

Brněnské sympozium o intravenózním podávání vysokodávkovaného vitamínu C onkologickým pacientům

Onkologie 2014; 8(3): 139–142

Společnost Edukafarm uspořádala 25. dubna 2014 v Brně sympozium na téma „Intravenózní infuze vysokodávkovaného askorbátu redukuje toxicitu chemoterapie a zvyšuje kvalitu života onkologických pacientů“. Akce, již předsedal prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, proběhla v době konání „XXXVIII. brněnských onkologických dnů“. V rámci sympozia byly v přehledu prezentovány základní údaje, studie a kazuistiky využití intravenózního vitamínu C v onkologii.

Role vitamínu C v rámci onkologické terapie je již několik desítek let předmětem polemik. V roce 2004 došlo k zásadnímu obratu, a to díky studiím, které zmapovaly farmakokinetiku a následně i farmakodynamiku vitamínu C. Šlo nejen o antioxidační ochranný účinek vůči zdravým tkáním v situaci výrazného deficitu askorbátu u onkologicky nemocných, ale především o pochopení mechanismů selektivně cytotoxického účinku na některé linie maligních buněk.

Farmakokinetické studie ukázaly, že k dosažení dostatečné hladiny askorbátu nestačí perorální podání vitamínu C, ale je zapotřebí podávat jej parenterálně. Toto poznání odstartovalo v posledních deseti letech celou řadu klinických studií I. a II. fáze, jejichž výsledky ukázaly, že vysokodávkovaný, intravenózními infuzemi podávaný vitamin C může hrát prospěšnou roli jako bezpečný doplněk ke standardní protinádorové terapii, který snižuje její nežádoucí účinky a zlepšuje kvalitu života onkologicky nemocných.

Vysokodávkovaný vitamin C lze v současnosti považovat za komplementární léčbu doplňující základní terapii. Nelze jej zatím charakterizovat jako standardní protinádorové léčivo; mechanismus selektivně tumor-cytotoxického účinku je sice popsán farmakologicky, ovšem na úrovni klinického hodnocení bude ještě nutné realizovat další studie, konkrétně III. fáze.

Základy využití vitamínu C v onkologii

Na sympoziu se podrobně základům použití intravenózního podávaného vitamínu C v onkologii věnovala **PharmDr. Lucie Kotlářová** (Edukafarm, Praha). Upozornila, že podle doporučení Evropské

společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*) je potřeba vitamínu C u onkologických pacientů zvýšena. Vyšší potřeba vitamínu C u těchto nemocných vyplývá z několika faktorů: z úlohy oxidativního stresu v etiologii onkologických chorob a dále z výskytu deficitu vitamínu C u onkologicky nemocných, a to nejen vlivem primárního onemocnění, ale i v důsledku nežádoucích účinků základní protinádorové léčby, která často způsobuje oxidativní stres, a tím i zvýšenou spotřebu vitamínu C ve zdravých tkáních.

Deficit vitamínu C, který je významným faktorem zhoršujícím stav onkologicky nemocných a snižujícím jejich schopnost čelit oxidačnímu stresu, byl předmětem několika studií, v nichž byla prokázána velmi častá přítomnost deficitu askorbátu. Je uveden jako prokázaný faktor charakteristický pro onkologická onemocnění i v americkém Lékopise (US Pharmacopoea). Deficit vitamínu C a z něj plynoucí oxidativní stres ohrožuje řadu fyziologických metabolických reakcí, v nichž askorbát působí jako ko-faktor a je příčinou chronické zánětlivé reakce. Zánětlivý proces a oxidativní stres hrají rozhodující roli ve vzniku, průběhu a prognóze malignit.

