

Antiedematozno djelovanje Boswellia serrata na edem mozga povezan s radioterapijom

Disertacija, 2009.

Simon Kirste

(Informationen über Dr. med. Simon Kirste, Freiburg

[Universitätsklinikum Freiburg Klinik für Strahlentherapie](#)

Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg
Baden-Württemberg
Deutschland

Telefon: 0761/270-94610

Od 2002. Europska agencija za lijekove odredila je Boswellii „orphan drug status“ (EU/3/02/117) za liječenje peritumorskog edema mozga. (Orphan drug : Zbog malog broja bolesnika koji bi trebali taj lijek, farmaceutska istraživanja nisu ekonomski isplativa. Kriterij za rijetke bolesti je u EU >5/10000 stanovnika)

Radioterapija ima važnu ulogu u liječenju, ali zbog edema mozga mnogima trebaju kortikosteroidi, najčešće deksametazon. Imajući u vidu brojne neželjene efekte steroida, uz povećano zanimanje za fitomedicinu, istražili su djelovanje Boswellie.

Kiseline Boswelije su pentaciklički triterpeni, poznatno ih je 12, a dolaze u dva izomera, α i β .
str. 4

(strukturne formule dviju najbolje istraženih kiselina)

Tamjan je smola koja se dobiva iz stabla. Arapska smola „Olibanum“ potječe iz Somalije, Etiopije, Omana i Jemena. Smola iz Indije naziva se Salai-Guggal, potječe iz biljke Boswellia serrata. Stablo je najčešće visine 1,5 m, iako može narasti do 8 m.

Kora stabla se zarezuje, smola curi i nakon oko 3 tjedna dobiva na kvaliteti. Iz jednog stabla dobije se 3-10 kg.

Povijest

Tamjan se koristi tisućljećima u vjerskim obredima i kao lijek. Osim puta svile opisivao se i put tamjana, od Indijskog oceana, preko zemalja oko Eufrata i Jemena do Egipta. Od 1000 g prije Krista tamjan je bio najvrijednija roba koja se transportirala od Indije i Arabije do Sredozemnog mora.

U Evanđelju se spominju tri mudraca koji donose Isusu tamjan, zlato i miru (mirisavu smolu afričkog grma). Betlehem se nalazio na putu tamjana.

str.9

U srednjem vijeku tamjan ima veliku ulogu u vjerskim obredima, kadionica u Santiago de Compostela i sad se koristi, a teži 54 kg.

U srednjem vijeku koristi se tamjan kao lijek u obliku soli i balzama, u kombinaciji s mirom i aloe.

U indijskoj ayurvedskoj medicini tamjan se koristi u obliku praška i ekstrakata za liječenje astme i rana.

Danas se koristi u kozmetici, proizvodnji parfema, pekarskih proizvoda i drugih jela.

str.10

Tisućljećima se Boswellia koristi u tradicionalnoj medicini različitih kultura, iako nije jasan mehanizam djelovanja. U 1980-tim godinama više se istražuje mehanizam, raste zanimanje za fitomedicinu.

Protuupalno djelovanje kiselina Boswellie dokazano na životinjama, Singh i sur.1986.

Ammon i sur.1991. dokazali da ekstrakt Bosswellie koči sintezu leukotriena B4 u neutrofilnim granulocitima štakora

In vitro dokazan utjecaj na humanu leukocitnu elastazu, na aktivaciju komplementa, (Kapil 1992.) – ukazuje na protuupalno i imunomodulatrno djelovanje.

str. 11 **Citotoksično djelovanje**

Istraživali mogu li kiseline Boswellie djelovati protiv tumora, u smislu inhibicije rasta (Hoernlein 1999.- leukemijske stanice) ili izazivanja apoptoze (Glaser 1999. apoptoza linija gliomskih stanica).

In vivo: štakori s implantiranim gliomskim stanicama, opažen smanjeni rast tumora i povećanje apoptoze (Winking 2000.)

Psihofarmakološko djelovanje

U štakora opaženo sedativno i analgetsko djelovanje kiselina Boswellie

Kliničke studije

Opažen učinak u bolesnika s kroničnim reumatoidnim artritismom, ulceroznim kolitismom, Crohnovom bolešću i bronhalnom astmom. Od 1998. do 2008. bilo je 5 placebo kontroliranih studija.

Nisu opažene značajne popratne pojave; blaži gastrointestinalni, proljev, mučnina, osjećaj punoće

Kliničke studije u bolesnika s tumorima mozga

7 bolesnika s glioblastomom, 5 bolesnika s edemom mozga povezanim s radioterapijom- nije bilo kontrolne skupine. U svih bolesnika mogla se smanjiti doza kortizona (Streffer 2001.)

