

# Má amygdalin své místo v integrativní protinádorové léčbě?

## Can Amygdalin Provide any Benefit in Integrative Anticancer Treatment?

Třísková A., Rudá-Kučerová J.

Farmakologický ústav, LF MU, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Amygdalin je přírodní sloučenina, která se nachází především v semenech ovocných stromů. V lidském těle je postupně hydrolyzován až na benzaldehyd, glukózu a kyanid, který je považován za účinnou látku amygdalinu. Semisyntetická forma amygdalinu je známa pod komerčním názvem Laetrile® nebo jako vitamin B17. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je poskytnout ucelený obraz o výsledcích studií, které se věnují potenciálnímu léčebnému účinku amygdalinu v onkologii. Preklinické studie poskytují informace především o mechanismech účinku *in vitro*, *in vivo* a toxicitě. V nedávných studiích *in vitro* byla prokázána aktivita na úrovni buněčného cyklu, apoptózy a syntézy COX-2, iNOS, E-cadherinu a integrinů  $\beta 1$ ,  $\beta 4$ . Preklinické studie *in vivo* však zaznamenaly slabý, nebo žádný efekt. Naopak existenci protinádorových účinků amygdalinu popisuje množství případových studií *in vivo*, avšak pozitivní efekt léčby amygdalinem nebyl potvrzen klinickými studiemi. Ty existují dosud pouze dvě a jsou téměř 40 let staré. Zabývaly se především bezpečností amygdalinu podávaného perorálně i intravenózně. Ačkoliv tyto klinické studie neprokázaly na 178 léčených onkologických pacientech žádný efekt, amygdalin se dnes dostává znovu do popředí zájmu vědců i pacientů. Výsledky posledních studií *in vitro* jsou optimistické a současné poznatky přisuzují amygdalinu jistý onkopreventivní efekt, jehož zhodnocení však vyžaduje potvrzení dalšími studiemi *in vivo* a klinickým hodnocením. Vzhledem k jeho nepřesvědčivým účinkům a prokazatelné toxicitě nelze jeho používání jako podpůrného přípravku v onkologii doporučit.

### Klíčová slova

amygdalin – nádorová onemocnění – nežádoucí účinky – toxicita

### Summary

**Background:** Amygdalin is a natural compound primarily found in seeds of fruit trees. In the human body, it is hydrolyzed to benzaldehyde, glucose, and cyanide, which is considered the active component of amygdalin. The semi-synthetic form of amygdalin is known under the commercial name Laetrile® or as vitamin B17. **Purpose:** This review aims to provide a comprehensive overview of studies that evaluated the potential therapeutic effects of amygdalin in oncology. Preclinical studies provided information about the mechanisms of action of amygdalin *in vitro* and *in vivo* and its toxicity. Recent *in vitro* studies demonstrated the effects of amygdalin on the cell cycle, apoptosis, and synthesis of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase, E-cadherin, and integrins  $\beta 1$  and  $\beta 4$ . However, amygdalin exhibited no or low treatment efficiency in preclinical *in vivo* studies. Conversely, many case studies describe the anti-tumor effects of amygdalin, but these have not been confirmed in clinical trials. Only two clinical studies published almost 40 years ago focused on the safety of amygdalin administered orally and intravenously. Although these studies reported that amygdalin had no benefit in 178 cancer patients, this compound has recently come to the attention of both scientists and patients. The results of recent *in vitro* studies are promising and indicate that amygdalin has an oncopreventive effect, although this must be confirmed by *in vivo* studies and clinical trials. Considering its proven toxicity and unconvincing clinical effects, amygdalin cannot currently be recommended to oncology patients as a supportive treatment.

### Key words

amygdalin – cancer – adverse effects – toxicity

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Farmakologický výzkum v oblasti farmakokinetiky, neuropsychofarmakologie a onkologie“ číslo MUNI/A/1550/2018 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2019.

This publication was written at Masaryk university as part of the project „Pharmacological research in the field of pharmacokinetics, neuropsychopharmacology and oncology“ number MUNI/A/1550/2018 with the support of the Specific University Research Grant, as provided by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic in the year 2019.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. PharmDr. Jana Rudá-Kučerová,  
Ph.D.