Jak ukázaly klinické studie, snížená koncentrace askorbátu v krvi onkologických pacientů často

koreluje se zvýšenou hladinou markerů zánětu a kratší dobou přežití. Vzhledem ke snížené plazmatické hladině askorbátu, k patologickým procesům souvisejícím se základním onemocněním i nežádoucími účinky léčby, jež dále zvyšují oxidativní stres u onkologicky nemocných, je u nich kvantitativní potřeba vitamínu C natolik vysoká, že ji nelze pokrýt perorální cestou. Vstřebávání ze střeva je totiž striktně omezené kapacitou transportérů a u vyšších dávek vitamínu C nelze ústním podáním zajistit v plazmě jeho potřebnou biologickou dostupnost. Touto cestou je možno dosáhnout plazmatických hladin askorbátu pouze v řádu mikromolů, zatímco k dosažení potřebného účinku je zapotřebí hladin milimolárních. Takové hladiny je u člověka možno dosáhnout pouze intravenózní aplikací vitamínu C v dávkách v řádu gramů.

Role vysokodávkované terapie vitaminem C vychází z několika poznatků. Základem je uvedený fakt, že onkologičtí pacienti trpí deficitem vitamínu C, který často dosahuje preskorbutické, až skorbutické úrovně a má za následek oxidativní stres zdravých tkání těchto pacientů. Vitamin C má zásadní význam pro funkci imunitního systému, důležitého pro protinádorovou imunitu. Vzhledem k úloze oxidativního stresu a chronického zánětu v etiologii nádorových onemocnění je důležité i protizánětlivé působení vitamínu C.

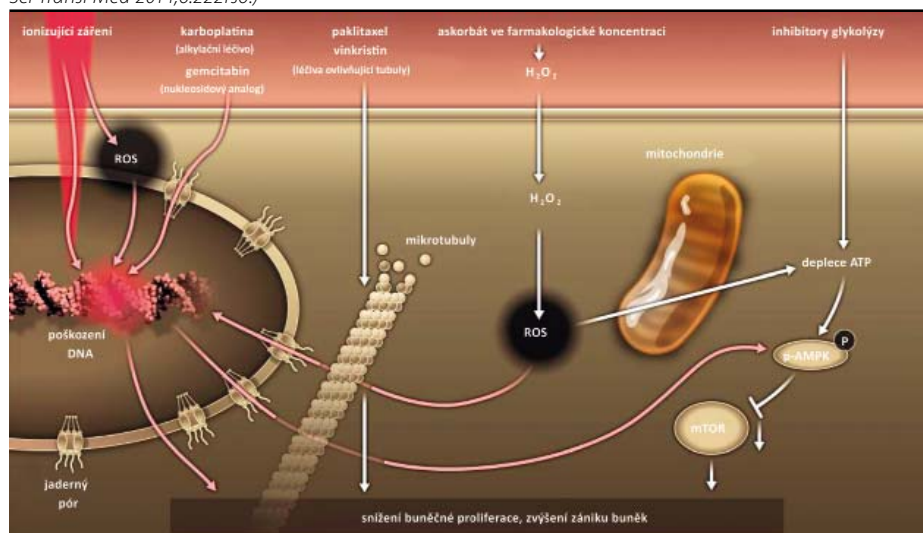
Obrázek 1. Sympoziu předsedal prof. Pavel Klener (vpravo), spolu s ním za předsednický stůl usedli MUDr. Martin Majrský a ředitel společnosti Edukafarm PharmDr. Zdeněk Procházka (vlevo), který akci moderoval.



