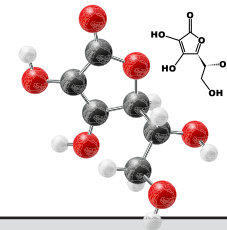


Intravenózní infuze vitamínu C

Terapeutický protokol pro léčbu pacientů s onkologickým onemocněním



Důvody pro podání onkologickému pacientovi

U onkologických pacientů se deficit vitamínu C velmi často pohybuje na preskorbutické až skorbutické úrovni, což jsou stavy vyžadující zvýšenou potřebu dodání vitamínu C z vnějších zdrojů, neboť vlastní syntéza de novo není lidskému organismu dána. V této souvislosti je u onkologických pacientů prokázán silný oxidativní stres, vznikající vlivem vlastního onkologického onemocnění stejně jako vlivem případné prooxidativně působící chemoterapie. Tento oxidativní stres má mutagenní potenciál, ohrožuje řadu fyziologických/metabolických reakcí, v nichž vitamin C působí jako kofaktor (syntéza kolagenu, neurotransmiterů, karnitinu, žlučových kyselin, detoxikační reakce v játrech/CYP 450), a je příčinou chronicky zánětlivé reakce. Zánětlivé procesy a snížený oxidačně-redukční potenciál tak hrají rozhodující roli při vzniku, průběhu a prognóze malignit. Jak ukázalo několik studií, snížená koncentrace askorbátu v krvi onkologických pacientů u nich často koreluje se zvýšenou koncentrací markerů zánětu a kratší dobou přežití. U určité koncentrace vitamínu C v krevní plazmě (rozmezí 20–25 mmol/l) je prokázán prooxidační efekt se selektivně tumor-cytotoxickým mechanismem účinku, kdy je vitamin C označován jako proléčivo peroxidu vodíku. Z těchto zjištění vyplývá i role vitamínu C v protinádorové obraně a jeho potenciál jako komponenty protinádorové léčby. Protože transportní kapacita lidského střeva je striktně omezená a u vyšších dávek vitamínu C nelze ústním podáním zajistit v krevní plazmě jeho biologickou dostupnost, je důležité aplikovat vitamin C ve vysokých gramových dávkách intravenózně formou infuze (IVC).

IVC působí nejlépe v časných stádiích rakoviny při použití v kombinaci s chemoterapií nebo radioterapií. Zvyšuje citlivost nádorové tkáně k záření, což znamená, že téhož účinku na ni je pak možno dosáhnout se sníženou radiační dávkou. U onkologických pacientů v pokročilém stádiu onemocnění aplikace IVC zlepšuje prognózu přežití a kvalitu života. Jak experti z Kansas University Medical Center (USA), tak další spolupracující onkologové doporučují podávat IVC v tentýž den jako chemoterapii a/nebo radioterapii. Onkologové z Kansas a Iowa University (USA) nezjistili žádné nežádoucí interakce podávání IVC s jakoukoliv chemoterapií; výjimkou je methotrexát, kde se kombinace nedoporučuje. Rozhodujícím mezníkem pro protinádorové nasazení IVC je obvykle pozitronová emisní tomografie (PET scan). V případě, kdy je PET scan pozitivní, nádor takzvaně svítí a potom reaguje na IVC velmi dobře. Pokud je PET scan negativní, ale v organismu je prokázán aktivní nádor, vitamin C bývá méně účinný.

Způsobnost pro léčbu

Vstupní kritéria:

- 1.1 Normální aktivita glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD).
- 1.2 Histologicky nebo cytologicky potvrzená diagnóza nádorového onemocnění.
- 1.3 Pacient musí podstoupit vstupní vyšetření a je vhodné, aby podávání infuzí vitamínu C probíhalo ve spolupráci s ošetřujícím onkologem.
- 1.4 Pacient musí být bez příznaků míšni komprese.
- 1.5 Fyzické schopnosti podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–3 (www.ecog.org).
- 1.6 Laboratorní hodnoty:

| | jednotky USA | jednotky SI |
|---------------------------------|--|--|
| • absolutní počet neutrofilů | $\geq 1500/\text{mm}^3$ | $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ |
| • hemoglobin | $> 8 \text{ g/dl}$ | $> 80 \text{ g/l}$ |
| • trombocyty | $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ | $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ |
| • celkový bilirubin v séru | $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ | $\leq 17,1 \mu\text{mol/l}$ |
| • kreatinin v séru | $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ | $\leq 176,8 \mu\text{mol/l}$ |
| • transaminázy (AST/ALT) v séru | $\leq 2,5 \times$ horní referenční hodnota | $\leq 2,5 \times$ horní referenční hodnota |
| • kyselina močová v moči | $< 1\,000 \text{ mg/d}$ | $< 6 \text{ mmol/24h}$ |
| • pH moči | < 6 | < 6 |
| • oxaláty v moči | $< 60 \text{ mg/d}$ | $< 666 \mu\text{mol/24h}$ |

