

Fytofarmaka v onkologické léčbě – 1. díl

Vilma Vranová, Jan Šaloun

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

Katedra vzdělávání lékařů a jiných zdravotnických pracovníků, NCO NZO Brno

Využívání léčivé síly přírody je staré jako lidstvo samo, přičemž převážná většina přírodních léčiv je původu rostlinného. Rovněž mnoho dnes užívaných chemických léčiv včetně cytostatik má svůj přírodní předobraz. Není proto překvapivé, že ani současná medicína se ke standardizovaným léčivým přípravkům v podobě fytofarmak neobrací zády. Naopak, mnoho pacientů v rámci aktuálního trendu návratu k přírodě tato léčiva preferuje či přímo požaduje, a je proto důležité mít o možnostech této „klasické“ terapie přehled. Tento zájem je potencován u onkologických pacientů, v nichž obava z nežádoucích účinků chemoterapie další chemická léčiva stigmatizuje.

Klíčová slova: fytofarmaka, doplňky stravy, zácpa, nauzea, kanabinoidy.

Phytopharmaceuticals in cancer treatment: part 1

The use of the healing power of nature is as old as humanity itself, with the vast majority of natural remedies being of plant origin. As a matter of fact, a number of currently used chemical medicines, including cytostatic drugs, also have their natural prototype. It is therefore no surprise that even contemporary medicine does not turn its back on standardized medicinal products in the form of phytopharmaceuticals. On the contrary, as part of the current trend of returning to nature, a lot of patients prefer or even request these remedies; hence, it is important to be aware of the options of this “classical” treatment. This interest is potentiated in cancer patients in whom the fear of adverse chemotherapy effects stigmatizes other chemical medicines.

Key words: phytopharmaceuticals, dietary supplements, constipation, nausea, cannabinoids.

Úvod

Zájem pacientů o šetrnou přírodní léčbu je dlouhodobý. V současné době je navíc posilován moderním „návratem k přírodě“. Je proto samozřejmé, že i mnoho onkologických pacientů se snaží zmírňovat dopad terapie pomocí fytofarmak, která jsou vhodná u méně závažných forem nežádoucích účinků, případně jako podpůrná terapie. K fytofarmakům je však třeba přistupovat jinak než ke klasické farmakoterapii. Nejedná se o jednu účinnou látku, ale za aktivní farmaceutickou substanci (API) je považován celý extrakt, jehož složení je závislé na mnoha faktorech (tab. 1). Výrobní proces zahrnuje pěstování a sklizeň léčivých rostlin v souladu se správnou zemědělskou

praxí a správnou praxí při sběru (Good Agricultural and Collection Practices, GACP), která je stanovena Evropskou lékovou agenturou. Dále nastupuje iniciální extrakce, poté série separačních a čistících kroků, které koncentrují aktivní látky a zajišťují, aby byly ve správném poměru. Výzvou je stálost ve složení výsledného produktu. Výrobci rostlinných léčiv dávají proto přednost kultivaci vlastních léčivých rostlin, kdy mají všechny operace pod kontrolou: růst, sklizeň, sušení; s minimální aplikací pesticidů a herbicidů. Samozřejmostí jsou patentované postupy výroby konečných extraktů. Registrovaná léčiva rostlinného původu tak jsou unikátní, a vzhledem k množství faktorů, která jejich přípravu a výrobu ovlivňují, nejsou

vzájemně zaměnitelná, jak jsme tomu zvyklí u generických léčivých přípravků.

Registrace léčivých přípravků (LP)

Právní rámec registrace rostlinných LP je analogický registračním procedurám tzv. che-

Tab. 1. Faktory ovlivňující složení rostlinných léků

Rostlinný materiál	Rozpouštědlo
Druh a část rostliny	Druh rozpouštědla
Podmínky pěstování	Množství rozpouštědla
Období sklizeň	Koncentrace rozpouštědla
Extrakt	
Výrobní metoda	Výrobní vybavení
Způsob extrakce	Výška výplně
Doba extrakce	Rychlost proudění rozpouštědla
Extrakční tlak	Velikost šarže

