът е ясен, процесът вече е започнал. Следва същият процес, който всеки фармацевтичен продукт трябва да измине, за да получи регулаторно одобрение: доказателство за биохимична еднородност и стабилност, заедно с безопасността и ефикасността, доказани чрез рандомизирани клинични изпитвания (RCT) (Ethan B. Russo et al., 2016).

Канабиноидите са липидни медиатори, изолирани първоначално от конопеното расте-

ние *Cannabis sativa*, които продуцират ефектите си чрез активиране предимно на два рецептора, които са G-протеин свързани: канабиноиден рецептор 1 (CB1), който се намира в мозъка и канабиноиден рецептор 2 (CB2), който предимно е разпространен в не-невронни тъкани. Напоследък многобройни проучвания са показали ролята на канабиноидите като потенциални противотуморни лекарства поради тяхната способност да намаляват тумора при различни животински модели (D Vara, et al., 2011), включително глиом, (Velasco G, et al., 2007), рак на гърдата (Qamri Z, et al., 2009; Caffarel MM, et al., 2006) и рак на простатата (Sarfaraz S, et al., 2005; Olea-Herrero N, et al., 2009). Последни изследвания също така съобщават, че синтетичният канабиноид WIN-55 212-2 инхибира растежа на НСС (хепатоцелуларния карцином) (Giuliano M, et al., 2009; Pellerito O, et al., 2010).

Описано е, че 9-тетрахидроканабинолът (9-THC), основната активна съставка на марихуаната, предизвиква клетъчна смърт при различни видове рак посредством стимулиране на ER стресовия път, който активира автофагия и провокира апоптоза (Salazar M, et al., 2009; Lorente M, et al., 2011).

Автофагията е клетъчен механизъм на саморазграждане, при който цитоплазмените компоненти и вътреклетъчните органели се изолират в двумембранни везикули и се доставят за разграждане до лизозомите (Dikic I, et al., 2010; Glick D, et al., 2010). В черния дроб автофагията има важна роля в регулирането на енергийния баланс за основни клетъчни функции (Yin XM, et al., 2008). Функционалната автофагия действа като метаболитен стресов буфер. Редица доказателства подкрепят ролята на автофагията за стимулиране на клетъчната смърт и апоптозата (Liu YL, et al., 2010; Chen N, et al., 2009; Rautou PE, et al., 2010).

#### **Резултати от проведени проучвания обобщават:**

- 9-THC и JWH-015 (канабиноиден селективен рецепторен агонист) индуцират автофагия и апоптоза, основаващи се на CB2 рецепторна активация.
- 9-THC и JWH-015 инхибират нарастването на човешки НСС линии (HepG2 и HuH-7) чрез автофагова стимулация.
- Активиране на аденозин-монофосфат киназата (АМПК) и трибъл хомолог 3 (TRB3) са включени в 9-THC- и JWH-015-индуцирана автофагия и апоптоза на НСС клетки.