Pokud je hodnota kreatininu $> 2,0 \text{ mg/dl}$ ($> 176,8 \mu\text{mol/l}$), je vhodné doporučit ultrazvukové vyšetření ledvin.
- 1.7 Pacient může podstoupit léčbu, pokud: nemá jazykovou bariéru; spolupracuje; může po obeznámení s aplikovanou léčbou a procedurami poskytnout informovaný souhlas s léčbou.

Vylučovací kritéria:

- 1.8 Pacienti s příznaky významné psychické poruchy v anamnéze nebo při vyšetření, kdy ta by mohla bránit informované účasti.
- 1.9 Fyzické schopnosti pacienta podle ECOG 4.
- 1.10 Komorbidity, které by mohly ovlivňovat přežívání: poslední stadium městnavého selhávání srdce, nestabilní angína pectoris, infarkt myokardu v období méně než 6 týdnů před začátkem léčby, nekontrolovaná hladina krevní glukózy $\geq 16,65 \text{ mmol/l}$, chronická aktivní hepatitida nebo cirhóza.
- 1.11 Není povolena nadměrná konzumace alkoholu nebo užívání drog (nadměrné užívání alkoholu je definováno jako souhrnná konzumace více než čtyř některých z uvedených porcí alkoholu denně: 30 ml destilátů, 340 ml piva nebo 120 ml vína).
- 1.12 Léčby se nemohou účastnit pacienti-kuřáci.

Plán léčby

- 2.1 Před zahájením léčby musí každý pacient podepsat informovaný souhlas s podáním infuzního vitamínu C.
- 2.2 Anamnéza a všechny informace o fyzickém stavu pacienta, jakož i kopie laboratorních vyšetření se zaznamenávají a ukládají ve zdravotní dokumentaci pacienta.
- 2.3 Pacient může mít nově diagnostikované nebo relabující nádorové onemocnění, s dokumentovaným a doloženým histologickým nebo cytologickým ověřením.
- 2.4 Pacienti při léčbě podle tohoto protokolu mohou aktuálně podstupovat chemoterapii a/nebo radioterapii.
- 2.5 Záznam anamnézy, fyzikální vyšetření a všechny laboratorní analýzy je nutno provést v období 30 dnů před zahájením léčby.
- 2.6 Prvním vyšetřením je vstupní (30–60 min), během něhož se ověřují medicínské záznamy a laboratorní vyšetření; rozhodnutí o dalších vyšetřeních závisí na výsledku vstupního vyšetření a vzájemném odsouhlasení mezi pacientem a ošetřujícím lékařem (aplikace infuze může trvat přibližně 1–3 h, v závislosti na podávané dávce vitamínu C).
- 2.7 Vitamin C je podáván v infuzní dávce 0,75–1,5 g/kg t. hm. dle agresivity nádorového onemocnění s předpokládaným cílem dosažení plazmatických koncentrací, u nichž je prokázán protektivní (antioxidační) účinek na zdravé tkáně a prooxidační selektivně tumor-cytotoxický účinek na buňky maligní.
- 2.8 Infuze vitamínu C se podávají na základě plánu odpovídajícího možnostem a potřebám pacienta. Na základě stádia onemocnění a celkového stavu pacienta může léčba probíhat podle dvou scénářů: 1) aktivní onemocnění – intravenózní podávání vitamínu C ve frekvenci 2–3 x týdně; 2) udržovací léčba – intravenózní podávání vitamínu C 1x týdně.
- 2.9 Pacientům by se mělo doporučit, aby denně užívali perorální doplňkové nutrienty, jedli pokud možno co nejméně zpracovanou stravu a omezili příjem zpracovaných uhlohydrátů a cukru.
- 2.10 Pokud je pacient bez příznaků onemocnění (tzv. v remisi), doporučuje se, aby infuzní léčba vitamínem C pokračovala dále po dobu 1 roku v dávkování 1x týdně 0,1–1,0 g/kg tělesné hmotnosti dle agresivity původního nádorového onemocnění. Následně se doporučuje postupné snižování dávek, s občasným podáním udržovací dávky 1–2x měsíčně, a pečlivé sledování pacienta.