Foto: Pavel Kulička

Obrázek 2. Synergické působení askorbátu a chemoterapeutik na nádorovou buňku

Askorbát ve farmakologické koncentraci způsobuje produkci peroxidu vodíku (H_2O_2) v extracelulárním prostoru. Peroxid vodíku vstupuje difúzí do buněk, způsobuje dvouřetězcové zlomy DNA, tím aktivuje senzorový protein ATM a zároveň působí intracelulární depleci ATP. Snížená koncentrace ATP aktivuje proteinkinázu p-AMPK, což vede ke snížení aktivity proteinkinázy mTOR a potlačení přežívání a proliferace buněk. Mechanizmy působení chemoterapeutik: Alkylační léčivo karboplatina obsahuje reaktivní platinové komplexy, které se napojují v molekule DNA na nukleofilní skupiny (např. oblasti bohaté na GC nukleotidy), způsobuje tím mezivláknové příčné spoje (*cross-links*), což má za následek inhibici buněčné proliferace a buněčnou smrt. Inhibitory mitózy jako paklitaxel a vinkristin se napojují na jaderný tubulin a stabilizují jej, inhibují organizaci mikrotubulů a tvorbu mitotického vřeténka; to vede k zástavě buněčného cyklu v metafázi. Nukleosidový analog gemcitabin zasahuje do DNA během replikace a inhibuje ribonukleotid reduktázu, což vede k nedostatku bází pro syntézu DNA. Inhibitory glykolýzy způsobují depleci ATP. Ionizující záření představuje vysokoenergetickou radiaci, která způsobuje poškození DNA buď přímo ionizací, nebo častěji nepřímo tvorbou reaktivních sloučenin kyslíku. (Převzato z: McConnell MJ, Herst PM. Ascorbate combination therapy: New tool in the anticancer toolbox? *Sci Transl Med* 2014;6:222fs6.)



Vysvětlivky zkratk: ATP – adenosintrifosfát; p-AMPK – proteinkináza AMPK (adenosine monophosphate-activated); mTOR – proteinkináza mTOR (mammalian target of rapamycin); ROS – reaktivní sloučeniny kyslíku.

Významné je *in vitro* a *in vivo* zjištěné selektivně cytotoxické působení farmakologických dávek vitamínu C na nádorové buňky.

Mechanismů, které se podílejí na tomto účinku, je několik. Cytotoxický efekt askorbátu je zprostředkován například působením v mikroprostředí nádorových buněk, v němž vzniká peroxid vodíku, dále ovlivněním transkripčních faktorů proteinu označovaného jako Sp (*specificity protein*) a tímto proteinem regulovaných genů působících v progresi růstu tumorů. Další mechanismy zahrnují podporu tvorby kolagenu typu I a IV, čímž se zvyšuje enkapsulace nádorové tkáně.

V oblasti extracelulární *matrix* je popsán vliv vitamínu C na inhibici metaloproteinpeptidázy 9 a podpora sekrece fibronektinu. Vitamin C snižuje aktivitu prozánětlivého cytokinu IL-6. Zvyšuje expresi MHC *class I* na nádorových buňkách, a tím přispívá k jejich rozpoznatelnosti T lymfocyty a podporuje tak aktivaci protinádorové imunity. Vitamin C indukuje Fas receptory zprostředkovávající apoptózu nádorově změněných buněk. Ovlivněním nitro-buněčných signálních drah nádorových buněk aktivuje prokaspázu 3, a tím přispívá k apoptóze těchto

buněk. Důležitý je také inhibiční vliv vitamínu C na angiogenezi v nádorové tkáni prostřednictvím snížení aktivity VEGF.

Klinické studie – základní přehled

PharmDr. Kotlářová dále zdůraznila, že na úrovni výzkumu vitamínu C v onkologické oblasti proběhla řada preklinických studií a klinických studií fáze I, které krátce prezentovala s tím, že proběhlé studie fáze I prokázaly bezpečnost podávání vysokodávkovaného vitamínu C (při dodržení kontraindikací vysokodávkovaného vitamínu C, k nimž patří deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, porucha funkce ledvin a přítomnost urolitiázy v anamnéze). Jak ukázaly klinické studie, vitamin C ve vysokých, farmakologických dávkách zvyšuje kvalitu života u onkologických pacientů a snižuje výskyt a intenzitu nežádoucích účinků základní protinádorové léčby (např. působí proti rozvoji leukopenie, zvyšuje chuť k jídlu, snižuje výskyt deprese, poruch spánku).

