

Využití intravenózního vitaminu C u onkologického pacienta

Joseph John Cullen¹, Martina Kubecová², Martin Majirský², Pavel Kostiuk³,
Lucie Kotlářová³, Zdeněk Procházka³, Jiří Slíva⁴

¹Univerzity of Hospitals and Clinics, Iowa City, USA

²Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Edukafarm, Praha

⁴Farmakologické ústavy 2. a 3. LFUK, Praha

Možnost využití vitaminu C v onkologii se objevila přibližně před 30 lety a stala se předmětem odborných diskuzí. Až nedávné objevy ve farmakokinetice a farmakodynamice této látky a laboratorní a klinický výzkum ukázaly, že vitamin C vykazuje duální vlastnosti (antioxidační a prooxidační) v závislosti na podané dávce a na podmínkách mikroprostředí, ve kterém působí. Na základě těchto nových poznatků se ukazuje, že k protinádorovému účinku je třeba vysokých plazmatických hladin askorbátu (milimoly na liter), kterých lze dosáhnout jen parenterálním podáním dávek v řádu gramů. V milimolárních plazmatických koncentracích je vitamin C selektivně cytotoxický pro mnoho nádorových buněčných linií. Požadovaná post-infuzní plazmatická koncentrace je stanovena na 18–22 mmol/l. Tomu odpovídající dávka intravenózně podaného vitaminu C byla v recentních studiích ustanovena na rozmezí 0,75–1,75 g/kg tělesné hmotnosti. V klinických studiích fáze I, které proběhly v posledních letech, se prokázala bezpečnost intravenózního podání gramových dávek vitaminu C a možnost jeho kombinace se standardní chemoterapií. Studie ukázaly, že intravenózní vitamin C (IVC) patří do základní protinádorové léčby, jelikož zlepšuje kvalitu života onkologických pacientů a snižuje intenzitu nežádoucích účinků chemo/radioterapie.

Klíčová slova: vitamin C, kyselina askorbová, onkologie.

Use of intravenous vitamin C in an oncological patient

The possibility of use of vitamin C in oncology emerged about 30 years ago and became topic of expert discussions. Recent discoveries in pharmacokinetics and pharmacodynamics of ascorbate and laboratory and clinical research demonstrated that vitamin C has dual properties (antioxidant and prooxidant) depending on the dose and on the conditions of the microenvironment in which operates. Based on these new findings, it appears that for antitumour effect high concentrations of ascorbate is needed (mmol/l), which is attainable only by administration of doses of the gram order. Milimolar plazmatic concentration of ascorbate is selectively cytotoxic for many tumor cell lines. The desired post-infusion plazma concentration is established to 18–22 mmol/l. Appropriate dose of vitamin C was established in recent studies within the range from 0.75 to 1.75 g/kg of body weight. Phase I clinical studies organized in recent years proved safety of intravenous vitamin C in gram order and possibility of combination of the substance with standard chemotherapy. The studies showed that application of intravenous vitamin C (IVC) belongs to the basic anti-tumor therapy, because it improves quality of life of oncological patients and reduces intensity of undesirable effects caused by chemo/radiotherapy.

Key words: vitamin C, ascorbic acid, oncology.

Onkologie 2013; 7(4): 196–200

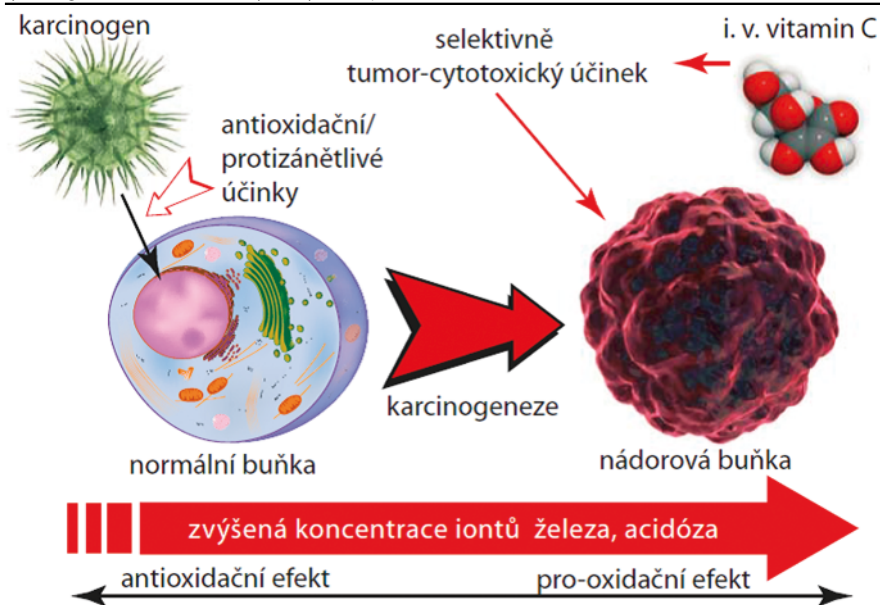
Historie využívání vysokodávkovaného vitaminu C v onkologii