Farmakologický ústav

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: jkucer@med.muni.cz

Přijato/Accepted: 12. 8. 2019

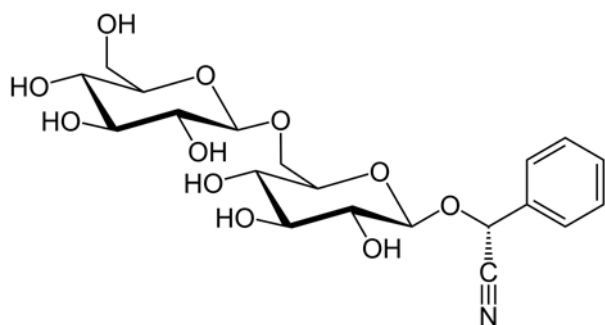
doi: 10.14735/amko2019360

## Úvod

Amygdalin představuje jeden z přírodních kyanogenních glykosidů původně izolovaný z jader hořkých mandlí (*Prunus dulcis*) v 30. letech 19. století. Jedná se o široce rozšířenou sloučeninu s molekulárním vzorcem  $C_{20}H_{27}NO_{11}$  nacházející se především v semenech meruněk, jablek, třešní, broskví a švestek. Chemickou strukturou jde o D-mandelonitril- $\beta$ -D-glukosid-6- $\beta$ -glukosid (obr. 1) [1–3]. Za aktivní formu amygdalinu je považována pravotočivá konfigurace (R-amygdalin), zatímco levotočivý S-izomer, který se v přírodě nevyskytuje, je považován za inaktivní [4].

Amygdalin je v těle postupně enzymaticky hydrolyzován na benzaldehyd, dvě molekuly glukózy a kyanovodík (HCN), který je pro tělo toxický [5,6].

Amygdalin je často zaměňován se svou semisyntetickou formou (laevomandelonitril), komerčně pojmenovanou „Laetrile®“, nebo je též známý pod pojmem vitamin B17, ačkoli se o vitamin nejedná [3]. Modifikovaná forma amygdalinu byla poprvé vytvořena Krebsem ml. v roce 1952, který mandelonitril s jednou navázanou molekulou glukózy pojmenoval laetrile, název vznikl spojením slov *laevorotatory* a *mandelonitrile* [7,8]. Milníky v historii výzkumu a používání amygdalinu shrnuje tab. 1.



Obr. 1. Chemická struktura amygdalinu [2].

Tab. 1. Stručný přehled historie amygdalinu.

30. léta 19. století	izolován amygdalin (Robiquet & Boutron – Charland)	[41]
1837	popisány chemické vlastnosti amygdalinu (Liebig & Wohler)	[42]
1845	první použití v protinádorové léčbě v Rusku	[43]
20. léta 20. století	první perorální aplikace v protinádorové léčbě v USA	[44]
1952	syntetizován laetrile (Ernst T. Krebs ml.)	[7,8,42]
70. léta 20. století	častěji užíván v protinádorové léčbě (do roku 1978 bylo léčeno 70 tisíc pacientů v USA)	[45]
70. léta 20. století	hodnocení kvality perorální i parenterální formy amygdalinu vyráběných v Mexiku – neodpovídají standardům (několik ampulek viditelně mikrobiálně kontaminovaných)	[46]
konec 70. let 20. století	zákaz dovozu amygdalinu do USA (nicméně amygdalin zůstává legální ve 23 státech USA pro terminálně nemocné pacienty)	[47]
1981–1982	I. a II. fáze klinické studie	[36,37]

Amygdalin je už dlouho znám a využíván tradiční čínskou medicínou pro své expektorační a protinádorové účinky [9]. V posledních dvou desetiletích je alternativní medicína více vyhledávána pacienty [10], nejrozšířenější praktikou je užívání přírodních produktů. V USA má až 80 % onkologických pacientů zkušenosti s alternativní medicínou [11], v Evropě více než 50 % onkologických pacientů využívá alternativní medicínu buď v kombinaci, nebo i místo konvenční terapie. O možnostech alternativní medicíny se pacienti nejčastěji dozvídají od rodinných příslušníků, přátel, ale čím dál více i ze zdrojů z internetu [12]. Amygdalin bývá pacienty užíván v kombinaci s urino terapií, metabolickou terapií či intravenózní aplikací  $\beta$  glukosidázy [5].

Ve studiích byly prokázány antitumorigenické a antiastmatické účinky amygdalinu, dále působí antiaterogenně, protizánětlivě, antiulcerózně, také inhibuje renální intersticiální a plicní fibrózu. Tradiční medicínou je používán k léčbě astmatu, bronchitidy, emfyzému, lepry, kolo rektálního karcinomu a vitiliga [5,13].