V další části přednášky se dr. Kotlářová zabývala podrobnějším popisem studie fáze IIa, publikované v roce 2014 (Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian

cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014; 6:222ra18). Její výsledky ukázaly, že vysokodávkovaný parenterálně podaný askorbát zvyšoval chemosenzitivitu karcinomu ovaria a snižoval toxicitu chemoterapie u pacientek s tímto typem tumoru. Studie byla rozdělena do tří částí: v první byly *in vitro* zkoumány a prokázány mechanismy cytotoxického působení askorbátu na nádorové buňky, v druhé části této práce je popsáno *in vitro* a *in vivo* prokázané synergické působení askorbátu, karboplatiny a paklitaxelu a v poslední, klinicky zaměřené části bylo prokázáno snížení toxicity při komplementárním podávání askorbátu ke standardní chemoterapeutické léčbě karcinomu ovarii (karboplatina + paklitaxel).

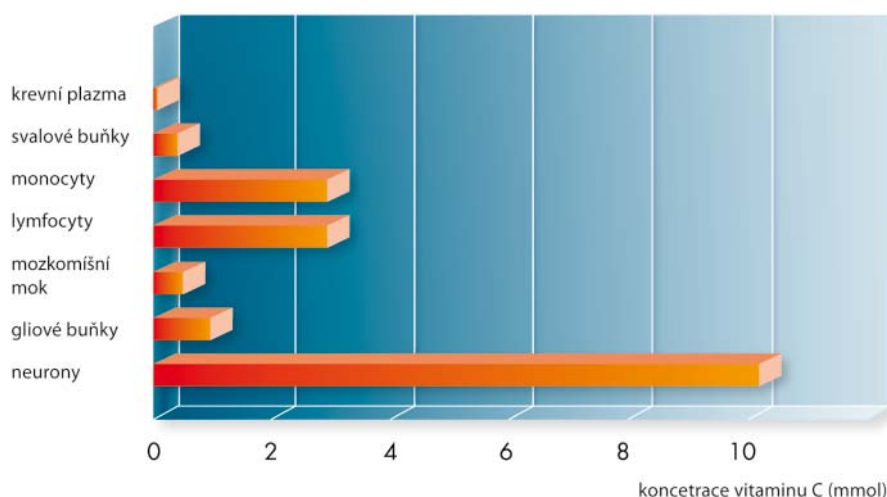
Zároveň dr. Kotlářová komentovala zjištění autorů, že ve studii se projevil trend k prodloužení celkového přežití pacientek (v pětiletém horizontu), které užívaly trojkombinaci karboplatina + paklitaxel + askorbát, a to o 8,75 měsíců. V uvedené studii autoři používali dávku askorbátu 1g/kg tělesné hmotnosti, aplikovanou formou intravenózní infuze, přičemž byl prokázán jak účinek antioxidační na zdravé buňky (snížení nežádoucích účinků standardní chemoterapie), tak účinek prooxidační na buňky karcinomu ovarii (prokázané mechanismy a prodloužení života pacientek).

V závěru této pasáže dr. Kotlářová sumarizovala prezentované informace a předložila možnosti integrace farmakologického askorbátu do onkologické praxe, a to v rovině komplementární ke standardní onkologické terapii s poukazem na potenciální selektivně cytotoxický účinek vůči některým liniím nádorových buněk.

Bezpečnost vysokodávkovaného vitamínu C

V další části své přednášky poukázala dr. Kotlářová na bezpečnost intravenózně podávaných vysokých dávek vitamínu C (v řádu gramů). V této souvislosti připomenula, že maximum vitamínu C se po intravenózním podání z plazmy přesunuje do buněk v závislosti na míře deplece askorbátu v těchto buňkách. Maximální koncentrace dosahuje askorbát v neuronech a některých imunitních buňkách, přičemž v plazmě zůstává jen zbytková koncentrace askorbátu, který se vyloučí ledvinami většinou v nezměněné formě, jen necelých 0,5 % pak v podobě oxalátu (u osob s normální renální funkcí). Jen takto malá část askorbátu se přeměňuje na oxalát a podíl transformace askorbátu na oxalát dokonce s nárůstem dávky IVC klesá. Tuto korelaci uvádí farmakokinetická studie (Robitaille L, Mamer OA, Miller WH Jr, et al.: Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic

Graf 1. Četnými projevy deficitu vitamínu C jsou nejvíce postiženy ty oblasti, které vitamin C poptávají nejintenzivněji, což jsou buňky imunitního a nervového systému.