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) je látka vitálně potřebná pro lidský organizmus, hraje zásadní roli v řadě oblastí metabolismu, a protože si jej organizmus nedokáže sám syntetizovat (díky tomu, že v enzymatické výbavě člověka chybí enzym L-gulonolaktón oxidáza), je třeba vitamin C suplementovat. Působí v organizmu jako kofaktor v celé řadě důležitých metabolických reakcí, například syntézy kolagenu, žlučových kyselin, neurotransmiterů, účastní se detoxikačních reakcí v játrech. Další velmi významnou rolí vitaminu C je antioxidační působení, kterým chrání tkáně před oxidačním stresem a vytváří podmínky pro fyzi-

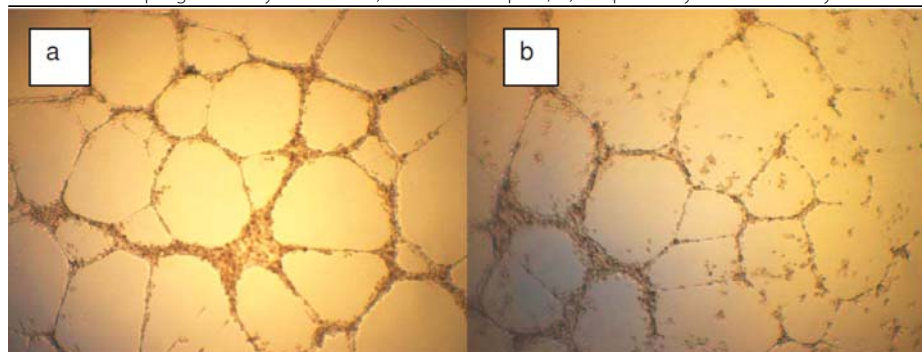
ologickou funkci buněk a orgánů. Při oxidativním stresu působí askorbát jako účinný zmetáč (scavenger) reaktivních sloučenin kyslíku. Vzhledem k tomu, že oxidativní stres hraje významnou roli v rozvoji zánětlivých procesů, působí askorbát i protizánětlivě. Oxidativní stres (a s ním související zánětlivý proces) přispívá i ke vzniku onkologických onemocnění (1). Jak ukázalo několik studií, onkologičtí pacienti mají často sníženou hladinu askorbátu 2, navíc u nich koreluje tento deficit se zvýšenou hladinou markerů zánětu a kratší dobou přežití. Z těchto zjištění vyplývá i role vitaminu C v protinádorové obraně a jeho potenciál jako komponenty protinádorové léčby. Historie klinického využití vitaminu C v onkologii začíná v sedmdesátých letech 20. století, kdy pub-

likoval Cameron několik dobře dokumentovaných kazistik z oblasti aplikace vitaminu C u onkologicky nemocných (3, 4). Následovala společná studie Camerona a nositele Nobelovy ceny Linuse Paulinga, který se o léčebné účinky vitaminu C dlouhodobě zajímal. Ve studii podávali vitamin C ve vysokých dávkách onkologicky nemocným v terminálním stadiu (5, 6). Pacienti, kterým byl podáván vitamin C (v dávce 10 g denně intravenózně a následně 10 g denně perorálně), přežívali déle a s lepší kvalitou života než pacienti, kteří vitamin nedostávali. V roce 1973 byly prezentovány americké vládě výsledky 40 pacientů zaléčených výše popsaným protokolem s požadavkem na poskytnutí finančního grantu pro další výzkum v oblasti vitaminu C a onkologie. Přestože byly