## Předpokládaný mechanismus účinku

Samotný amygdalin není po perorálním podání ze střeva vstřebáván, ale rozkládá se dvěma odlišnými cestami v tenkém a tlustém střevě. V proximálním jejunu je amygdalin enzymaticky hydrolyzován  $\beta$  (1,6) glukosidázou na glukózu a prunasin (D-mandelonitril- $\beta$ -D-glukosid), který je v nezměněné podobě transportován do krevního řečiště aktivním  $Na^+$  dependentním monosacharidovým transportérem SGLT1 (sodium-glucose co-transporter 1) [14,15]. Absorbovaný prunasin je z těla vylučován ledvinami [16]. Prunasin, který zůstává v gastrointestinálním traktu, je degradován  $\beta$  glukosidázou na mandelonitril. Mandelonitril je velmi nestabilní sloučenina, a proto může být buď ve střevě hydroxylován na hydroxymandelonitril, který prochází střevní stěnou, nebo může disociovat na benzaldehyd a kyanid, který je považován za účinnou látku amygdalinu [17]. V tlustém střevě je amygdalin úplně hydrolyzován bakteriální mikroflórou na benzaldehyd, glukózu a kyanid [14]. Kyanid snadno prochází střevní stěnou

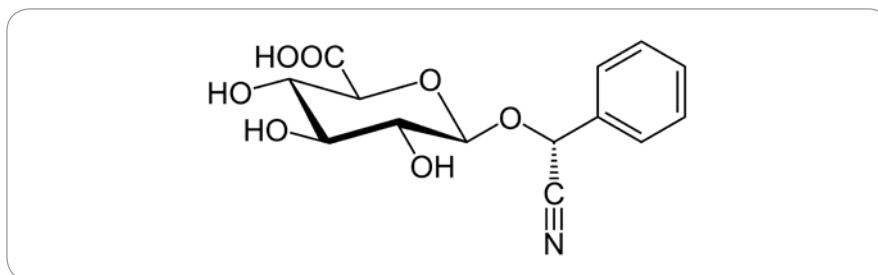
a dosahuje maximální hladiny v krvi během 1,5–2 hodin. Dále je pomocí rhodanázy (thiosulfát sulfurtransferáza) a 3-merkaptopyruvát sulfurtransferázy rychle přeměněn na thiokyanát ( $\text{SCN}^-$ ), který je vylučován ledvinami. Tyto enzymy nejsou v buňkách rozloženy homogenně. 3-merkaptopyruvát sulfurtransferáza se nachází z větší části v cytoplasmě, ale i v mitochondriích, zatímco rhodanáza je přítomna pouze v mitochondriích [18].

### Mechanismy účinku amygdalinu prokázané *in vitro*

*In vitro* studie prokázaly indukci apoptózy v lidských nádorových buňkách prsu. Na základě měření hladiny Bcl-2, Bcl-2 associated x protein (Bax), rozštěpené poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) a prokaspázy-3 v triple-negative breast cancers (TNBC Hs578T) buňkách bylo dokázáno, že amygdalin zvyšuje expresi proapoptického proteinu Bax a hladinu rozštěpeného PARP, dále snižuje expresi antiapoptického proteinu Bcl-2 a hladinu prokaspázy-3. Amygdalin také působí fosforylaci proapoptické signální molekuly p38 mitogenem aktivované proteinové kinázy (p38 MAPK), čímž ji aktivuje (Pp38 MAPK) [19]. Stejný mechanismus indukce programované buněčné smrti byl prokázán i v kultuře lidských prostatických nádorových buněk a v kultuře HeLa buněk [20,21].

Amygdalin ovlivňuje buněčný cyklus, jeho efekt se liší v závislosti na typu buněčné linie a době užívání. Dále snižuje hladinu proteinů zodpovědných za přechod mezi jednotlivými fázemi, čímž brání proliferaci buněk. Krátkodobá aplikace podle studií vedla ke zvýšení počtu nádorových buněk močového měchýře UMUC-3 a TCCSUP ve fázi G0/G1 a snížení nádorových buněk v S fázi. Naopak u nádorových buněk močového měchýře RT112 došlo po krátkodobé aplikaci k nárůstu počtu buněk v S fázi a snížení počtu buněk v G2/M fázi [22].

Mezi další pozitivní účinky amygdalinu patří protizánětlivý a analgetický efekt, který je založen na zásahu do metabolismu kyseliny arachidonové na úrovni indukovatelné cyklooxygenázy (COX-2), která je v buňkách exprimována pouze v reakci na zánětlivé signály, jako jsou např. prozánětlivé cytokiny, lipo-



Obr. 2. Chemická struktura laetrile [2].

polysacharid nebo bakteriální endotoxin. Je prokázáno, že amygdalin inhibuje v myších mikroglích vystavených lipopolysacharidu expresi COX-2, což vede k potlačení syntézy prostaglandinu  $E_2$ , hlavního metabolitu COX-2. Aktivita COX-2 úzce souvisí s radikálem NO, který vzniká pomocí NO-syntázy, jejíž expresi inducibilní formy (iNOS) inhibuje amygdalin, a tím nepřímo potlačuje tvorbu prostaglandinu  $E_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) [13].