Zdroj: Vysokodávkovaná infuzní terapie vitamínem C

acid administration. *Metabolism Clin Exp* 2009; 58: 263–269), která prokázala, že podíl močí vylučovaného oxalátu po i. v. podání vysokých dávek vitamínu C nepřekračuje 0,4% z podané dávky vitamínu C, a dokonce se stoupající podanou dávkou tento podíl klesá (například při dávce 1,5g/kg tělesné hmotnosti na 0,17%). Podle této práce je i. v. podání vitamínu C bezpečnější než perorální, protože při podání velkých dávek per os se během prolongované přítomnosti askorbátu ve střevě přeměňuje velká část na oxalát, který se vstřebává přímo do krevního oběhu a zvyšuje se tak zatížení ledvin.

V této souvislosti se dr. Kotlářová zmínila o nahlášeném údajném nežádoucím účinku intravenózně podaného vitamínu C; případ byl publikován v Bulletinu SPL. Šlo o poruchu minerálního metabolismu, resp. metabolický rozvrat u onkologické pacientky, již byla podávána chemoterapie a souběžně vysokodávkovaný intravenózní vitamin C. Dr. Kotlářová zdůraznila, že etiologie tohoto stavu u pacientky byla s nejvyšší pravděpodobností multifaktoriální, kdy se na vzniku poruchy podílelo jak základní onemocnění, tak chemoterapie, navíc nebylo dodrženo pravidlo, že v průběhu podávání vysokodávkovaného vitamínu C je třeba zvýšit příjem tekutin; mohlo tak dojít k dehydrataci, která se podílela na vzniklém stavu. Na závěr dr. Kotlářová upozornila, že v současné situaci, kdy nová protinádorová léčiva vykazují vysokou účinnost, je často problémem jejich toxicita; proto se hledají léčiva, která by obohacovala spektrum dostupné terapie při co nejvyšší bezpečnosti. Uvedla, že v kontextu hledání léčiv s co nejvyšší bezpečností je místo pro komplementární léčbu intravenózním vysokodávko-

vaným vitamínem C jako perspektivní způsob, jak u onkologických pacientů snížit nežádoucí účinky základní protinádorové léčby. Tento přístup je v souladu se stanoviskem amerického Národního onkologického ústavu (NCI/NIH), jež shrnuje současné znalosti o využití vitamínu C v onkologické léčbě v následujících tezích:

- Vitamin C je základní nutrient, který má v normálních fyziologických koncentracích antioxidační funkci.
- Vysokodávkovaný vitamin C v léčbě onkologických pacientů je studován od sedmdesátých let minulého století.
- Studie prokázaly, že vysokodávkovaný vitamin C vykazuje vůči některým liniím nádorových buněk prooxidační působení a snižuje proliferaci buněčných linií karcinomu prostaty, pankreatu a tlustého střeva, hepatocelulárního karcinomu, mezoteliomu a neuroblastomu.
- Studie s vysokodávkovaným vitamínem C u onkologických pacientů prokázaly zlepšení kvality jejich života a snížení nežádoucích účinků protinádorové léčby.
- Intravenózní vitamin C byl v klinických studiích všeobecně dobře tolerován.

Kazuistiky

Další přednášku pronesl **MUDr. Martin Majirský** z Radioterapeutické a onkologické kliniky 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. V první části připomněl historii využití vitamínu C u onkologických pacientů. Uvedl různé mechanismy, jimiž může vysokodávkovaný vitamin C (kromě ochrany zdravých tkání před oxidativním stresem) působit protinádorově. Jde např. o vliv na extracelulární *matrix* nádorových buněk, půso-

bení askorbátu na tvorbu peroxidu vodíku v okolí maligních buněk, imunologické mechanismy, negativní vliv na angiogenezi a vaskularizaci nádoru či vyvolání apoptózy nádorových buněk. Nicméně v současné době jde především o komplementární využití vitamínu C, jenž ochranou zdravých tkání snižuje nežádoucí účinky onkologické léčby.

