

Účinek vitamínu C je v onkologii závislý na dávce

National Institute of Health vyzývá: „Dejte šanci vitamínu C“

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,
PharmDr. Lucie Kotlářová,
PharmDr.
Zdeněk Procházka,
Edukafarm, Praha
MUDr. Jiří Slíva, Ph. D.,
Farmakologické ústavy
2. a 3. LF UK

Dle doporučení ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) je potřeba vitamínu C u onkologického pacienta zvýšena. Zvýšená potřeba vitamínu C u těchto nemocných vyplývá z několika faktorů: z role, kterou hraje zánětlivý proces v etiologii onkologických chorob (při zánětu je zvýšená potřeba askorbátu), z úlohy oxidativního stresu v rozvoji zánětu i v etiologii onkologických chorob, a dále z deficitu vitamínu C u onkologicky nemocných. Tento deficit je individuální, nicméně potřeba potlačit oxidativní stres a zánět jako etiologické procesy vzniku onkologických chorob je žádoucí. Guidelines Americké společnosti pro parenterální výživu (ASPEN – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) a National Cancer Institute v US také rozlišují mezi potřebami fyziologickými, určenými pro zdravé jedince, a potřebami patofyziologickými, určenými pro nemocné pacienty. Potřeba vitamínu C během zánětlivých onemocnění výrazně stoupá, což je zdůvodněno přítomností oxidativního stresu a redistribucí vitamínu C v organismu. Rozlišení dávek vitamínu C na fyziologickou a nutričně farmakologickou úroveň potvrzuje studie, kde byla kriticky nemocným pacientům podávána dávka až 3g parenterálně denně, což za 7 dní reprezentuje dávku celkem 21 gramů (Berger, 2009). V dávkovacím schématu, které je uvedeno níže, toto dávkování reprezentuje u infuzní terapie vitamínem C antioxidantní a protizánětlivé účinky. Jak je uvedeno dále, při dalším navýšení dávky vitamínu C lze dosáhnout účinků netoxicky chemoterapeutické.

Vysoká dávka vitamínu C jako součást onkologické léčby

Vysoká dávka vitamínu C v řádu gramů (která může být efektivní jen při parenterálním podání, vzhledem k omezenému vstřebávání po podání perorálním – maximální vstřebatelná perorální dávka vitamínu C je 200 mg) nejen vyrovnává sníženou hladinu u těchto pacientů, ale svým antioxidantním, protizánětlivým a selektivně antitumorovým účinkem příznivě působí jako součást onkologické terapie. K tomuto efektu je třeba molárních plazmatických koncentrací, dosažitelných jen parenterální aplikací. Z těchto důvodů také autoři studii k tomuto tématu podávali vysoké dávky vitamínu C intravenózně; např. Mikirova et al. (Mikirova, 2012) aplikovali dávky, počínaje 7,5 g denně v pomalé infuzi. U pacientů byly po této úvodní dávce provedeny laboratorní testy, včetně hladiny kreatininu, a při zjištění hodnot v mezích normy bylo pacientům nabídnuto podávání stoupajících dávek vitamínu C až do dávky 50 g v infuzi třikrát týdně. U 75 % pacientů poklesla hladina prozánětlivých parametrů jako je C-reaktivní protein (CRP), IL-1 α , IL-2, IL-8, TNF- α , eotaxin. Projevila se korelace mezi hladinou nádorových markerů (PSA, CEA, CA27.29 and CA15-3) a hladinou CRP. Nejvýrazněji poklesly nádorové parametry u pacientů s karcinomem prostaty, tumoru, v jehož etiologii hraje podle autorů významnou roli zánět.

Plazmatická hladina vitamínu C potřebná pro cytotoxický účinek je minimálně 5 mmol/l

Riordan (Riordan, 1995) zavedl klinický protokol intravenózního podávání vitamínu C, publikoval příslušná farmakokinetická data