Antimetastatické a antiproliferační účinky amygdalinu byly zkoumány na vysoce metastatických buňkách plicního nádoru. Amygdalin pozitivně ovlivňuje expresi E-cadherinu, jehož ztráta by vedla k uvolnění spojů s okolními buňkami a snadnější migraci bazální membránou. Dále snižuje expresi integrinu  $\beta 1$  a  $\beta 4$ , která je charakteristická pro metastatické buňky.  $\beta 1$  a  $\beta 4$  integriny mohou například aktivovat fokální adhezivní kinázu (FAK), a tím následně zvýšit hladinu  $\beta$ -cateninu, který podporuje růst buňky a syntézu proteinů zodpovědných za buněčný pohyb. Dále může  $\beta 1$  integrin aktivovat kinázu spojenou s integriny (ILK) a spustit tak Akt-mTOR signalizační dráhu (aktivace proteinkinázy B (Akt) vede k aktivaci proteinové kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin)), která ovlivňuje další osudy buňky na úrovni apoptózy, adheze a proliferace buněk [23].

Po užití amygdalinu byla dokumentována nižší hladina transformujícího růstového faktoru  $\beta$  a růstového faktoru pojivové tkáně v ltvých buňkách v játrech a na tomto podkladě byl amygdalinu připisán antifibrotický účinek [24].

### Preklinické hodnocení protinádorového účinku amygdalinu

Preklinické zkoumání potenciálního protinádorového účinku amygdalinu využilo

buňky z kultivovaných lidských nádorových linií i buňky z nádorových modelů. Byla zjišťována protinádorová aktivita samotného amygdalinu, jeho účinnost v kombinaci s jinými látkami a míra toxicity. Ve dvou studiích byly myším a potkanům transplantovány různé hlodavčí tumory (osteogenní sarkom, melanom, leukemie, karcinom plic a karcinosarkom) a následně jim byl intraperitoneálně aplikován amygdalin samotný nebo v kombinaci s  $\beta$  glukosidázou. V žádných z testovaných solidních nádorů ani leukemií nebyla zaznamenána protinádorová aktivita amygdalinu, také nebylo pozorováno žádné statisticky významné prodloužení života zvířat [25,26]. Podobné výsledky byly zaznamenány v jiné studii na lidských nádorových buňkách prsu a tlustého střeva implantovaných do myší [27]. Na myších nádorech (B16 melanom a BW5147 leukemie) nebyla při parenterálním podávání pozorována žádná protinádorová účinnost amygdalinu [28]. Stock et al zveřejnili shodné výsledky pro tytéž transplantabilní nádory potkanů jako jejich předchůdci (Wodinsky a Swinarski, 1975 [25]; Laster and Schabel, 1975 [26]), protinádorový efekt amygdalinu nebyl prokázán ani u DMBA-indukovaného potkaního karcinomu prsu [29].

Naopak v roce 1978 byla na myším adenokarcinomu prsu prokázána protinádorová aktivita amygdalinu podávaného v kombinaci s vitamínem A a enzymy [30]. V další studii vyzkoušeli po intraperitoneální aplikaci slabě inhibující efekt amygdalinu na růst HeLa buněk implantovaných myším [21]. Detailní přehled preklinických studií a jejich výsledků uvádí tab. 2.

### Klinické studie protinádorové účinnosti amygdalinu

Od 2. poloviny 20. století bylo publikováno mnoho případových studií o pozi-

Tab. 2. Přehled vybraných studií *in vivo* a jejich výsledky.

Testované nádory	Dávka	Výsledky	
čtyři transplantabilní nádory hlodavců (L1210 leukemie, P388 lymfocytární leukemie, B16 melanom a Walkerův 256 karcinosarkom)	neuveдена	žádná protinádorová aktivita amygdalinu, zvýšení toxicity v kombinaci s $\beta$ glukosidázou	[25]
tři transplantabilní nádory hlodavců (Ridgway osteogenní sarkom, Lewisův karcinom plic a P388 leukemie)	LD 20	bez protinádorové aktivity	[26]
lidský nádor prsu a tlustého střeva implantovaný myším – xenograft	neuveдена	neúčinný	[27]
myší B16 melanom a BW5147 leukemie	50–5 000 mg/kg parenterálně	neefektivní léčba	[28]
DMBA-indukovaný potkaní karcinom prsu a transplantabilní nádory: sarkom 180, plasma cell tumor LPC-1, leukemie L1210, Mecca lymfosarkom, Ridgway osteogenní sarkom, sarkom T241, karcinom prsu E0771, Taper nádor jater, Ehrlich karcinom a Walkerův karcinosarkom 256	1 000 mg/kg/den	neefektivní léčba	[22]
myší adenokarcinom prsu	neuveдена	neefektivní léčba samotného amygdalinu, zvýšená protinádorová aktivita amygdalinu (i.m.) v kombinaci s vitamínem A (p.o.) a enzymů aplikovaných do okolí nádoru	[30]
lidské nádorové buňky děložního čípku (HeLa) implantované myším – xenograft	300 mg/kg intraperitoneálně po dobu 14 dnů	slabá inhibice růstu nádoru	[21]