Tab. 2. Hlavní typy registrací

Typ	Dokládání údajů		Příklad rostlinného LP
Samostatná (úplná) žádost	Tzv. originální LP	úplný soubor údajů o kvalitě, bezpečnosti a účinnosti LP, včetně preklinických a klinických studií s příslušným léčivem	Všechny tzv. originální LP, např. Tebikan, Kaloba
Samostatná žádost s odkazy na vědeckou literaturu	Well Established Use (WEU)	u přípravků s dobře zavedeným dlouhodobým léčebným použitím, tj. nejméně deset let, klinická hodnocení a preklinické zkoušky jsou nahrazeny vědeckou literaturou	Např. Sinupret
Odkazovaná žádost	Generická	žadatel o registraci nepředkládá výsledky preklinických zkoušek a klinických hodnocení, prokazuje pouze bioekvivalenci s lékem originálním	U rostlinných LP není možná
	Zjednodušený postup u tradičních rostlinných léčivých přípravků (THMP)	stejně jako u generických LP se nepředkládají zkoušky bezpečnosti a klinická hodnocení, jsou nahrazeny vědeckými literárními údaji	Např. Hedelix sir., Pulmoran spp.

Tab. 3. Typy a užití vlákniny (3)

Typ	Obsahové látky/výskyt	Účinek/použití
Rozpustná	pektin, inulin, některé hemicelulózy, rostlinné slizy (agar), gumy	Zpomaluje rychlost pasáže v GIT, v tenkém střevě omezuje absorpci některých živin a zpomaluje rychlost resorpce glukózy, čímž se snižuje strmost vzestupu glykemie. Hypocholesterolemický účinek.
	ovoce, oves, psyllium, brambory...	
Nerozpustná	lignin, celulóza, některé hemicelulózy	Zvyšuje objem stolice, zkracuje tranzitní čas, omezuje kontakt a zároveň i vstřebávání toxických látek buňkami tlustého střeva.
	zelenina, otruby, celozrnné výrobky	

mických léčiv. Posuzování a schvalování léčivých přípravků v ČR je v gesci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Léčivé přípravky procházejí registračním řízením, v jehož rámci je hodnocena jakost, bezpečnost a účinnost přípravku ve vymezených léčebných či preventivních indikacích. Účinnost je nutno doložit příslušnými klinickými studiemi, jejichž provádění musí splňovat kritéria stanovená právními předpisy. Uváděné indikace u léčivého přípravku jsou podloženy výsledky provedených klinických studií, respektive s nimi musí být v souladu viz tab. 2.

Doplňky stravy (DS)

Na českém trhu se vyskytuje množství doplňků stravy, které se svým deklarovaným

složením, vzhledem a charakterem uváděných informací často i záměrně podobají léčivým přípravkům. Je však třeba zřetelně odlišovat, že se jedná pouze o zvláštní kategorii potravin. DS nepodléhají ze strany Ministerstva zemědělství žádnému schvalovacímu procesu (SÚKL ani Ministerstvo zdravotnictví nemá vůči DS žádnou pravomoc), provozovatel potravinářského podniku, který DS vyrábí nebo uvádí na trh je pouze povinen před jejich prvním uvedením na trh zaslat Ministerstvu zemědělství český text označení, který bude uveden na obalu výrobku (1). Pro splnění této informační povinnosti není nutné přikládat výsledky jakýchkoliv testů či kontrol nezávadnosti, stejně tak není známo přesné složení DS, slova „extrakt z ...“ tak z principu nic ne-

vypovídají o obsahových látkách v přípravku. Doplnky stravy nemohou dle platných právních předpisů deklarovat vlastnosti prevence, léčby nebo vyléčení onemocnění nebo na tyto vlastnosti odkazovat, protože účinky DS deklarované výrobcem nejsou klinicky testovány (2). Pokud se výrobce DS odkazuje na klinické studie provedené s léčivým přípravkem, který obsahuje extrakty ze stejných rostlin, lze to považovat za klamavou reklamu.

Možnosti rostlinných léčiv v terapii gastrointestinálních nežádoucích účinků onkologické léčby

Zácpa

Zácpa je komplikace, která je často způsobena farmakoterapií, zejména chemoterapeutiky, léky proti nevolnosti a zvracení (antagonisté 5HT₃ receptorů), opioidy aj. Vedle režimových opatření (hydratace, pohyb, složení stravy, množství vlákniny apod.) je na místě zvážení farmakoterapie. Zde mohou rostlinná léčiva přinést pacientovi úlevu a lze je používat jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě. Již užívání vlákniny, zdánlivě inertní části stravy, však může působit komplikace. Vláknina je totiž z podstaty svého působení absorbentem a měl by tak být při jejím zvýšeném příjmu nejen navýšen příjem tekutin, je také důležité, aby byl dodržován několikahodinový odstup od současně perorálně užívané farmakoterapie (tab. 3).