Obrázek 1. Cílené pro-oxidační působení vitaminu C je založeno na specifických podmínkách, které se vytváří pouze v okolí nádorové buňky (acidóza + zvýšená koncentrace iontů železa). V takovém prostředí probíhá za účasti vitaminu C biochemická reakce, která ústí k vzniku peroxidu vodíku, jež vede nádorovou buňku k apoptóze. Díky uvedené selektivitě je vitamin C v cytotoxické dávce označován jako netoxické chemoterapeutikum. Vzhledem k tomu, že popsané specifické podmínky se v okolí fyziologické/normální buňky nevytváří, působí zde vitamin C antioxidačně



Obrázek 2. Inhibující efekt vysokodávkovaného IVC na tvorbu kapilár prostřednictvím ovlivnění endoteliálních progenitorových buněk a) kontrolní skupina, b) skupina s vysokodávkovaným IVC



žádosti několikrát opakovány, finanční podpory se dané oblasti nedostalo (23). Výsledky studií Camerona a Paulinga nebyly potvrzeny v následujících dvou placebem kontrolovaných studiích, které byly provedeny na Mayo Clinic (7, 8). Při srovnávacích analýzách uvedených studií se ukázalo, že rozdíly mezi výsledky Camerona/Paulinga a výsledky studií provedených na Mayo Clinic byly způsobeny rozdílnou formou podání vitaminu C. Zatímco Cameron/Pauling podávali vitamin C zejména intravenózně, autoři z Mayo Clinic pouze perorálně. Jak ukázaly pozdější farmakokinetické studie, sérové hladiny askorbátu dosažitelné intravenózním podáním jsou mnohonásobně vyšší než hladiny dosažitelné perorální aplikací.

Vztah farmakokinetiky a účinků

Upřesnění rozdílů mezi farmakokinetikou perorálně a intravenózně podaného vitaminu C (IVC) společně s výsledky studií, ve kterých byl vitamin

C aplikován parenterálně, představují základní faktory, které dynamizovaly ve posledních letech výzkum v oblasti protinádorových účinků vitaminu C. Srovnání biologické dostupnosti askorbátu po perorálním a intravenózním podání vitaminu C ukázalo, že při perorálním podání lze dosáhnout plazmatických koncentrací pouze v řádu mikromolů/l, zatímco při intravenózním podání dávek v řádu gramů je dosahováno plazmatických hladin v řádu milimolů/l (9). Toto zjištění bylo důležité: laboratorní výzkum in vitro i in vivo totiž ukázal, že k dosažení protinádorového efektu askorbátu je třeba vysokých, milimolárních plazmatických hladin, kterých lze ovšem dosáhnout pouze parenterální aplikací. Rozdíl mezi plazmatickými hladinami dosažitelnými perorálním a intravenózním podáním je dán omezenou schopností transportérů ve střevě (SVCT1 a SVCT 2) přenést perorálně podaný vitamin C do krve, zatímco při intravenózním podání je toto omezení obcháze-

no. Ve studiích in vitro a in vivo bylo prokázáno, že sérové hladiny askorbátu v řádu milimolů působí selektivně cytotoxicky na některé buněčné linie maligních tumorů (zvířecích i lidských), například karcinomů plic, mammy, glioblastomu (10). Na rozdíl od ochranného antioxidačního působení na zdravé buňky (včetně imunitních a nervových) působí askorbát v milimolární koncentraci na některé maligní buňky cytotoxicky a omezuje jejich proliferaci (obrázek 1).

Cytotoxický efekt je zprostředkovan například vstupem askorbátu do reakcí, v nichž vzniká v okolí nádorových buněk peroxid vodíku (před jehož působením nejsou nádorové buňky díky enzymatickým defektům chráněny, na rozdíl od buněk fyziologických), dále ovlivněním transkripčních faktorů proteinu označovaného jako Sp (specifity protein) a tímto proteinem regulovaných genů, působících v progresi růstu tumorů. Recentně se výzkum s vitaminem C zaměřuje také na jeho antiangiogenní efekt. Tento angiogenezi inhibující efekt je v inverzní korelaci mezi podanou dávkou vitaminu C a migrací nádorových buněk. Jedním z prokázaných mechanismů účinků je suprese tvorby NO (oxid dusnatý), která přispívá k angiostatickému efektu (24) (obrázek 2), což je zásadní předpoklad pro snížení rizika vzniku metastáz.