(Riordan, 2003), kazuistiky (Gonzalez, 2005) a výsledky klinické studie, v které byl pacientům v infuzi podáván vitamin C v dávce od 0,15 do 0,7 g/kg/den po dobu 8 týdnů (Riordan, 2005). I v další studii (Hoffer, 2008) byla mapována farmakokinetika vitamínu C u pacientů s onkologickým onemocněním. Pacienti dostávali dávky 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,9 a 1,5 g/kg/den třikrát týdně. Průměrné trvání této léčby bylo 10 týdnů. Sérový kreatinin u zařazených pacientů v průběhu studie nestoupal (medián byl 72 mikro-



molů/l), nedocházelo tedy k poruše renální funkce. Koncentrace kyseliny askorbové v séru byly přímo úměrné dávce. Pokud jde o trvání zvýšené hladiny v séru, při dávce 1,5 g/kg (kterou autoři doporučují jako optimální) přetrvává plazmatická koncentrace 10 mmol/l po dobu 4,5 hod. a koncentrace 5 mmol/l po dobu 7 hodin. Pokud jde o toleranci vitamínu C podávaného nitrožilně v uvedených dávkách, vyskytly se jen nezávažné příznaky, jako např. bolesti hlavy, nauzea, průjem. Autoři konstatují, že dávka 1,5 g/kg vitamínu C podávaná třikrát týdně je bezpečná, bez závažnější toxicity pro pacienty s normální funkcí ledvin a bez známek urolitiázy při vý-

chodím vyšetření. Protože v literatuře se uvádí, že plazmatická hladina potřebná pro cytotoxický účinek je minimálně 5 mmol/l (Hoffer, 2008), byla dávka 1,5 g/kg stanovena jako optimální vzhledem k adekvátnímu farmakokinetickému profilu a dobré toleranci. Tato dávka byla ve studii dobře tolerovaná. Autoři předpokládají, že u vyšší dávky by mohly vyvstat problémy nikoli z důvodu toxicity vitamínu C, ale spíše vzhledem k následné vysoké osmolalitě plasmu. Pokud se vyskytly nějaké nežádoucí účinky, vztahují je autoři nikoli k účinku vitamínu C, ale jsou podle nich obvyklé při aplikaci jakéhokoli roztoku s vysokou osmolalitou. Podle jejich zkušeností se jim dá zamezit tím, že se doporučuje pacientům před infuzí a během ní více pít. Autoři považují za prokázané, že aplikace vitamínu C v dávce 1,5 g/kg denně, podávaná v infuzi trvající 90–120 min třikrát týdně pacientům s normální renální funkcí, je bezpečná, bez závažných nežádoucích účinků a touto dávkou lze dosáhnout plazmatické koncentrace minimálně 10 mmol/l po dobu několika hodin, což považují u onkologicky nemocných za žádoucí.

Bezpečnost vysokých dávek vitamínu C u onkologicky nemocných byla prokázána

Bezpečnost podávání vysokodávkovaného vitamínu C u onkologicky nemocných byla též prokázána ve studii s nemocnými s karcinomem pankreatu, kde byl vitamin C podáván v kombinaci s gemcitabinem (Welsh, 2013). Pacientům byla aplikována testovací dávka 15 g/den v 250 ml 5% vodném roztoku dextrózy, a to infuzí trvající 30 minut. Pokud byla tato dávka tolerována, následovala v průběhu kalendářního týdne druhá stejně vysoká dávka. Poté byla 2krát týdně podávána

zvyšující se dávka až do dosažení plazmatické hladiny askorbátu 350 mg/dl. Infúze s vitamínem C byly podávány ve čtyřtýdenním cyklu. Pokud jde o bezpečnost vysokodávkovaného vitamínu C, nebyly zaznamenány žádné projevy toxicity limitující dávku (DLT), ani žádné závažné nežádoucí účinky.

Jak ukazují uvedené studie, u onkologicky nemocných s normální funkcí ledvin (a bez urolitiázy) při výchozím vyšetření je parenterální aplikace vitamínu C v uvedených dávkách bezpečná, v žádné ze studií neuvádějí autoři vznik oxalátové urolitiázy jako následku podávání vitamínu C těmto pacientům.

Účinek vitamínu C je závislý na dávce

Vitamín C reprezentuje esenciální složku výživy a zároveň se využívá jeho terapeutický potenciál v léčbě onemocnění podmíněných oxidativním stresem u kriticky nemocných pacientů, a to včetně pacientů onkologických. Tomu odpovídá sumární tabulka vyjadřující závislost účinku vitamínu C na jeho dávce nutriční-fyziologické nebo nutriční-farmakologické.