Smanjenje volumena edema ovisno o dozi, 3x1200 mg/dan- značajna redukcija, 3x800 mg blaga redukcija, a 3 x 400 mg nije bilo redukcije (Boeker 1997.)

Str 14. – 20. Tumori mozga , klinički simptomi, slikovni prikazi, radioterapija, povećanje tlaka zbog globalnog i peritumorskog edema, patogeneza peritumorskog edema, terapija edema mozga, glukokortikoidi, mehanizam djelovanja glukokortikoida, neželjeno djelovanje glukokortikoida

str 21. Postavljena pitanja:

1. Može li se primjenom *Boswellia serrata* (B.s.) smanjiti edem mozga uzrokovan radioterapijom odnosno tumorom? Primarni cilj: volumen edema u T2 procijenjenoj sekvenci MR
2. Utječe li B.s. na kliničke simptome edema mozga
3. Može li se primjenom B.s. smanjiti primjena Dexametasona?
4. Koje su suspojave B.s.?
5. Ima li B.s. utjecaja na kvalitetu života i kognitivne funkcije?
6. Može li se odrediti koncentracija B.s. u krvi i može li se zaključiti o farmakokinetici?

Str 22.- 29. Ispitanici i metode

Monocentrična, prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija

40 bolesnika s primarnim tumorima mozga ili metastazama tumora druge lokalizacije

S obzirom na eliminaciju, potrebna je primjena preparata B.s. 3x dnevno, uz obrok ili nakon njega, dnevna doza od 4200 mg (!) (Str.29).

Počeli prvog dana radioterapije, završili 2 tjedna nakon završetka radioterapije

Određivanje potrebe za kortikosteroidima: dnevna potreba analizirala se jednom tjedno

Str 31. – 34. Statistika

Metode deskriptivne statistike, razlike između skupine koja je primala placebo i skupine s B.s., primarno usporedba volumena edema na osnovu MR, a sekundarno kvaliteta života

Str 35-71 Rezultati

44 bolesnika, 32 – 83 g, prosječna dob 59 g, 22 primalo B.s. , 22 primalo placebo (u svakoj skupini 12 m. 10 ž.)

Opažene 4 skupine:

1. Bolesnici s povećanjem edema mozga
2. S jednakim edemom ili smanjenjem do 25%
3. Sa smanjenjem od 25% do 75%
4. Sa smanjenjem većim od 75% volumena

Usporedba edema prije početka i na završetku terapije

1. Porast	Placebo 21%	B.s.13%
2. Konstantan	Placebo 16 %	B.s. 7%
3. Smanjen 25-75%	Placebo 37%	B.s. 20%
4. Smanjen >75%	Placebo 26%	B.s. 60%

Usporedba edema na završetku terapije i 4 tjedna kasnije

1. Porast	Placebo 18%	B.s.17%
2. Konstantan	Placebo 29%	B.s. 25%
3. Smanjen 25-75%	Placebo 12%	B.s. 0
4. Smanjen >75%	Placebo 41%	B.s. 58%

Potreba za kortikosteroidima

Za svakog se bolesnika tjedno određivala potreba za kortikosteroidima, svi su primali deksametazon

Potreba na početku: ukupno 34% bolesnika, placebo skupina 45%, skupina B.s. 23%

Potreba na završetku terapije ukupno 51%, placebo 55%, B.s. 48%

Prosječna potreba za deksametazonom je na završetku u placebo skupini 23,2 mg/tj, a u B.s. skupini 19,6 mg/tj (razlike t-testom nisu statistički značajne)

Prosječna potreba za steroidima je veća u bolesnika s metastatskim tumorima nego s glioblastomom

Str 54.

Karnofsky indeks ne pokazuje značajne razlike između placebo i B.s.skupina

Str.56.

Analizirali tijekom liječenja pojavu mučnine, povraćanja, vrtoglavice, epileptičkih napada, glavobolje (označene prema težini u 4 stupnja)

Neželjeni efekti terapije- osjećaj punoće, podrigivanje, ali i u skupini s placebom

Problem je suradljivosti zbog potrebe za velikim brojem kapsula (12 dnevno)

Str.58.

Praćeni 10-446 dana, medijan 195 dana. Na kraju preživjelih 25, umrlih 19. Nema statistički značajne razlike između skupine placebo i B.s.

Str.59.