Folium sennae

Velice oblíbeným laxativem mezi pacienty jsou usušené lístky druhu Cassia senna L. (Cassia acutifolia DELILE). Hlavní účinnou látkou jsou sennosidy, které stimulují motilitu tlustého střeva a zvyšují rychlost pasáže,

Tab. 4. Rostlinná léčiva určená k léčbě zácpy

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Projímavá čajová směs	sennový list, nať máty pepřné, plod fenyklu obecného sladkého, lékořičový kořen, řebříčková nať	Teplý nálev se pije 1x denně, nejlépe na noc. Většinou je dostatečné nálev užít dvakrát až třikrát týdně. Maximální denní dávka je 30 mg hydroxyanthracenových glykosidů (tj. 1 g přípravku = 1 nálevový sáček).	Zvýšené opatrnosti je třeba při současném podávání srdečních glykosidů, antiarytmik, LP prodlužujících QT-interval, diuretik, adrenokortikoidů a kořene lékořice. Případný negativní vliv kořene lékořice obsažené v přípravku lze potlačit suplementací draslíku.
Sennový list	sennový list		Nesmí být podávána při neprůchodnosti a atonii střev, stenózách, náhlých příhodách břišních, zánětlivých onemocněních střev (např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, apendicitida), bolestech břicha neznámého původu, stavech dehydratace a úbytku elektrolytů.
Čaj z listu senny	sennový list		
		Dle SPC jednotlivých přípravků	

Tab. 5. Rostlinná léčiva určená k léčbě průjmu

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Řepíková nať	nať řepíku	Nálev se pije se 2–3× denně. Teplý odvar se používá několikrát denně ke kloktání, obkladům, případně koupelím.	Lze užívat i zevně při lehkých zánětech dutiny ústní a lehkých zánětlivých onemocněních kůže.
Tormentan	borůvkový plod, nátržníkový oddenek, krvavcový kořen, heřmánkový květ, list šalvěje lékařské, nať máty peprné, lékořicový kořen	Pije se teplý, neslazený, 3× denně po jídle.	Přípravek může zpomalit absorpci současně podávaných léčiv, proto měl být užíván minimálně jednu hodinu před nebo po jejich podání.
		Dle SPC jednotlivých přípravků	

snižují resorpci vody a elektrolytů (Na⁺, Cl⁻) buňkami střevního epitelu, současně stimuluji vylučování vody a elektrolytů. Výsledkem je změkčení stolice a navození reflektorické reakce zvýšenou náplní tlustého střeva. K defekaci dochází po 8 až 12 hodinách po podání. Chronické užívání může vyvolat pigmentaci střevní sliznice (pseudomelanosis coli), která po přerušení podávání léčiva spontánně vymizí (tab. 4).

Průjem

Průjem je u onkologických pacientů častý problém. Při léčbě průjmu je důležité zjistit, a pokud možno odstranit příčiny, zajistit dostatek vody, náhradu elektrolytů, vhodnou dietu. Z fytofarmak lze doporučit drogy s obsahem tříslovin, které na sliznicích vytvářejí koagulační membránu zachycující mikroby. Tím se vysvětluje jak lokálně protektivní účinek nálevů, kterým jsou chráněny postižené tkáně proti zevnímu dráždění a současně se snižuje i tkáňová sekrece, tak účinek antiflogistický (tab. 5).

Prevence a léčba mukositivity

Na prvním místě je péče o hygienu dutiny ústní. Vhodné jsou výplachy dezinfekčními roztoky s benzydamidem, chlorhexidinem, ale mnoho pacientů upřednostňuje přírodní preparáty. Vhodná je např. šalvěj a lze doporučit i výše zmíněný řepík (tab. 6).

Nauzea, zvracení, nechutenství

Nauzea a zvracení jsou jedním z nejobávanejších vedlejších účinků chemoterapie, který může ovlivnit kvalitu života a také výsledky podávané terapie. Nechutenství a následná kachektizace současně zhoršují prognózu onemocnění. Fytoterapie může přinést částečnou úlevu, vždy však bude hrát minoritní roli (tab. 7).