Fyziologické koncentrace vitamínu C jsou potřebné pro řadu různých enzymatických, respektive biochemických procesů jako je tvorba kolagenu, syntéza karnitinu, dále se účastní metabolismu železa, syntézy dopaminu, syntézy serotoninu z tryptofanu, spoluúčastní se přeměny cholesterolu na žlučové kyseliny či hydroxylace kortisolu. Vitamín C je také kofaktor detoxikačních eliminačních reakcí v játrech v rámci systému CYP-450. Pro dosažení fyziologické koncentrace vitamínu C v krevní plasmě (1,08 – 1,44 mg/dl) postačuje pro zdravého jedince perorálně podaná denní dávka 100 až 200 mg. Tato dávka je optimální z hlediska vstřebávání vitamínu C ze střeva. Vstřebání vyšších dávek než 200mg po perorálním podání je již limitováno stropovým efektem, a proto vyšší dávky je nutné podávat parenterálně. Ovšem zmíněná fyziologická dávka je nedostačující u nemocných pacientů se zvýšenou potřebou vitamínu C. Těm je třeba podávat parenterálně v gramových dáv-

kách, jelikož takové dávky reprezentují účinky terapeutické.

V dávkách 0,1–0,6 g/kg tělesné hmotnosti se projevuje u vitamínu C jeho účinek antioxidantní, imunomodulační, protizánětlivý a na tumorové buňky selektivně cytostatický. S použitím gramových dávek proběhla klinická studie prokazující, že parenterálně podaný vitamín C u onkologicky nemocných lidí zlepšuje tělesné, duševní a kognitivní funkce (Yeom, Jung et al. 2007). Tyto výsledky prokazující signifikantní zlepšení kvality života potvrzuje také studie realizovaná na univerzitě v Kolíně n. Rýnem, ve které byla pacientkám s karcinomem prsu podávána 1x týdně po dobu 1 měsíce infuze obsahující 7,5 g vitamínu C (Vollbracht, Schneider et al. 2011).

Ve velmi vysokých dávkách v rozmezí 0,75 – 1,75 g/kg tělesné hmotnosti vykazuje vitamín C selektivně cytotoxický účinek na tumorové buňky. Příklady klinických studií, které využily této vrcholové dávky vitamínu C jako netoxického chemoterapeutika, byly uvedeny v textu výše. (viz strana 28)

Doporučené terapeutické režimy – dávkovací schéma na příkladu pacienta vážícího 75 kg

Následující dávkovací schémata definují využití terapeutického potenciálu vitamínu C v parenterální výživě, a to v závislosti na podávané dávce. Zároveň je uveden jeho mechanismus účinku a také terapeutický efekt, který lze od parenterálně podané dávky vitamínu C očekávat.

a) Vitamín C v dávce 0,1g/kg tělesné hmotnosti 1x týdně

- **Mechanismus účinku:** imunomodulační
- **Očekávaný efekt:** zvýšení kvality života onkologického pacienta, snížení toxicity chemoterapeutik hlavně v oblasti imunitních buněk.

Vitamín C v této nutriční dávce působí na různé typy buněk imunitního systému tak, že ochraňuje leukocyty před oxidativním stresem. Ve svém důsledku má tento ochran-

ný účinek vitamínu C zásadní vliv na ochranu buněk imunitního systému před toxicitou chemoterapeutik (častá leukopenie po chemoterapii). Dále působí vitamín C na zvýšení proliferace a diferenciaci lymfocytů (podpora vzniku Th1, Th2, Th reg lymfocytů), zlepšuje odpověď lymfocytů na antigenní podněty (zvýšená protiinfekční obrana vůči bakteriím, virům), ochraňuje lymfocyty před apoptózou (prodlužuje jejich životaschopnost). Vitamín C svým neutralizačním vlivem na volné radikály (antioxidativní efekt) snižuje riziko poškození tělesných buněk, včetně buněk imunitních.

b) Vitamín C v dávce 0,2-0,6 g/kg tělesné hmotnosti 2x týdně

- **Mechanismus účinku:** protizánětlivý efekt na základě antioxidantního působení.
- **Očekávaný efekt:** zvýšení kvality života, snížení toxicity chemoterapie, podpora účinnosti chemoterapeutických konvenčních postupů, prevence metastáz, prodloužení doby remise, prodloužení doby do progresu, cytostatický účinek na nádorové buňky.

Vitamín C v tomto rozmezí dávek působí protizánětlivě, a to na několika úrovních:

- přímý vliv na snížení hladiny prozánětlivých cytokinů jako je TNF alfa, IL-1, IL-2, IL-8
- snížení hladiny oxidativního stresu v organismu a s tím související výskyt volných radikálů.