Potřeba vitaminu C u onkologických pacientů

Potřeba vitaminu C je u onkologických pacientů zvýšena, jak uvádějí i doporučení Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN). Vyšší potřeba vitaminu C u těchto nemocných vyplývá i z několika faktorů: z úlohy oxidativního stresu v rozvoji zánětu i v etiologii onkologických chorob (1), a dále z častého výskytu deficitu vitaminu C u onkologicky nemocných (2). Tento deficit je individuální, je dán mj. vyšší spotřebou askorbátu v organizmu při mobilizaci protinádorové imunity a protizánětlivém působení. Význam protizánětlivých účinků vysokých dávek vitaminu C byl sledován např. ve studiích v letech 2012–2013 (11, 25), která ukázala, že u většiny zařazených pacientů s různými typy tumorů vedlo opakované intravenózní podávání dávek vitaminu C v řádu gramů k poklesu zánětlivých i nádorových parametrů, projevila se korelace mezi poklesem hladiny nádorových markerů a parametrů zánětu. Protizánětlivé působení je ovšem jen jedním z aspektů významu vitaminu C v onkologické léčbě, dalším aspektem je zmíněné cílené cytotoxické působení na nádorové buňky, které lze dosáhnout pouze parenterálně podávanými dávkami vitaminu C v řádu gramů. Vysoké

dávky vitamínu C nejen vyrovnávají sníženou hladinu askorbátu u onkologických pacientů, ale svým antioxidačním, protizánětlivým a selektivně prooxidačním antitumorovým účinkem mají potenciál být součástí základní protinádorové terapie. Řadou lékařů ve světě je IVC již takto využíván (12). Účinky vysokodávkovaného intravenózně podaného vitamínu C u onkologicky nemocných jsou mapovány v klinických studiích, které prokázaly prospěšný vliv IVC na kvalitu života a snížení nežádoucích účinků standardní protinádorové léčby, přičemž vysoké dávky vitamínu C jsou u těchto pacientů dobře tolerovány, jak uvádí americký National Cancer Institute v přehledu, ve kterém shrnuje význam IVC v onkologické léčbě (13). Z uvedených důvodů je vysokodávkovaný vitamin C v parenterální aplikaci zaregistrován jako léčivý přípravek vázaný na lékařský předpis v indikaci „neoplastic disease“, a to ze strany americké národní lékové agentury FDA (Food and Drug Administration).

Klinické studie

Na řadu laboratorních studií navazovala rozsáhlá publikace kazuistik pacientů s různými typy tumorů v pokročilých stádiích, kterým byl podáván IVC v dávkách od 15 g do 60 až 100 g 2krát týdně, po různě dlouhou dobu, v některých případech střídavě s chemoterapií, v některých samostatně (14). Obecně lze říci, že podávání IVC působilo zlepšení kvality života a bylo velmi dobře snášeno. Na kazuistiky navazovaly studie fáze I, zaměřené na bezpečnost IVC, případně na ovlivnění souběžné standardní protinádorové terapie. Do studií byli obvykle zařazováni pacienti s normální funkcí ledvin, bez anamnézy urolitiázy a bez deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. V pilotní studii provedené Riordanem, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2005, byla pozornost věnována bezpečnosti vysokodávkovaného vitamínu C u onkologických pacientů v terminálním stadiu (15). IVC byl podáván v dávkách 0,15 až 7,1 g/kg t.hm. po dobu až 8 týdnů. Infuze vedly ke zvýšení hladiny askorbátu v séru v průměru na 1,1 mmol/l. Výsledky ukázaly, že IVC představuje bezpečnou léčbu pro tento typ pacientů. Prospektivní studie z roku 2007 (16) byla zaměřena na ovlivnění kvality života u 39 pacientů s nádorovým onemocněním v terminální fázi po podávání IVC v dávce 10 g 2krát denně v 3denních intervalech a perorálně 4 g vitamínu C denně po dobu 1 týdne. Na škále celkového zdraví/kvality života došlo k signifikantnímu zlepšení skóre zdraví, na funkční škále k zlepšení skóre pro fyzické, emoční a ko-