i.m. – intramuskulárně, p.o. – perorálně

tivních účincích amygdalinu, ale klinické studie existují doposud pouze dvě, a to z let 1981 a 1982, které nepotvrdily očekávaný protinádorový efekt amygdalinu.

V případové studii publikované v roce 1962 bylo sledováno 10 osob s odlišnými neoperabilními nádory a vzdálenými metastázami. Osobám byl podáván 1 g amygdalinu intravenózně po dobu 4–43 týdnů. U všech 10 pacientů byla zaznamenána úleva od bolesti a u 8 z nich možná regrese maligních lézí [31]. V jiné studii na Filipínách popsal Navarro po podávání 0,1–0,5 g/den amygdalinu (intravenózně a perorálně) prodloužené přežití u pacientů s nádorem [32,33]. V další studii vedlo podávání 0,1–1 g/den amygdalinu k subjektivnímu zlepšení u 21 pacientů s nádorovým onemocněním ze 30 sledovaných a u 5 z nich došlo k regresi onemocnění [34]. V roce 1966 byla publikována studie, ve které bylo léčeno 150 osob v terminálním stadiu rakoviny 0,1–1 g/den amygdalinu

a u 21 % byla sledována regrese tumoru nebo zastavení růstu nádoru [35].

Během fáze I klinického testování bylo na 6 pacientech s pokročilým stavem rakoviny stanoveno bezpečné dávkování a program pro intravenózní a perorální podávání amygdalinu. Intravenózně aplikované množství 4,5 g/m<sup>2</sup>/den po dobu 21 dnů nevedlo k detekovatelnému zvýšení kyanidu v krvi ani k žádnému z projevů toxicity. Po intravenózním podání byl amygdalin velmi rychle vylučován ledvinami v nezměněné formě. Naopak perorální podávání 0,5 g amygdalinu 3× denně vedlo k signifikantnímu zvýšení hladiny kyanidu v krvi na 2,1  $\mu$ g/ml. Při tomto denním dávkování nebyly zaznamenány žádné známky toxicity [36].

Fáze II klinického testování se účastnilo 178 pacientů s různými nádorovými onemocněními (především nádory prsu, plic a tlustého střeva), pro které nebyly další standardní postupy léčby považo-

vány za účinné. Účastníci nesměli být minimálně 1 měsíc před studií léčeni formou chemoterapie ani radioterapie, přičemž třetina pacientů nepodstoupila před studií žádnou z konvenčních terapií. Počty jednotlivých typů nádorů, jejich předešlou terapii a dávku amygdalinu podávaného během studie prezentuje tab. 3. Amygdalin byl pravidelně podáván společně s vitaminy a pankreatickými enzymy. Dávkovací schéma léčby je shrnuto v tab. 4. Během studie byla dodržována speciální dieta s omezením kofeinu, cukru, vajec, masa a alkoholu. Celkem 165 pacientů bylo léčeno standardními dávkami amygdalinu, nejprve racemickou směsí 4,5 g/m<sup>2</sup>/den po dobu 3 týdnů, poté perorálně po dobu 7 týdnů R-epimerem o dávce 0,5 g 3× denně. Zbývajících 14 testovaných bylo léčeno vyššími dávkami amygdalinu (i.v. 7 g/m<sup>2</sup>/den, p.o. 0,5 g 4× denně) i vitamínů. Studii dokončilo 175 pacientů, přičemž pouze 1 částečně

splňoval kritéria účinnosti. Jednalo se o pacienta s nádorem žaludku s metastázami do krčních lymfatických uzlin, u kterého byla pozorována částečná odezva po dobu 10 týdnů při léčbě amygdalinem. U 54 % účastníků byla pozorována zjevná progresse onemocnění po ukončení intravenózní aplikace amygdalinu a u všech testovaných byla zaznamenána progresse onemocnění po 7 měsících po ukončení intravenózní aplikace. Při léčbě amygdalinem nebyl pozorován žádný podstatný přínos z hlediska vyléčení, stabilizace nebo zlepšení stavu nemoci či prodloužení délky života [37].