Kvaliteta života- pomoću upitnika EORTC QLQ-C30 na početku (0), nakon završetka (1) i 4 tjedna nakon završetka zračenja (2)

U 0 i 1 nema značajnih razlika, a u 2 se opaža bolje vrijednosti uz emocionalnim, kognitivnim i socijalnim funkcijama u skupini B.s.

Mini mental state test ne pokazuje statistički signifikantne razlike

Str 69. **Koncentracija kiselina B.s. u plazmi**

Zdrava osoba primala 1750 mg suhog ekstrakta B.s. vršak se postigne nakon 2 sata, a zatim se uspostavi plato nakon 4 sata

Str 72. **Rasprava**

U skupini koja je primala B.s. 4 tj nakon prestanka uzimanja došlo je do porasta edema, što se ne opaža u skupini koja je primala placebo. Moguće je da se taj porast može pripisati prestanku uzimanja B.s.

Jače smanjenje edema u skupini B.s. tijekom liječenja ne može se pripisati steroidima jer ti bolesnici nisu primali veću dozu deksametazona

Naglašava se potreba za proširenjem istraživanja i većim brojem ispitanika

Boeker 1997.: Značajnija je redukcija edema mozga uz doziranje B.s. 3600 mg/d nego 1200 mg/dan. Zato se u istraživanju preporučuje relativno velika doza od 4200 mg/d. To znači da je potrebno imati preparat s više mg u kapsuli

Cilj je smanjiti dozu steroida. Kad se uspoređi doza od 4 mg s onom od 16 mg/dan, učinak na poboljšanje neuroloških funkcija je jednak, ali se 25% poveća proksimalna slabost mišića, a podvostruči Cushing sindrom

Str 81.

U 12 zdravih muškaraca 333 mg ekstrakta B.s. nakon obroka, maksimalna koncentracija u plazmi nakon 4,5 sata, a eliminacija nakon 6 sati. Nakon 30 sati se postigne *steady state*. Istraživali razinu ako se uzme nakon gladovanja ili nakon obroka bogatijeg masnoćom. Više su se razine postigle u skupini koja je uzimala nakon obroka. (Sterk 2004).

I u ovom istraživanju davali su B.s. nakon obroka.

Str.83. **Mehanizam djelovanja na molekularnoj razini**

Moguće da ne utječe samo na biosintezu leukotriena zbog inhibicije 5 lipoksigenaze, nego da reagira i sa 12 lipoksigenazom iz trombocita te utječe na prostaglandine i ciklooksigenazu.

Kiseline B.s. su lipofilne, ali ne zna se mehanizam kojim smanjuju peritumorski edem mozga.

Upitno je mogu li djelovati na same stanice tumora u ljudi kao što je dokazano u životinja

Str 85. Što bi bilo dobro planirati

B.s.obećava kao sredstvo kojim se može smanjiti ili ukinuti potreba za kortikosteroidima

Ako se uspije sintetizirati kiseline B.s. moglo bi se primjenjivati parenteralno, ali pitanje je bi li efekt bio isti kao pri primjeni prirodnog ekstrakta, koji sadrži i druge tvari koje možda djeluju

- Treba uzimati nakon obroka
- Bilo bi potrebno imati na raspolaganju preparat s više mg po kapsuli
- Za procjenu edema u bolesnika s glioblastomom treba MR spektroskopija
- Svi bolesnici trebali bi slikovni prikaz neposredno prije radioterapije, a u istraživanje uključiti samo one s dokazanim edemom
- Potreban je veći broj bolesnika, multicentrično istraživanje
- Kako bi se isključilo utjecaj steroida, trebalo bi uključiti samo bolesnike koji ga nisu primali

Str.88 Sažetak

Cilj je bio utvrditi utjecaj kiselina iz *Boswellia serrata* (B.s.) na edem mozga povezan s radioterapijom.

Prospektivno, randomizirano, placebom kontrolirano istraživanje, od 7.2008. do 7.2009. Bolesnici s primarnim ili metastatskim tumorom mozga, njih 40, veličina edema određena pomoću MR

U skupini koja je primala B.s. došlo je u 60% bolesnika do smanjenja edema više od 75%, a u skupini koja je primala placebo u 26%

Određivani neželjeni učinci B.s., opažene blaže gastrointestinalne tegobe

Kvaliteta života i kognitivne funkcije nisu pogoršane uz terapiju B.s.

Mjerenjem koncentracije u plazmi određena je bioraspodjelivost i utvrđeno da se nakon više sati postigne konstantna razina