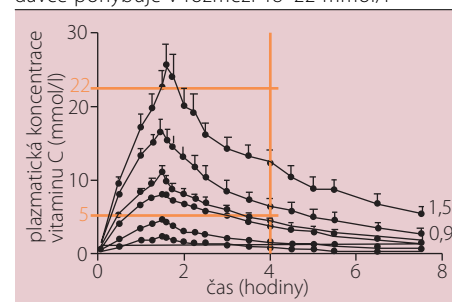
gnitivní funkce. Na škále příznaků pacienti uváděli výrazně nižší skóre pro únavu, nevolnost/zvracení, bolest a ztrátu chuti k jídlu. Aplikace IVC zlepšila kvalitu života těchto pacientů. V klinické studii fáze I z roku 2008 (17) se autoři zaměřili na dávkování a farmakokinetiku IVC u pacientů s různými onkologickými onemocněními (včetně hematologických malignit). Pacienti byli rozděleni do sekvenčních kohort, u kterých byla infuzně podávána dávka 0,4–1,5 g vitamínu C/kg t.hm. 3krát týdně. Výsledky ukázaly, že vysoké dávky IVC byly dobře snášeny. Autoři doporučují jako optimální dávku IVC 1,5 g/kg t.hm.; tato dávka vedla k plazmatické hladině askorbátu minimálně 10 mmol/l.

V retrospektivní, multicentrické, epidemiologické studii, publikované v roce 2011 (18), ve které byl podáván IVC pacientkám s diagnózou karcinomu prsu v průběhu chemoterapie/radioterapie a v průběhu následné péče, byla hodnocena bezpečnost a účinnost IVC během prvního roku po operaci. Do studie bylo zařazeno 125 pacientek s karcinomem prsu. Z těchto pacientek bylo 53 léčeno IVC (v dávce 7,5 g/den, 1krát týdně) v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou po dobu alespoň 4 týdnů, 72 pacientek dostávalo pouze standardní protinádorovou terapii (kontrolní skupina). Hlavními sledovanými ukazateli byla účinnost s ohledem na potíže vzniklé v souvislosti s onemocněním a léčbou během adjuvantní chemo/radioterapie a během následné péče. Výsledky ukázaly, že podávání IVC vedlo k signifikantnímu zmírnění obtíží souvisejících s onemocněním a chemo/radioterapií, především nevolnosti, ztráty chuti k jídlu, vyčerpání, deprese, poruch spánku, závratí a hemoragické diatézy. Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky IVC.

Další studie se zabývaly účinností a bezpečností kombinace IVC s některými onkologickými léčivými. Např. studie I. fáze publikovaná v roce 2012 (19) se zabývala účinností a bezpečností u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Autoři si vzali za úkol zmapovat bezpečnost kombinace vitamínu C a gemcitabinem a erlotinibem. Do studie bylo zařazeno 14 pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Byl jim podáván IVC v osmitýdenním cyklu (tři infuze za týden, 3 typy dávek: 50 g, 75 g, 100 g) v kombinaci se standardní léčbou gemcitabinem a erlotinibem. Všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly, podle názoru autorů souvisely s progresí onemocnění nebo léčbou gemcitabinem nebo erlotinibem, nikoli s IVC.

V roce 2013 byla publikována další studie I. fáze, ve které byl IVC podáván pacientům s kar-

Graf 1. Plazmatická koncentrace vitamínu C během a po podání infuze vitamínu C v dávkách 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,9 a 1,5 g/kg t.hm. Pro dosažení selektivně tumor-cytotoxického efektu vitamínu C je potřeba dosažení plazmatické koncentrace askorbátu 5 mmol/l po dobu 4 hodin. Uvedenou koncentraci 5 mmol/l po dobu 4 hod. lze docílit i.v. dávkou vitamínu C, pohybující se na úrovni 1,0 g/kg t.hm. Maximální plazmatická koncentrace se při této dávce pohybuje v rozmezí 18–22 mmol/l