Zvláštní postavení v terapii nevolnosti a zvracení hraje léčebné konopí, které patří k historicky nejstarším prostředkům.

Tab. 6. Rostlinná léčiva obsahující šalvěj lékařskou

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Čaj ze šalvěje	Nať šalvěje	Dva nálevové sáčky se přelijí 120 ml vroucí vody a nechají se 15 min vyluhovat v zakryté nádobě. Nesmí se vařit.	Pro vnitřní užití je příprava nálevu odlišná
Florsalmin	Extrakt z listu šalvěje, ethanol 60 %	Přípravek se používá zředěný vodou ke kloktání nebo k vyplachování ústní dutiny třikrát (případně vícekrát) denně (půl čajové lžičky = 2,5 ml do 150 ml teplé vody).	Nepoužívat před jídlem.
		Dle SPC jednotlivých přípravků	

Problematika léčebného konopí bude obšírněji rozebrána v samostatném článku, zde jen zmíníme jeho využití v terapii nevolnosti a zvracení. Rostlinné i syntetické kanabinoidy potlačují zvracení vyvolané periferními i centrálními podněty. Tyto účinky jsou dominantně zprostředkovány CB1 receptory, kanabinoidy však ovlivňují i serotoninové (5-HT3) či vaniloidní (TRPV1) receptory.

Konopí pro léčebné účely

Příloha 3 vyhlášky č. 236/2015 Sb., o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití uvádí možnost preskripce přípravků s konopím i pro indikace: nauzea, zvracení, stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou onemocnění HIV. V této indikaci může léčebné konopí předepsat lékař se specializovanou způsobilostí klinická onkologie, radiační onkologie, infekční lékařství, dermatovenerologie a geriatrie (5).

Pacienty zvažující samoléčbu konopím je třeba varovat před možnými právními důsledky jejich počinání. Dle současného právního stavu je pěstování konopí pro vlastní potřebu přestupkem, u většího množství se jedná o trestný čin. Pokud se nejedná o pěstování konopí pro vlastní potřebu, jedná se vždy o trestný čin (6).

Konopí je pro léčebné účely zpravidla užíváno inhalačně a perorálně. Obecně lze předpokládat výraznější potlačení nevolnosti

ti a/nebo zvracení při jiném než perorálním způsobu podání, které obchází možné ztížené polykání, má rychlý nástup účinku a lze snadno a relativně přesně dávkovat.

Inhalace

Je možná vaporizací nebo kouřením. Tyto dvě cesty jsou co do farmakokinetického profilu v zásadě podobné, při kouření však dochází k inhalaci i zdraví škodlivých zplodin hoření. Absorpce po inhalačním podání je velmi rychlá, maximálních koncentrací je dosaženo již po několika minutách (7).

Perorální podání

Absorpce THC a CBD po perorálním podání je výrazně pomalejší, začátek působení se udává mezi 1 a 3 hodinami po podání. Mezi nejčastěji podávané lékové formy patří tobolky s obsahem dekarboxylovaného konopí (rostlinný materiál standardizovaný na obsah THC a CBD v tvrdé želatinové kapsli). Další způsoby podání jsou např. podomácku vyráběné lihové, olejové extrakty nebo prosté vodné nálevy (tzv. čaje) nebo tzv. konopné máslo (7).

Vzhledem k tomu, že zatím neexistují standardní indikace a standardní dávkování, je vždy nutné titrování dávky. Postupy titrace se mohou lišit dle zkušeností jednotlivých pracovišť.

Izolované kanabinoidy

Na trhu je v současné době značné množství doplňků stravy, které obsahují různá množství kanabidiolu (CBD). Tato látka není