- АМПК и TRB3 регулират канабиноид-индуцираната автофагия на НСС клетки посредством различни механизми.
- Механизма на активиране на АМПК от канабиноидите е в пряка зависимост от СаМКК (калмодолин активирана киназа) (D Vara, et al., 2010).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Докато ефикасността на тези и редица други природни продукти се доказва, всеки ден се диагностицират нови заболявания от рак. Целта не е да се дава фалшива надежда, а съвременната медицина да повярва в това, че природата „знае“ най-точния и безвреден механизъм да коригира грешката. Ние сме част от природата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Caffarel MM, Sarrío D, Palacios J, Guzman M, Sanchez C.(2006); Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res.*;66:6615–6621.
2. CHARLOTTE GRAY; (CMA JOURNAL/ NOVEMBER 5, 1977/VOL.117); Laetrile: Canada's legal position firm but pressure in the South grows
3. Chen N, Karantza-Wadsworth V. Role and regulation of autophagy in cancer.(2009), *Biochim Biophys Acta* 1793: 1516–1523.
4. Citrin DL, Bloom DL, Grutsch JF, Mortensen SJ, Lis CG (2012) Beliefs and perceptions of women with newly diagnosed breast cancer who refused conventional treatment in favor of alternative therapies. *Oncologist* 17: 607–612.
5. D. Vara, M. Salazar, N. Olea-Herrero, M. Guzmán, G. Velasco and I D'az-Laviada, (2015), Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. This article has been corrected since Advance Online Publication and a corrigendum is also printed in this issue
6. Dikic I, Johansen T, Kirkin V.,(2010), Selective autophagy in cancer development and therapy. *Cancer Res* 2010; 70: 3431–3434.
7. Elizabeth Kaegi, MB, ChB, MSc, on behalf of the Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer, Research Initiative,(1998), *Unconventional therapies for cancer: Essiac.*
8. ERNST T. KREBS, JR.,(1946);“CANCER OR CANCERS?”; Division of Anatomy, University of California Medical School, San Francisco 22, California.;
9. Ethan B. Russo,(2016); *Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues*
10. Fabricia S Predes, Ana LTG Ruiz, João E Carvalho, Mary A Foglio and Heidi Dolder, (2014); Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of *Arctium lappa* root extracts.
11. Fischer FH, Lewith G, Witt CM, Linde K, von Ammon K, et al. (2014) High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med* 14: 46.
12. Gillett J, Ientile C, Hiscock J, Plank A, Martin JM (2012) Complementary and alternative medicine use in radiotherapy: what are patients using? *J Altern Complement Med* 18: 1014–1020.
13. Giuliano M, Pellerito O, Portanova P, Calvaruso G, Santulli A, De Blasio A et al., (2009), Apoptosis induced in HepG2 cells by the synthetic cannabinoid WIN: involvement of the transcription factor PPARgamma. *Biochimie*; 91: 457–465.
14. Glick D, Barth S, Macleod KF. (2010), *Autophagy: cellular and molecular mechanisms.* *J Pathol*
15. Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott FJ, et al. (2014) User Rate of Complementary and Alternative Medicine (CAM) of Patients Visiting a Counseling Facility for CAM of a German Comprehensive Cancer Center. *Anticancer Res* 34: 943–948.
16. Jasmina Makarevic', Jochen Rutzl, Eva Juengel, Silke Kaulfuss, Igor Tsaur, Karen Nelson, Jesco Pfitzenmaier, Axel Haferkamp., Roman A. Blaheta;(2014); *Amygdalin Influences Bladder Cancer Cell Adhesion and Invasion In Vitro*
17. Kah Hoong Chang, Rachel Brodie, Mei Ann Choong, Karl J Sweeney, and Michael

- J Kerin,(2011); Complementary and alternative medicine use in oncology: A questionnaire survey of patients and health care professionals
18. Liu YL, Yang PM, Shun CT, Wu MS, Weng JR, Chen CC. (2010), Autophagy potentiates the anti-cancer effects of the histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Autophagy* ; 6: 1057–1065.
  19. Lorente M, Torres S, Salazar M, Carracedo A, Hernandez-Tiedra S, Rodriguez-Fornes F, et al.(2011), Stimulation of the midkine/ ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action *Cell Death Differ*
  20. Mauro Mazzocut, MS(LIS), Ivana Truccolo, MSc, Marialuisa Antonini, MSc, Fabio Rinaldi, MSc Comp Sc, PhD, Paolo Omero, MSc(Comp Sci), PhD, Emanuela Ferrarin, MSc Pharm, Paolo De Paoli, M.D, and Carlo Tasso, Eng.,(2016), Web Conversations About Complementary and Alternative Medicines and Cancer: Content and Sentiment Analysis)
  21. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, Diaz-Laviada I.,(2009), Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-methanandamide and JWH-015: involvement of CB2. *Br J Cancer*;101:940–950.
  22. Pellerito O, Calvaruso G, Portanova P, De Blasio A, Santulli A, Vento R et al.,(2010), The synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating p8/ CCAAT/enhancer binding protein homologous protein (CHOP)/death receptor 5 (DR5) axis. *Mol Pharmacol*; 77: 854–863.)
  23. Rautou PE, Mansouri A, Lebrech D, Durand F, Valla D, Moreau R.(2010), Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123–1134).
  24. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Egia A, et al.,(2009), Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest.*;119:1359–1372
  25. Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H.,(2005), Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;65:1635–1641
  26. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al.,(2009), Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther.*;8:3117–3129
  27. Velasco G, Carracedo A, Blazquez C, Lorente M, Aguado T, Haro A, et al., (2007); Cannabinoids and gliomas. *Mol Neurobiol.*;36:60–67
  28. Yin XM, Ding WX, Gao W. (2008), Autophagy in the liver. *Hepatology*; 47: 1773–1785.

*Адрес за кореспонденция:  
Момчил Ламбев  
Медицински колеж,  
Медицински университет – Варна  
бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна 9000  
e-mail: momchil.lambevev@mu-varna.bg*