Ukončení léčby

- 3.1 Pokud je zřejmé, že léčba i.v. vitamínem C už není v kontrole nádoru efektivní.
- 3.2 Pacient se rozhodne pro přerušeni léčby.

Sledování bezpečnosti terapie

- 4.1 Ve zdravotních záznamech se zjišťují a zaznamenávají všechny nežádoucí události, ať už hlášené pacientem, zaznamenané ošetřujícím lékařem při dotazování nebo fyzikálním vyšetření, zjištěné laboratorní analýzou nebo jinými prostředky.
- 4.2 Pacienti s neutropenií 4. stupně, trombocytopenií \geq 3. stupně nebo s periferní neuropatií 2. stupně, které se nezlepšují, budou muset svou léčbu podle protokolu ukončit.
- 4.3 Febrilní neutropenie je definována jako horečka $> 38,3$ °C, při současném počtu neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$.
- 4.4 Podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře mohou být předepsány léky stimulující dozrávání krevních elementů (kolonie-stimulující faktory).
- 4.5 Jaterní dysfunkce je definována jako hodnota sérových koncentrací celkového bilirubinu $> 17,1$ $\mu\text{mol/l}$ a transamináz (AST/ALT) $> 2,5$ násobku horního limitu referenčních hodnot.
- 4.6 Zaznamenávají se idiosynkratické reakce na léčbu, jako např. akutní přecitlivělost.
- 4.7 Bylo potvrzeno, že v doporučeném dávkování není intravenózně podávaný vitamín C toxický.
- 4.8 Společná kritéria bezpečnosti terapie vitamínem C jsou definována podle manuálu National Cancer Institute verze 4.0 pro bezpečnost léčiv a pravidly pro farmakovigilanci ze strany EMA.

Dávkovací režim intravenózního podávání vitamínu C

Protokol léčby zahrnuje 2–3 infuze týdně včetně týdnů, kdy se podává chemoterapie/radioterapie. Infuze vitamínu C a chemoterapii/radioterapii je možno podávat po sobě v tentýž den.

Infuze č. 1

- Rychlost infuze je ustanovena na 0,5 g roztoku vitamínu C za minutu; počáteční dávka představuje 15–25 g vitamínu C v infuzním roztoku. Další infuze vitamínu C nemůže být podána dříve než za 24 hodin.

Infuze č. 2, 3

- Další dvě dávky představují 30–50 g vitamínu C v infuzním roztoku, s rychlostí podávání 0,5 g/min.

Infuze č. 4, 5

- Další dvě dávky představují finální dávku v intervalu 0,75–1,5 g/kg tělesné hmotnosti dle agresivity nádorového onemocnění, odpovídající obvykle 75 g vitamínu C v závislosti na tělesné hmotnosti. Tyto dvě dávky se podávají rychlostí 0,5 g/min.

Postup po dosažení cílových dávek vitamínu C

- Jakmile dávky vitamínu C dosáhnou vrcholu reprezentovaného dávkou 0,75–1,5 g/kg tělesné hmotnosti, podává se pacientovi nadále tato dávka 2–3x týdně. Dále pokračovat dle výše uvedeného „Plánu léčby“ (bod 2.10).

Upozornění:

Je známo, že intravenózně podávaný vitamín C slouží jako prolečivo pro tvorbu peroxidu vodíku v extracelulárním prostoru. Z tohoto důvodu může současné intravenózní podávání glutathionu snižovat terapeutickou účinnost tohoto postupu, protože glutathion může snižovat koncentrace peroxidu vodíku tvořeného v tkáních. V současnosti proto NEDOPORUČUJEME podávat intravenózně glutathion ve stejný den, nicméně s odstupem 24 hodin je podání možné.

Doporučené doby podání infuzí vitamínu C

1. 15 g = 30 minut
2. 25 g = 50–60 minut
3. 50 g = 90–100 minut
4. 75 g = 2 ½ hodiny
5. 100 g = 2 ½ – 3 hodiny
6. 125 g = 3 – 3 ½ hodiny

Je třeba upozornit pacienty, aby si na aplikaci infuze vitamínu C přinesli menší občerstvení a v průběhu infuze pomalu popíjeli vodu, aby se předcházelo možnému pocitu třesu.

Při použití vitamínu C pro onkologické účely je žádoucí, aby byl pH neutrální, proto by infuze měla vitamín C obsahovat ve formě soli.

Protokol vznikl spoluprací University of Iowa Cancer Center, USA (Prof. MUDr. Joseph J. Cullen) a University of Kansas Cancer Research Institute, USA (MUDr. Jeanne A. Drisko).