Tab. 7. Rostlinná léčiva určená k léčbě nevolnosti a nechutenství

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Gaspan	90 mg silice máty peprné a 50 mg kmínové silice v enterosolventní tobolce	2 × 1 na lačno, odstup od antacid. Určen k léčbě gastrointestinálních obtíží, spojených zejména s mírnými křečemi, plynatostí, pocitem plnosti a bolestí břicha	Tobolka se rozpouští až v distální části tenkého střeva, tím je umožněn lokální účinek na relaxaci tlustého střeva, vhodné užívat alespoň 2 hodiny před užitím antacid nebo dalších léčivých přípravků ke snížení žaludeční acidity.
Iberogast	tekutý extrakt z iberky hořké, andělikového kořene, heřmánku, kmínu, plodu ostropestřce mariánského, meduňkového listu, listu máty peprné, vlaštovičníku a lékořice	3 × 20 kapek při poruchách funkce a motility žaludku a střev	V postmarketingovém sledování se po podání Iberogastu objevilo jaterní poškození a podezření na riziko hepatotoxicity způsobené vlaštovičníkem
Čajové směsi			
Čajová směs při trávicích obtížích	heřmánkový květ, nať máty peprné, proskurníkový kořen, lékořicový kořen, plod fenyklu obecného sladkého	Pije se teplý 3x denně; délka užívání je maximálně 2 týdny	Nadměrné užívání lékořicového kořene může vyvolat hypokalemii, která potencuje účinek srdečních glykosidů a dochází k interakci s antiarytmiky.
Mátový čaj	nať máty peprné	Pije se teplý 3x denně	Může zhoršovat pyrózu
Stomaran	andělikový kořen, puškvorcový kořen, heřmánkový květ, řepíková nať, zeměžlučová nať, třezalková nať , nať máty peprné, ostružiníkový list, fenyklý plod	Pije se teplý 2–3x denně, půl hodiny před jídlem.	Přípravek obsahuje třezalkovou nať (10 %), která indukuje enzymy cytochromu P 450, a to především isoenzymy CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 a transportní P-glykoprotein.
Žaludeční čajová směs	pelyňková nať, nať máty peprné, řebříčková nať, třezalková nať , libečkový kořen, lékořicový kořen, plod fenyklu obecného sladkého	Čaj se pije teplý, neslazený 3x denně po jídle.	Hrozí interakce s chemoterapií, např. snížení expozice aktivního metabolitu irinotekanu, není vhodný pro onkologické pacienty (4)
		Není-li uvedeno jinak, dle SPC jednotlivých přípravků	

Tab. 8. Léčivé přípravky s ostropestřcem mariánským

Název přípravku	Složení	Dávkování/způsob užití	Cave
Flavobion	extrakt z ostropestřce mariánského, 1 tableta obsahuje 70 mg silymarinu	V lehčích případech 3 × 1 (tj. 210 mg silymarinu denně), v těžších případech 3 × 2 (tj. 420 mg silymarinu denně).	Léčebný účinek silymarinu je založen na dvou mechanismech: jednak silymarin zpevňuje strukturu buněčné membrány hepatocytu, takže toxická látka nemůže proniknout do buňky, dále pak stimuluje aktivitu polymerázy A v jádru a tím následně zvýšenou syntézu ribosomálních bílkovin. Tím se zvyšuje schopnost regenerace jater a stimuluje neogeneze hepatocytů.
Lagosa	silymarinum 150 mg	Obvyklé dávkování je podle závažnosti onemocnění a fáze léčby 3 až 6 mg silymarinu na kg tělesné hmotnosti denně.	
Legalon	silymarinum 70 (140) mg	V lehčích případech 3 × 1 (tj. 210 mg silymarinu denně), v těžších případech 3 × 2 (tj. 420 mg silymarinu denně).	
Silymarin Al	silymarinum 50 mg	2–3 obalené tablety přípravku Silymarin AL 3x denně (tj. 300–450 mg silymarinu/den)	
		Dle SPC jednotlivých přípravků	

na seznamu návykových a psychotropních látek, a tak je možný její legální prodej. Jak již bylo řečeno, antiemetický účinek THC je dán aktivací CB1 receptorů. Zatímco THC má vysokou selektivní afinitu k CB1/CB2 receptorům a působí jako jejich přímý agonista, u CBD je afinita k těmto receptorům velmi nízká. Antiemetický účinek CBD je tak pravděpodobně dán nepřímou aktivací a alosterickou modulací 5-HT_{1A} receptorů (8). CBD má i anxiolytický účinek a může tak pozitivně působit i proti anticipačnímu zvracení (7). Samozřejmě je tu otázka kvality užívaného přípravku, protože se nejedná o registrované léčivo. U dávkování je nutné se spolehnout na cestu „pokusu a omylu“ a postupně si vytitrovat účinnou dávku.