Poté MUDr. Majirský prezentoval tři kazuistiky onkologických pacientů, jimž byl podáván intravenózní vysokodávkovaný vitamin C jako komplementární léčba k základní protinádorové terapii. Pokud jde o dávkování, askorbát byl podáván podle aplikačního protokolu pro léčbu onkologických pacientů vysokodávkovaným vitamínem C vypracovaného University of Iowa Cancer Center a University of Kansas Cancer Research Institute, a to v infuzní dávce 0,75–1,5 g/kg tělesné hmotnosti podle agresivity nádorového onemocnění. V úvodu této části uvedl dr. Majirský kritéria, podle nichž vybírá vhodné pacienty pro podávání vysokodávkovaného vitamínu C. Za vhodné pro tento typ komplementární terapie považuje pacienty po selhání standardní léčby nebo pacienty s nádory s velice nepříznivou prognózou (např. glioblastom, karcinom pankreatu, jícnu a plic).

V první kazuistice dr. Majirský referoval o 60letém pacientovi s progredujícím, inoperabilním gliomem v obou frontálních lalocích mozku. Byla u něj zahájena paliativní chemoterapie (temozolomid), na konci cyklu byla přidána infuzní aplikace vitamínu C. Bylo dosaženo dlouhodobé (1,5 roku) stabilizace nemoci, v některých úsecích nastala nepatrná regrese, pacient je bez potíží, bez známek toxicity. Pokračuje v léčbě bez nutnosti redukce dávky nebo odkladu chemoterapie. Benefit vitamínu C se projevil ve výborné toleranci chemoterapie, pacient pracuje, sportuje.

V další kazuistice byla prezentována pacientka ve věku 46 let, s karcinomem mammy, která absolvovala neoadjuvantní chemoterapii (režim AC), levostrannou mastektomii s exenterací axily, pooperační chemoterapii (paklitaxel), pooperační radioterapii, hormonální léčbu tamoxifenem do doby, kdy se objevila recidiva (hrudní stěna) a metastázy v lymfatických uzlinách, plicích a skeletu. Paliativní chemoterapii (doxorubicin, docetaxel) tolerovala špatně, objevila se progresse nálezu, metastázy v plicích, skeletu, pleurální a perikardiální výpotek, dušnost. Proto se přistoupilo ke změně chemoterapie a byla zahájena aplikace vitamínu C i. v. + denosumab. Přesto nastala další progresse dušnosti. Chemoterapie byla pro dušnost přerušena, dávky vitamínu C i. v. byly navýšeny postupně do úrovně 1g/kg tělesné hmotnosti, byla provedena změna che-

moterapie (cisplatina, gemcitabin). Kombinace chemoterapie a vitaminu C vedla k regresi metastatických ložisek plic, ústupu dušnosti, bez významné hemato- a nefrotoxicity, bez alopecie.

V třetí kazuistice šlo o pacienta s dlaždicobuněčným karcinomem plic, u něhož po I. linii chemoterapie (paklitaxel/karboplatina) došlo k progresi onemocnění, po II. linii chemoterapie (cisDDP + vinorelbin) a radioterapii k regresi tumoru, který však byl inoperabilní a metastázoval. Byla nasazena léčba infuzním vitaminem C 2krát týdně, postupně byla dávka navýšena na 1g/kg tělesné hmotnosti, a to po dobu 4 týdnů. Benefit vitaminu C: dobrý klinický stav bez dušnosti nebo bolestí, vymizení metastáz dle PET/CT.