### Nežádoucí účinky a toxicita zaznamenané v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky se vyskytují převážně v souvislosti s perorálním užitím amygdalinu a souvisí s hladinou kyanidu v krvi. Mezi nežádoucí účinky popsané v klinických studiích patří bolesti hlavy, závratě, nauzea, zvracení, dermatitida [37], horečka, posturální hypotenze [36]. V případových studiích byly popsány další nežádoucí účinky – zmatenost, cyanóza, ptóza, poškození jater, ataxická neuropatie, ve vzácných případech kóma až smrt. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným podáváním amygdalinu s ovocem a zeleninou obsahujícím  $\beta$  glukosidázu (např. celer, broskve, fazole, mrkev) [38]. Vysoké dávky vitamínu C (více než 3 g/den) *per os* podporují hyd-

Tab. 3. Zastoupení pacientů s jednotlivými nádory a jejich terapií před studií [37].

Typ nádoru	Standardní dávka	Vysoká dávka	Všichni pacienti
kolorektální karcinom	44	14	58
karcinom plic	30	0	30
karcinom prsu	21	0	21
melanom	15	0	15
sarkom	10	0	10
karcinom pankreatu	8	0	8
karcinom žaludku	7	0	7
karcinom ledvin	6	0	6
lymfom	5	0	5
ovariální karcinom	4	0	4
jiné	14	0	14
s předešlou radioterapií	72	0	72
bez předešlé radioterapie	92	14	106
s předešlou chemoterapií	109	9	118
bez předešlé chemoterapie	55	5	60

rolýzu amygdalinu ve střevě a potencují nežádoucí účinky amygdalinu [39].

Amygdalin může způsobit akutní i systémovou toxicitu. Experimenty akutní toxicity prokázaly po perorálním podání amygdalinu silnější toxicitu než po podání intravenózním, kdy je amygdalin velmi omezeně hydrolyzován a hladina kyanidu v krvi je velice nízká až neměřitelná. Mezi klinické projevy toxicity

patří bolest hlavy, tachykardie, zmatenost, slabost, cyanóza, kóma, křeče, arytmie. Toxicita může vést k oběhovému a dechovému selhání, srdeční zástavě. U lidí se maximální toxická dávka pohybuje v rozmezí 0,5–3 g/kg váhy člověka. Systémová toxicita se objevuje po půl měsíci podávání 4 g/den *per os* a po 1 měsíci podávání stejného množství amygdalinu intravenózně. Dřívější

Tab. 4. Léčebný program amygdalinu ve studii [37].

Dávkovací schéma léčby	Standardní dávka	Vysoká dávka
<b>amygdalin</b>		
intravenózně RS amygdalin	4,5 g/m <sup>2</sup> /den po dobu 3 týdnů	7 g/m <sup>2</sup> /den po dobu 3 týdnů
perorálně R amygdalin	0,5 g 3× denně po dobu 7 týdnů	0,5 g 4× denně po dobu 7 týdnů
<b>vitamíny</b>		
A	25 tisíc jednotek/den	100 tisíc jednotek/den
C	2 g/den	10 g/den
E	400 jednotek/den	1 200 jednotek/den
B komplex a minerály	1 kapsle/den	1 kapsle/den
<b>pankreatické enzymy</b>	12 tablet/den	12 tablet/den

R – R-epimer (pravotočivá konfigurace amygdalinu), RS – racemická směs



toxicita po perorálním podání souvisí se štěpením amygdalinu na toxický kyanid bakteriální mikroflórou, může být doprovázena předčasnými síňovými stahy a změnami na EKG ve vlně T. Snížením dávky *per os* na 0,6–1 g se můžeme vyhnout výše zmíněné toxické reakci [2,5,39].

## Závěr

Amygdalin je už dlouho znám a využíván tradiční čínskou medicínou pro své expektorační a protinádorové účinky [9]. V dnešní době získává pozornost ze strany onkologicky nemocných pacientů ubírajících se cestou alternativní terapie a bývá pacienty užíván v kombinaci s urinoterapií, metabolickou terapií či intravenózní aplikací  $\beta$  glukosidázy [5]. Jeho protinádorovou účinnost hodnotily dosud pouze dvě téměř 40 let staré otevřené klinické studie, které neprokázaly žádný efekt [36,37]. Jednadvačáté století přineslo novou vlnu zájmu vědeckých pracovníků o amygdalin a jeho protinádorové účinky na úrovni *in vitro* [3,19–21,40]. V roce 2017 byly pozorovány možné antimutagenní a antirekombinující účinky amygdalinu *in vitro*, tudíž by amygdalin mohl být přisouzen potenciální onkopreventivní efekt [40], jehož zhodnocení však vyžaduje potvrzení dalšími studii. Na základě dostupných výsledků lze shrnout, že terapeutická hodnota amygdalinu nebyla dosud prokázána, a tudíž začlenění amygdalinu do standardní či integrativní léčby není možné. Četné nežádoucí účinky související především s perorálním užitím vyšších dávek amygdalinu a neprokázaný protinádorový efekt staví amygdalin do pozice, v níž pro pacienta převažuje risk nad možným benefitem.