cinomem pankreatu v kombinaci s gemcitabinem (studie PACMAN I) (20). Pacienti dostávali IVC 2krát týdně po dobu 4 týdnů v infuzi. Počáteční dávka byla 15 g a v každé další infuzi byla dávka zvyšována až do dosažení sérové hladiny askorbátu 20 mmol/l. Cílem studie bylo sledování tolerance podávání vysokých dávek IVC. Pacienti absolvovali minimálně jednoměsíční cyklus léčby. Sedmdesát procent z nich si v průběhu léčby udrželo stabilní performance status, nebo se u nich tento status zlepšil. Průměrné trvání léčby bylo 6 měsíců. Podané dávky IVC k dosažení cílové hladiny se pohybovaly mezi 50 a 125 g na jednu infuzi. U všech pacientů i při největším poklesu hladiny mezi infuzemi byla plazmatická hladina askorbátu významně vyšší než výchozí hladina před zahájením léčby. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky IVC. Stanovení biomarkerů oxidativního stresu v krvi ukázalo, že jejich hladina po IVC klesá, což znamená, že podaný askorbát nezpůsobuje systémový oxidativní stres. Ze srovnání s jinou studií, ve které byla používána monoterapie gemcitabinem u stejného typu pacientů (13), přičemž doba do progresu a celková doba přežití byly výrazně kratší, než v režimu s vitamínem C ve studii PACMAN, usuzují autoři, že přidání IVC ke gemcitabinu zlepšuje tyto parametry, přičemž nezvyšuje toxicitu léčby (na rozdíl např. od režimu FOLFIRINOX, který sice také uvedené parametry zlepšuje, ale je ve srovnání s kombinací gemcitabinu/IVC výrazně toxičtější). K uvedené studii PACMAN, která byla realizována na Univerzitě Iowa v USA pod záštitou National Institute of Health a jeho National Cancer Institute (NIH-NCI), byla již publikována uvedená I. fáze a dokončena II. fáze. Její výsledky představí v České republice v prosinci 2013 hlavní řešitel prof. Joseph John Cullen, MD.

Dávkovací režimy

Jak ukazují uvedené studie, u onkologicky nemocných je parenterální aplikace vitamínu C v uvedených dávkách bezpečná, v žádné ze studií neuvádějí autoři vznik oxalátové urolitiázy ani výskyt dalších závažnějších nežádoucích účinků jako následek podávání vitamínu C těmto pacientům. (Do studií byli obvykle zařazováni pacienti s normální funkcí ledvin, resp. normální sérovou hladinou kreatinu, bez anamnézy urolitiázy a bez deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.) Pokud jde o doporučené dávkování IVC, vyplývají ze studií dva obecné modely: první z nich je aplikován ve studii Vollbracht et al. (18) a lze jej označit jako imunomodulačně-protizánětlivou strategii, která zvyšuje ochranu zdravých tkání před nežádoucími účinky chemo/radioterapie: v této studii byla s tímto cílem po dobu jednoho měsíce úspěšně podávána jedenkrát týdně dávka IVC 7,5 g, což reprezentuje zhruba 0,1 g/kg tělesné hmotnosti. I takto relativně nízká dávka vedla ke zlepšení kvality života onkologicky nemocných. Za netoxicky chemoterapeutickou lze označit selektivně-cytotoxickou protinádorovou strategii IVC (využívající prooxidačního působení milimolárních koncentrací na nádorové buňky), kterou reprezentuje dávkování založené na kalibraci dávky 0,75–1,5 g/kg t.h.m. odpovídající dosažení post-infuzní plazmatické koncentrace v rozmezí 18–22 mmol/l vitamínu C. Ve studii Hoffera et al. (17) (graf 1) byly tyto koncentrace dosaženy dávkami v tomto režimu: vzestupně od 0,4 až po 1,5 g/kg těl. hm., 2–3krát týdně. Dávku 1,5 g/kg t.h.m. doporučuje autor vzhledem k protinádorovému potenciálu této hladiny (u většiny pacientů vede k několikahodinovému zvýšení plazmatické hladiny askorbátu na minimálně 5–10 mmol/l).

Do stejné kategorie patří dávkování ve studii Montiho et al. (19) (dávky 50–100 g, 3krát týdně) a ve studii PACMAN (20), kde byla dávka postupně zvyšována od iniciační dávky 15 g po 50–125 g (dle t.h.m. pacienta). Do kategorie protinádorových dávek patří i dávkování používané na Riordan Clinic (Wichita, Kansas, USA). Tato klinika své zkušenosti nedávno sumarizovala do terapeutického protokolu IVC, jež vychází z léčby 1 000 onkologických pacientů, u kterých již neexistovala další možná terapeutická intervence. Jednalo se zejména o karcinom prsu (257), prostaty (202), plíc (150), ledvin (50), slinivky (51), kůže (33), krve (28), močového měchýře (22) a kostí (22). Prokázány byly v dnešní době již známé mechanismy účinku IVC, tj. schopnost askorbátu evokovat apoptózu nádorových buněk, inhibovat angiogenezi a redukovat zánětlivé parametry. Podle terapeutického protokolu této