Při prevenci a terapii nevolnosti je možné zkusit použít čisté CBD, lepších výsledků ale vždycky dosáhneme, pokud použijeme celou rostlinu. I v takovém případě je třeba si uvědo-

mit, že konopí není alternativou ke standardní medikaci, ale pouze jejím doplňkem. Není také dosud známo, jaký poměr tetrahydrokannabinolu a kannabidiolu (THC : CBD) je vhodný pro jednotlivé klinické situace (9).

Hepatotoxicita

Ostropestřec mariánský

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je rostlina, jejíž použití v medicíně má dlouhou tradici. Její hlavní účinnou složkou je komplex flavonolignanů, známý jako silymarin. Silymarin se klinicky používá jako hepatoprotektivum, ale do centra pozornosti se v současné době dostávají jeho další léčebné účinky. Na základě výsledků studií lze konstatovat, že užívání silymarinu může být pro pacienty přínosné i při zvládání nežádoucích účinků protinádorových chemoterapeutik. Výsledky klinických studií ukazují prospěš-

nost užívání silymarinu např. i v souvislosti s poškozením kůže a sliznic po radioterapii při dávkovém rozmezí 160–600 mg denně (10).

Při samoléčbě je podstatné pacienty upozornit, že účinné látky ostropestřce mariánského nejsou rozpustné ve vodě, extrakce silymarinu horkou vodou proto není příliš efektivní, resp. množství účinných látek je v takto získaném roztoku zanedbatelné. Příprava čaje z rozdrčených plodů ostropestřce mariánského tak prakticky postrádá smysl. Lékopisný extrakt je z důvodu lipofility připravován jako výluh v metanolu nebo etanolu a dále purifikován (tab. 8).

Závěr

Rostlinná léčiva představují klasické léčivé přípravky a jsou na ně kladeny i stejné nároky na kvalitu, účinnost a bezpečnost. Jejich indikace jsou podloženy výsledky provedených klinických studií. Naopak doplňky stra-

vy jsou pouze zvláštním druhem potravin, a proto nesmějí deklarovat léčebné účinky. Pokud tedy s pacientem konzultujeme léčbu přírodními preparáty, měli bychom (minimálně pro vnitřní užití) vždy upřednostňovat registrovaná fytofarmaka. U onkologických

pacientů, kteří často užívají léčiva s výrazným interakčním potenciálem, respektive s potenciálem pacienta poškodit, je toto doporučení ještě imperativnější. Jakost preparátu a nepřítomnost nedeklarovaných kontaminantů snižuje riziko poškození pacienta, pokud je

daný registrovaný přípravek podáván v souladu s SPC.

V příštím díle se zaměříme na možnosti rostlinných léčiv při léčbě nežádoucích účinků onkologické terapie na CNS, zejména úzkosti, nespavosti a bolestí.

LITERATURA

1. Zákon 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
2. SÚKL: <https://www.sukl.cz/leciva/jaky-je-rozdil-mezí-doplňky-stravy-a-volne-prodejny-mi?highlightWords=dopl%C5%88ky+stravy> (cit. 19. 7. 2021)
3. Svačina Š, et al. Klinická dietologie. Praha: Grada, 2008: p. 35.
4. Mathijssen RH, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. J Nat Cancer Inst. 2002; 94:1247–9. doi: 10.1093/jnci/94.16.1247
5. Státní agentura pro konopí pro léčebné použití: <http://www.sakl.cz/lekari/informace-pro-lekare> (cit. 19. 7. 2021)
6. KOPAC, Pacientský spolek pro léčbu konopím: <https://kopac.cz/upozorneni-pro-konopne-pacienty-na-rizika-trestnepravni-odpovednosti-pri-domacim-pestovani-a-zpracovani-konopi/> (cit. 19. 7. 2021)
7. Landa L, et al. Léčebné konopí v současné medicínské praxi. Praha: Grada, 2020: 144 s.
8. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids, British journal of pharmacology 2011; 163(7): 1411–1422.
9. Pochop L. Jak přistupovat k nechutenství a výživě u paliativních pacientů? Onkologie 2020; 14(suppl. C). 35–38. doi: 10.36290/xon.2020.054
10. Frassová Z, Rudá-Kučerová J. Ostropestřec mariánský (Silybum marianum) jako podpůrný fytotherapeutický prostředek v onkologii. Klinická onkologie 2017; 30(6): 426–432. doi: 10.14735/amko2017426. PMID: 29271213