Inhibicí patofyziologického zánětlivého procesu dochází k výraznému zlepšení stavu na úrovni tělesných departmentů, což vede ke stimulaci mechanismů (imunita, nervový systém) podporujících šanci na uzdravení. Snížení prozánětlivé pohotovosti organismu snižuje riziko progresu nádorových onemocnění, prodlužuje stav remise nádoru, zvyšuje kvalitu života.

c) Vitamín C v dávce 1,0 g/kg tělesné hmotnosti 2x týdně

- **Mechanismus účinku:** protinádorový efekt na základě pro-oxidativního působení.
- **Očekávaný efekt:** selektivně cytotoxický efekt na nádorové buňky.

Tabulka 1: rozdílné účinky vitamínu C v závislosti na dávce

Dávka vitamínu C	Mechanismus účinku	Jednotlivá dávka vit. C (g/kg těl.hm.)	Dávkování vitamínu C pro 75 kg pacienta	Způsob podání
Nutriční - fyziologická	Enzymaticko-biochemický	0,0027 g/kg	7x týdně 0,2 g	p.o.
Nutriční - farmakologická	Imunomodulační	0,1 g/kg	1x týdně 7,5 g	i.v.
Nutriční - farmakologická	Protizánětlivý	0,2-0,6 g/kg	2x týdně 15 g – 2 x týdně 45 g	i.v.
Nutriční - farmakologická	Selektivně tumor - cytostatický/cytotoxický	0,75-1,75 g/kg	2x týdně 75 g	i.v.

Tento nutričně terapeutický protokol se s výhodou používá u onkologických pacientů, kteří nemohou být léčeni chemoterapeutiky, případně synergicky posilují účinek chemoterapeutik. Dále tato dávka se může podávat společně s chemoterapeutiky u závažných forem malignit (např. ca pankreatu). Vysoká dávka vitamínu C je potřebná pro dosažení protinádorově působících plazmatických hladin vitamínu C, a to minimálně 350 mg/dl po dobu několika hodin. Dávku je možné zvyšovat do dávky 1,75 g/kg tělesné hmotnosti, aniž by se projevil toxické reakce. Léčba je velmi dobře snášena a nebyly pozorovány nežádoucí účinky.

Časový harmonogram infuzního podávání vitamínu C u onkologických pacientů (účinek selektivně tumor cytotoxický)

Tento protokol začíná podáváním 15 gramů vitamínu C jakožto testovací dávkou z hlediska snášenlivosti léčby. Pokud je léčba dobře snášena, dávka se zvyšuje každý týden o 15 g až do dávky 75 gramů. Tato dávka by se měla podávat dlouhodobě, až do zlepšení objektivních markerů nádoru. Při zlepšení stavu pacienta léčbu náhle nevysazujeme z důvodu případného rebound fenoménu, ale postupně snižujeme dávky. Vitamin C patří do dlouhodobé léčby a výživy onkologického pacienta.

Pokud jde o bezpečnost, uve- dené vysoké intravenózně podávané dávky vitamínu C nezvyšují riziko tvorby oxalátů. Jak ukazují poslední studie (Hoffer et al., 2008,

Welsh et al., 2013), u onkologicky nemocných s normální funkcí ledvin (a bez urolitiázy) při výchozím vyšetření je parenterální aplikace vitamínu C ve vysokých dávkách bezpečná. Studie nepotvrdily ani další tradovaný, ale nepodložený názor, že antioxidanty ve stadiu progresu nádorového bujení mohou nepříznivě ovlivnit protinádorovou terapii pomocí volných radikálů. Také americký National Cancer Institute tento negativní vliv vitamínu C na snížení účinku chemoterapie vyvrací, a to ve svém komentáři k publikované práci z roku 2008 (Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, et al.: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 68 (19): 8031-8, 2008).

Závěr

Vitamin C je v dávce 200 mg již dnes součástí doporučené multi- komponentní parenterální výživy. Ovšem uvedená dávka vitamínu C je podle aktuálních poznatků určena pro zdravého jedince k udržení některých fyziologických funkcí (tvorba kolagenu, syntéza katecholaminů, hydroxylace steroidů, tyrosinu a xenobiotik, biosyntéza karnitinu ad.). Tato fyziologická dávka nemá farmakologické účinky a prokazatelně nemůže v době nemoci zvrátit jeho deficit pohybující se u onkologicky nemocných mnohdy téměř na úrovni skorbutu. Pacient je vystaven oxidativnímu stresu, který je živnou půdou pro chronické zánětlivé reakce, významně přispívá ke vzniku nádorů, působí mutace DNA, poškozuje tkáň. Deficitní hladiny vitamínu C vedou zejména ke zhoršení funkcí imunitního, cévního a nervového systé-

mu, proto pacienti trpí nevolností, nechutenstvím, nespavostí, depresemi atd. V případě nerespektování této skutečnosti dochází ke zbytečnému snížení efektivity konvenční chemoterapie a radioterapie, deficit vitamínu C může velmi negativně ovlivnit onkologickou léčbu.