kliniky se podávání IVC v onkologických indikacích začíná dávkou 15 g 2–3krát týdně a dávka se postupně zvyšuje na 1,0 g/kg t.h.m., což bylo u zmíněné skupiny 1 000 onkologických pacientů nejčastěji do dávky 50 g, aplikované 2–3krát týdně, kdy podání 50 gramů askorbátu během 1 hodiny trvající infuze bylo dosahováno vrcholové koncentrace askorbátu 18 mmol/l (21). (Podrobnější informace o dávkovacích režimech lze nalézt v publikaci Využití kyseliny askorbové v onkologii z roku 2013) (22).

Závěr

Nové poznatky v oblasti výzkumu intra-venózního vitamínu C objasnily dvě důležité vlastnosti pro klinickou praxi. Jedná se o chování vitamínu C v závislosti na dávce a v závislosti na prostředí, ve kterém se nachází.

Efekt vitamínu C závislý na dávce je dnes velmi dobře popsán, jelikož v dávce 0,1–0,6 g/kg t.h.m. vykazuje účinky antioxidační (projevující se klinicky jako účinky imunomodulační a protizánětlivé) a v dávce 0,75–1,5 g/kg t.h.m. (a zároveň pouze v okolí nádorové tkáně) vykazuje signifikantní účinky prooxidační, (projevující se klinicky jako účinky netoxicky chemoterapeutické bez projevu nežádoucích účinků, protože na zdravou tkáň působí IVC protektivně, tj. antioxidačně). Stanovená dávkovací rozmezí vychází z dosažení post-infuzních plazmatických koncentrací vitamínu C.

Efekt vitamínu C závislý na prostředí vychází z faktu, že v okolí zdravých buněk se vitamin C chová jako antioxidant, zatímco v okolí některých nádorových buněk se naopak chová prooxidačně (díky přítomnosti iontů mědi, železa a zvýšené aciditě – generované exkluzivně mikroprostředím v okolí nádorové buňky – interaguje buňkou produkovaná kyselina mléčná s kyslíkovými radikály a s vitamínem C za vzniku peroxidu vodíku, jež vede nádorovou buňku k apoptóze).

Z této úvahy vzniklé na základě dosud publikovaných studií a dat je zřejmé, že IVC je možné v rámci protinádorové léčby aplikovat jako nutriční intervenci s využitím účinku antioxidačního (= imunomodulačního a protizánětlivého) a účinku prooxidačního (= selektivně tumor-cytotoxického), a to samostatně i v kombinaci se základní chemoterapií. Dosavadní studie ukázaly, že efekt IVC neinterferuje s účinkem chemoterapeutika v negativním slova smyslu. Naopak, IVC podporuje základní protinádorovou léčbu tím, že působí na některé linie nádorových buněk oxidačním stresem. Ovšem současně chrání svým antioxidačním efektem okolní zdravé buňky. Těmito svými duálními vlastnostmi závislými

na prostředí a dávce se stává IVC součástí léčby a zároveň výživy, tj. nutričním farmakologickým přístupem u onkologických pacientů. To je i zdůvodněním, proč se ve výsledcích studií prokazuje podpora chemoterapeutického účinku a snížení toxicity základní protinádorové léčby. První obdobné pozitivní výsledky s IVC v léčbě onkologických pacientů byly zaznamenány také na českých onkologických nemocničních odděleních a klinikách včetně FNKV v Praze, kde byl konkrétně u všech pacientů evidován přínos zařazení IVC v rozsahu od snížení únavy až po částečnou regresi nádoru při nízké toxicitě dlouhodobě podávané chemoterapie.

S ohledem na výše uvedené je otázkou v jaké míře lze aplikovat příznivé výsledky vysokých dávek IVC do stávajících terapeutických postupů. V současné době registrujeme názor doporučující nasazení IVC onkologickým pacientům, zatímco paralelně existuje zdrženlivá úvaha preferující vyčkání na III. fázi klinického zkoušení, respektive podávání IVC pouze v rámci klinických studií.