## Literatura

- Savic IM, Nikolic VD, Savic-Gajic IM et al. Optimization of technological procedure for amygdalin isolation from plum seeds (*Pruni domesticae* semen). *Front Plant Sci* 2015; 6: 276. doi: 10.3389/fpls.2015.00276.
- Liczbirski P, Bukowska B. Molecular mechanism of amygdalin action *in vitro*: review of the latest research. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2018; 40(3): 212–218. doi: 10.1080/08923973.2018.1441301.
- Zhou C, Qian L, Ma H et al. Enhancement of amygdalin activated with  $\beta$ -D-glucosidase on HepG2 cells proliferation and apoptosis. *Carbohydr Polym* 2012; 90(1): 516–523. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.05.073.
- Milazzo S, Lejeune S, Ernst E. Laetrile for cancer: a systematic review of the clinical evidence. *Support Care Cancer* 2007; 15(6): 583–595. doi: 10.1007/s00520-006-168-9.
- Song Z, Xu X. Advanced research on anti-tumor effects of amygdalin. *J Can Res Ther* 2014; 10 (Suppl 1): 3–7. doi: 10.4103/0973-1482.139743.
- Suchard JR, Wallace KL, Gerkin RD. Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion. *Ann Emerg Med* 1998; 32(6): 742–744. doi: 10.1016/s0196-0644(98)70077-0.
- Unproven methods of cancer management. *Laetrile. CA Cancer J Clin* 1991; 41(3): 187–192. doi: 10.3322/canjclin.41.3.187.
- Milazzo S, Horneber M. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD005476. doi: 10.1002/14651858.CD005476.pub4.
- Milazzo S, Ernst E, Lejeune S et al. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD005476. doi: 10.1002/14651858.CD005476.pub3.
- Fischer FH, Lewith G, Witt CM et al. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 46. doi: 10.1186/1472-6882-14-46.
- Saghatchian M, Bihan C, Chenailler C et al. Exploring frontiers: use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *Breast* 2014; 23(3): 279–285. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.009.
- Huebner J, Micke O, Muecke R et al. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res* 2014; 34(2): 943–948.
- Chang HK, Yang HY, Lee TH et al. *Armeniaca* semen extract suppresses lipopolysaccharide induced expressions of cyclooxygenase correction of cyclooxygenase. 2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(3): 449–454. doi: 10.1248/bpb.28.449.
- Strugala GJ, Stahl R, Elsenhans B et al. Small-intestinal transfer mechanism of prunasin, the primary metabolite of the cyanogenic glycoside amygdalin. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(11): 895–901. doi: 10.1177/096032719501401107.
- Wagner B, Galey WR. Kinetic analysis of hexose transport to determine the mechanism of amygdalin and prunasin absorption in the intestine. *J Appl Toxicol* 2003; 23(5): 371–375. doi: 10.1002/jat.934.
- Rauws AG, Olling M, Timmerman A. The pharmacokinetics of prunasin, a metabolite of amygdalin. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19(8): 851–856. doi: 10.3109/15563658208992518.
- Shim SM, Kwon H. Metabolites of amygdalin under simulated human digestive fluids. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(8): 770–779. doi: 10.3109/09637481003796314.
- Blaheta RA, Nelson K, Haferkamp A et al. Amygdalin, quackery or cure? *Phytomedicine* 2016; 23(4): 367–376. doi: 10.1016/j.phymed.2016.02.004.
- Lee HM, Moon A. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triple-negative breast cancer cells. *Biomol Ther (Seoul)* 2016; 24(1): 62–66. doi: 10.4062/biomolther.2015.172.
- Chang HK, Shin MS, Yang HY et al. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(8): 1597–1602. doi: 10.1248/bpb.29.1597.
- Chen Y, Ma J, Wang F et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 25(1): 43–51. doi: 10.3109/08923973.2012.738688.
- Makarevic J, Rutz J, Juengel E et al. Amygdalin blocks bladder cancer cell growth *in vitro* by diminishing cyclin A and cdk2. *PLoS One* 2014; 9(8): e105590. doi: 10.1371/journal.pone.0105590.
- Qian L, Xie B, Wang Y et al. Amygdalin-mediated inhibition of non-small cell lung cancer cell invasion *in vitro*. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(5): 5363–5370.