S využitím vitamínu C na úrovni nutriční intervence v rámci onkologické léčby není potřeba váhat, jelikož pro nasazení parenterální výživy u onkologických pacientů (v rámci protinádorové léčby) existují relevantní odborné argumenty. Ostatně zmíněné terapeutické využití v onkologii potvrzuje zájem, jež projevují o vitamin C americké univerzity včetně National Cancer Institute (NCI), jež spadá pod National Institute of Health (NIH). Momentálně je organizováno s vitamínem C v onkologii deset velkých klinických studií. Tyto studie probíhají v současné době v USA a jedna v Kodani (kde je celosvětově největší výskyt karcinomu slinivky). Všechny jsou vztahy do oblasti, kde selhává chemoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií. Studie využívají parenterální podání vitamínu C v dávce cca 1,5 g na kg tělesné hmotnosti s tím, že v této dávce působí vitamin C jako netoxické chemoterapeutikum.

Dvě studie jsou realizovány přímo pod NCI-NIH (*Trial of High-Dose Ascorbate in Glioblastoma Multiforme + Clinical Trial of High-dose Vitamin C for Advanced Pancreatic Cancer / PACMAN II*). A je to právě tato nezávislá americká instituce, která vyzvala všechny zdravotníky světa, aby dali vitamínu C ve své klinické praxi šanci („Give C a chance“) a zapojili se do observační studie,

Tabulka 5: Časový harmonogram infuzního podávání vitamínu C u onkologických pacientů

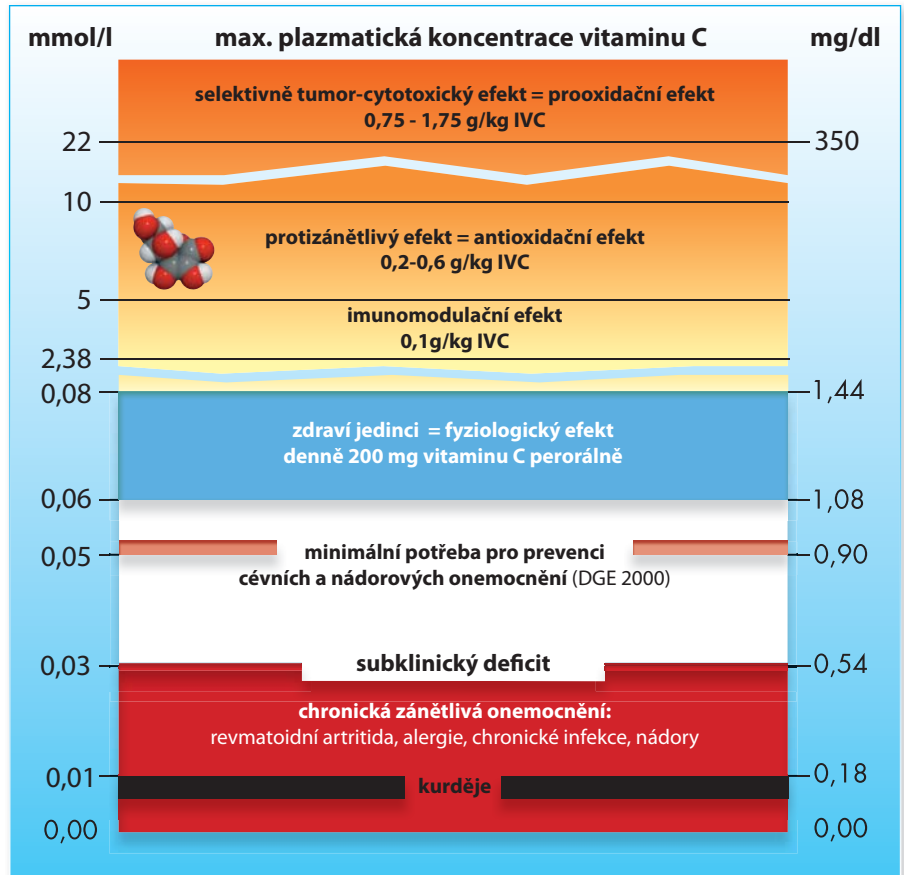
Čas	Dávkování	Charakteristika dávky
1.týden	2x týdně 15g i.v. + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Úvodní dávka
2.týden	2x týdně 30g i.v. + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Zvyšování dávky
3.týden	2x týdně 60g i.v. + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Zvyšování dávky
4.týden – 8.týden	2x týdně 75g i.v. + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Maximální dávka
9.týden a dále (posouzení podle kliniky)	1 – 2 x týdně 75g i.v. + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Udržovací dávka
Postupné snižování dávky ve vztahu ke klinickému stavu onkologického pacienta		
1.-2. měsíc	1x za 14 dní 75g + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Snižující se frekvence podávání
3.-4. Měsíc	1x za 1 měsíc 75g + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Snižující se frekvence podávání
Následujících 6 měsíců	1x za 1 měsíc 50g + 0,2g vitamínu C p.o. denně	Udržovací dávka