Objev a vývoj nového léku je proces o mnoha krocích, které dělíme na 4 fáze. Od těchto kroků si slibujeme, že budou popsány vlastnosti léku, tj. farmakokinetika, farmakodynamika, bezpečnost a účinnost. Jak uvádí odborníci na tuto oblast, v současné době je dělení klinického hodnocení do čtyř fází zastaralé a zcela nevyhovuje, protože se jednotlivé fáze často prolínají (27). Toto se děje především u tradičně používaných látek, jejichž výzkum probíhá několik desetiletí. A to je také případ vysokodávkovaného vitamínu C, kde výzkum dospěl do fáze, na jejímž základě nezávislý americký NIH (National Institute of Health) - NCI (National Cancer Institute) zaujal toto stanovisko:

- Vitamin C je základní nutriční s antioxidačními vlastnostmi v normálních fyziologických koncentracích.
- Vysoké dávky vitamínu C jsou studovány v léčbě onkologických pacientů od sedmdesátých let minulého století.
- Studie prokázaly, že vysoká dávka vitamínu C má prooxidační vlastnosti a snižuje buněčnou proliferaci buněčných linií prostaty, slinivky, tlustého střeva, hepatocytů, mezo-eliomu a neuroblastomu.
- Studie s vysokými dávkami vitamínu C u onkologických pacientů prokazují zlepšení kvality života a snížení nežádoucích účinků protinádorové léčby.
- Intravenózní vitamin C byl všeobecně dobře tolerován v klinických studiích.

Samozřejmě, požadavek na realizaci studií III. fáze je sice oprávněný, ale tyto studie budou pro

jednotlivé typy malignit probíhat další desetiletí. Nicméně s ohledem na prokázanou bezpečnost této léčby opírající se o hodnocení fáze I klinických studií a také vzhledem k neuspokojivým výsledkům stávající farmakoterapie (dle závěrů World Oncology Forum 2012 a metaanalýzy publikované v roce 2012) (26), je žádoucí aktuální nutričně farmakologická integrace léčebného protokolu IVC u onkologických pacientů, a to dle závěrů NIH-NCI.

Literatura

1. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239–67.
2. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005; 19: 17–20.
3. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9: 285–315.
4. Cameron E, Campbell A, Jack T. The orthomolecular treatment of cancer. III. Reticulum cell sarcoma: double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact* 1975; 11: 387–393.
5. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3685–3689.
6. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4538–4542.
7. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301: 687–690.
8. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985; 312: 137–141.
9. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004; 140: 533–537.
10. Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 32–40.
11. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012; 10: 189.
12. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010; 5: e11414.
13. National Cancer Institute. High-dose vitamin C (PDQ/Physician data query). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/highdosevitaminC/healthprofessional#top>. Accessed 14. 6. 2013.
14. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J* 2004;23:115–118.
15. Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J* 2005; 24: 269–276.
16. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 7–11.
17. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 1969–1974.
18. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011; 25: 983–990.
19. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012; 7: e29794.
20. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 765–775.
21. The Riordan IVC Protocol for Adjunctive Cancer Care Intravenous Ascorbate as a Chemotherapeutic and Biological Response Modifying Agent. <http://www.riordandclinic.org/research/research-studies/vitaminC/protocol/>. Accessed 21. 8. 2013.
22. Kostiuik P, Kotlářová L, Procházka Z, Sliva J. Využití kyseliny askorbové v onkologii. Praha: Edukafarm, 2013.
23. Cameron E, Pauling L. Experimental studies designed to evaluate the management of patients with incurable cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1978; 75(12): 6252.
24. Mikirová N, Ichim T, Riordan N, et al. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *Journal of Translational Medicine* 2008; 6: 50–60.
25. Mikirová N, Casciari J, Riordan N, et al. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and diseases in cancer patients. *Journal of Translational medicine*. 2013; 11: 191–200.
26. Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al. The Price We Pay for Progress: A meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3012–3019.
27. Suchý D, Hora M, Fínek J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol*. 2009; 13(2): 141–148.

Další literatura u autorů.

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2013

doc. MUDr. Martina Kubecová, PhD.

Radioterapeutická a onkologická klinika

FN Královské Vinohrady, Praha

Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha

martina.kubecova@fnkv.cz