Závěrem dr. Majrský uvedl, že intravenózní aplikace vitaminu C byla u pacientů výborně tolerována i při režimu 2krát týdně, objevil se jen pocit sucha v ústech, jenž rychle odezněl. U všech pacientů byl zaznamenán přínos zařazení vitaminu C v rozsahu od snížení únavy až po částečnou regresi nádoru při nízké toxicitě dlouhodobě podávané chemoterapie. Postavení askorbátu v klinické praxi: paliativní léčba – samostatně (PS 0–3 dle WHO) nebo s chemoterapií (PS 0–2 dle WHO).

Jako doplnění tohoto přehledu případů využití vysokodávkovaného vitaminu C v onkologické praxi uvádíme ještě další tři kazuistiky uvedené v sylabu sympozia. Jde o pacienty primářky **MUDr. Petry Garnolové** z Institutu onkologie a rehabilitace Na Pleši. První pacientkou je 51letá žena s generalizovaným karcinomem

pankreatu po několika operačních zákrocích, septickém stavu a kardiopulmonální resuscitaci s následnou několikátýdenní hospitalizací na ARO. Celkový klinický stav byl při první návštěvě hodnocen jako PS 3, byla zahájena nutriční podpora a rehabilitace. Po úpravě stavu na PS 2 začala I. linie léčby gemcitabinem. Po 6 cyklech došlo k podstatnému snížení hladiny onkomarkeru CA 19–9, avšak dle CT vyšetření nastala progresie onemocnění. Byla zahájena II. linie chemoterapie (FOLFIRINOX) a přidán infuzní vysokodávkovaný vitamin C v dávce 7,5 g týdně. Přestože je podávaná chemoterapie velmi náročná, pacientka absolvovala obě linie léčby bez větších projevů toxicity. Mezi jednotlivými cykly chemoterapie žije pacientka plně aktivní život.

Další kazuistika představuje 83letou pacientku s generalizovaným bronchogenním karcinomem; po třech liniích onkologické léčby a radioterapii přišla s žádostí o aplikaci infuzního vysokodávkovaného vitaminu C v rámci symptomatické péče. Celkově bylo aplikováno 2x 12 dávek 7,5 g vit. C, a to bez jakýchkoli nežádoucích účinků. V průběhu léčby došlo k subjektivnímu zlepšení celkového stavu pacientky, ústupu únavy, pacientka se mohla opět začít starat o nemocného manžela. V současné době pacientka zvažuje další sérii léčby infuzním vitaminem C.

Třetí kazuistikou je případ 65leté pacientky s inoperabilním karcinomem pankreatu. Byla u ní zahájena paliativní chemoterapie (FOLFIRINOX), po 1. cyklu se objevila febrilní

neutropenie a mukozitida. Přidání infuzní terapie vysokodávkovaným vitaminem C k náročné chemoterapii u pacientky s hraniční tolerancí léčby vedlo k výraznému snížení výskytu nežádoucích účinků, subjektivně ke zlepšení stavu. Během terapie došlo také k velmi podstatnému poklesu hladiny onkomarkerů i regresi velikosti primárního tumoru.

Závěr

Sympozium uzavřel krátkým shrnutím předsedající **prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.** Uvedl, že na základě dosavadních zkušeností může být komplementární podávání intravenózně aplikovaného vysokodávkovaného vitaminu C k základní protinádorové léčbě užitečné; dle publikovaných studií u onkologických pacientů zvyšuje kvalitu jejich života a snižuje nežádoucí účinky standardní onkologické léčby. Dále prof. Klener zmínil, že u vysokých dávek vitaminu C byla prokázána bezpečnost (při dodržení příslušných kontraindikací) v proběhlých studiích I. fáze.

Několik dnů po sympoziu tento přístup potvrdila ve svém vyjádření z 15. května 2014 Vědecká rada České lékařské komory, která připouští aplikaci vysokých dávek vitaminu C jako komplementární či adjuvantní léčby výhradně se souhlasem a ve spolupráci s atestovaným klinickým onkologem, v souladu s příslušnými SPC.

Připravila odborná redakce Edukafarm ve spolupráci s prof. MUDr. Pavlem Klenerem, DrSc.

Převzato ze Zdravotnictví a medicína 12/2014.