kerou tvoří kazuistiky založené na důkazech („best cases“). V Evropě je tato kazuistická studie organizována s léčivým přípravkem Vitamin C – Injektopas 7,5g (Pascoe, Německo), který byl nedávno zaregistrován ze strany SÚKL (jako koncentrát pro infuzi). Zájemci z řad lékařů, kteří chtějí své pacienty zařadit do této postregistrační observační studie, se mohou hlásit na kontaktech společnosti Edukafarm: e-mail: edukafarm@edukafarm.cz, tel.: 224 252 435, fax: 222 516 048. Bude jim dán k dispozici protokol a podmínky.

 Farmakologický efekt vitaminu C

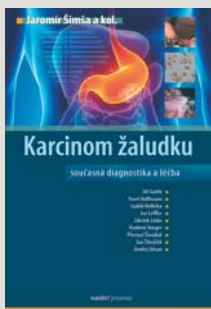
Graf 1:

Při dosažení plazmatické koncentrace vitaminu C vyšší než 22 mmol/l (což odpovídá 350 mg/dl) je prokázán selektivně tumor-cytotoxický efekt vitaminu C na nádorové buňky. (Hoffer et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Annals of Oncology* 2008;19: 1969-1974).



převzato ze Zdravotnických novin 12/2013

VYBÍRÁME Z NAKLADATELSTVÍ MAXDORF

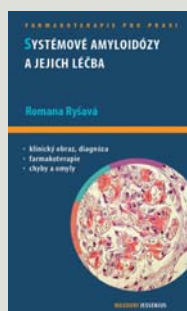


Jaromír Šimša a kol.
Karcinom žaludku
Současná diagnostika a léčba

Maxdorf 2012, 270 str.,
edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-317-6
Cena: 995 Kč
Formát: B5, vázaná (V8)

Karcinom žaludku zůstává v celosvětovém měřítku po karcinomu plic druhým nejčastějším maligním onemocněním. Předkládaná monografie čtenáře přehledně seznamuje s etiologií, diagnostikou, léčbou a dispenzarizací nemocných s touto závažnou chorobou.

Kniha je určena především chirurgům, gastroenterologům a onkologům, kteří se na diagnostice a léčbě nemocných s karcinomem žaludku podílejí nejvíce, nové poznatky v ní najdou i radiologové a lékaři dalších oborů, bez jejichž pomoci by nebyla současná multidisciplinární péče o nemocné s karcinomem žaludku možná.



Romana Ryšavá
Systémové amyloidózy
a jejich léčba

Maxdorf 2013, 128 str.,
edice Farmakoterapie pro praxi/Sv. 61
ISBN: 978-80-7345-341-1
Cena: 195 Kč
Formát: 110 x 190 mm, brožovaná

Systémové amyloidózy jsou poměrně vzácná onemocnění postihující zejména ledviny, myokard a orgány trávicího traktu. Jde o obtížně léčitelná onemocnění s nepříliš dobrou prognózou. Přesto došlo v poslední době ke zlepšení jak diagnostických, tak zejména léčebných možností, a to především u nejčastějšího typu sys-

témových amyloidóz – amyloidózy AL (způsobené ukládáním lehkých řetězců imunoglobulinů ve tkáních). Cílem publikace je představit optimální vyšetřovací algoritmus vedoucí ke správné diagnóze a shrnout možnosti léčby. Zmíněna jsou i úskalí spojená s léčbou těchto nemocných a její nežádoucí účinky.