- Luo H, Li L, Tang J et al. Amygdalin inhibits HSC-T6 cell proliferation and fibrosis through the regulation of TGF- $\beta$ /CTGF. *Mol Cell Toxicol* 2016; 12(3): 265–271. doi: 10.1007/s13273-016-0031-0.
- Wodinsky I, Swiniarski JK. Antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) as a single agent and with beta-glucosidase (NSC-128056) on a spectrum of transplantable rodent tumors. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(5): 939–950.
- Laster WR Jr, Schabel FM Jr. Experimental studies of the antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) alone and in combination with beta-glucosidase (NSC-128056). *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(5): 951–965.
- Ovejera AA, Houchens DP, Barker AD et al. Inactivity of DL-amygdalin against human breast and colon tumor xenografts in athymic (nude) mice. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(4): 576–578.
- Hill GJ, Shine TE, Hill HZ et al. Failure of amygdalin to arrest B16 melanoma and BW5147 AKR leukemia. *Cancer Res* 1976; 36(6): 2102–2107.
- Stock CC, Tarnowski GS, Schmid FA et al. Antitumor tests of amygdalin in transplantable animal tumor systems. *J Surg Oncol* 1978; 10(2): 81–88. doi: 10.1002/jso.2930100202.
- Manner HW, DiSanti SJ, Maggio MI et al. Amygdalin, vitamin A and enzyme induced regression of murine mammary adenocarcinomas. *J Manipulative Physiol Ther* 1978; 1(4): 246–248.
- Morrone JA. Chemotherapy of inoperable cancer: preliminary report of 10 cases treated with laetrile. *Exp Med Surg* 1962; 20: 299–308.
- Navarro MD. Five years experience with laetrile therapy in advanced cancer. *Acta Unio Int Contra Cancum* 1959; 15 (Suppl 1): 209–221.
- Navarro MD. Laetrile therapy in cancer. *Acta Unio Int Contra Cancum* 1964; 20: 392–394.
- Weber P. Influence of amygdalin treatment on clinical progress and tumor relevant serum enzymes in 29 cancer patients. In: Doctoral thesis. Medical Faculty of the Georg August-University Göttingen. Germany 1975.
- Rossi B, Guidetti E, Deckers C. A clinical trial of chemotherapeutic treatment of advanced cancers with L-mandelonitrile  $\beta$ -diglucoside (abstract). In: 9th International Cancer Congress. Japan: Tokyo 1996.
- Moertel CG, Ames MM, Kovach JS et al. A pharmacologic and toxicologic study of amygdalin. *JAMA* 1981; 245(6): 591–594.
- Moertel CG, Fleming TR, Rubin J et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *N Engl J Med* 1982; 306(4): 201–206. doi: 10.1056/NEJM198201283060403.
- PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. *Laetrile/Amygdalin (PDQ®): Patient Version*. [online]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65722/>.
- Bromley J, Hughes BG, Leung DC et al. Life-threatening interaction between complementary medicines: cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1566–1569. doi: 10.1345/aph.1E634.
- Todorova A, Pesheva M, Iliev I et al. Antimutagenic, antirecombinogenic, and antitumor effect of amygdalin in a yeast cell-based test and mammalian cell lines. *J Med Food* 2017; 20(4): 360–366. doi: 10.1089/jmf.2016.108.

41. Wisniak J, Robiquet PJ. Emergent topics on chemistry education. *Educ Quimica* 2013; 24(1): 139–149.
42. Dorr RT, Paxinos J. The current status of laetrile. *Ann Intern Med* 1978; 89(3): 389–397. doi: 10.7326/0003-4819-89-3-389.
43. Moss RW. The laetrile controversy. In: Moss RW (ed). *The Cancer Industry: The Classic Expose on the Cancer Establishment*. New York: First Equinox Press 1996: 131–152.
44. Curt GA. Unsound methods of cancer treatment. *Princ Pract Oncol Updates* 1990; 4(12): 1–10.
45. Moss RW. Patient perspectives: Tijuana cancer clinics in the post-NAFTA era. *Integr Cancer Ther* 2005; 4(1): 65–86. doi: 10.1177/1534735404273918.
46. Davignon JP, Trissel LA, Kleinman LM. Pharmaceutical assessment of amygdalin (Laetrile) products. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(1): 99–104.
47. Curran WJ. Law-medicine notes. Laetrile for the terminally ill: Supreme Court stops the nonsense. *N Engl J Med* 1980; 302(11): 619–621. doi: 10.1056/NEJM198003133021108.