

Vysokodávkovaný vitamin C jako doplněk či alternativa kortikoidů u sepse: co říkají studie



Sepse je život ohrožující zdravotní stav, který každoročně postihuje přibližně 26 milionů lidí na celém světě. Tento stav se vyznačuje dysregulovaným závažným zánětlivým procesem a hemodynamickou nestabilitou vedoucí k šoku, dysfunkci vícečetných orgánů a může mít fatální průběh. Důležitá je včasná identifikace sepse a její zvládnutí kombinovanou a cílenou terapií. Navzdory těmto přístupům zůstává morbidita a mortalita na sepsi vysoká, což vede k hledání a výzkumu nových terapií.

Role kortikoidů

Jako součást této léčby připouštějí doporučené postupy v některých případech aplikaci kortikoidů. Použití kortikoidů u sepse je založeno především na jejich protizánětlivém působení. Téma jejich aplikace v této indikaci představuje dlouhodobě kontroverzní téma, a to především z důvodu sporného poměru účinnosti a bezpečnosti.¹

Mezi léty 1976 a 2017 bylo publikováno 21 randomizovaných kontrolovaných studií zkoumajících úlohu kortikosteroidů (obvykle několikadenní podávání dávek v řádu stovek mg hydrokortisonu/den) u pacientů se sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem. Celkem bylo do těchto studií zařazeno téměř 4000 pacientů. Režim vyšších dávek byl spojen se zvýšeným rizikem mortality a zvýšeným výskytem komplikací. Výsledky nízkodávkovaného režimu byly nejednotné, provedené metaanalýzy vyzněly protichůdně, některé naznačovaly možnost snížení mortality, jiné nesvědčily pro přínos kortikoidů.

Jedna z posledních velkých randomizovaných placebem kontrolovaných studií v této oblasti je studie ADRENAL, do které bylo zařa-

zeno více než 1000 pacientů se septickým šokem, kteří podstupovali mechanickou ventilaci. Tito pacienti byli rozděleni na podskupinu, v které byla podávána 7 dní infuze hydrokortisonu, a podskupinu, která dostávala placebo. Primárním endpointem byla mortalita z jakékoli příčiny během 90 dní. Ani tato studie neprokázala přínos kortikoidů u pacientů se sepsí, pokud jde o mortalitu. Nicméně hydrokortison se

Vitamin C má, obdobně jako kortikoidy, protizánětlivé účinky, ale na rozdíl od nich má příznivý bezpečnostní profil.

jevil jako určitý přínos v několika sekundárních endpointech (například průměrná doba do propuštění z JIP a doba ukončení mechanické ventilace byly významně kratší). Výskyt komplikací byl v obou skupinách podobný.²

Nežádoucí účinky kortikoidů

Existuje řada důvodů, proč nejsou kortikoidy u pacientů se sepsí používány standardně. Například skutečnost, že zhoršují hojení ran a zvyšují riziko oportunních infekcí. Projevuje se to obvykle při delším podávání (déle než 10 dní) středních až vysokých dávek kortikosteroidů (>400 mg hydrokortisonu denně). Je dobře známo, že kortikoidy jsou z těchto důvodů doporučovány nikoli jako standardní součást terapie sepse, ale jsou vyhrazeny jen pro definované podskupiny pacientů.

Přestože nežádoucí účinky kortikoidů jsou závislé na dávce a době podávání, a krátkodobé podávání je z tohoto hlediska méně rizikové, je vhodné v této souvislosti nežádoucí účinky systémového podávání kortikoidů obecně zmínit. Kromě toho, že kortikoidy tlumí imunitní reakce, zvyšují náchylnost k infekcím a v případě již rozvinutého infekčního onemocnění zvyšují riziko jejich těžkého a prolongovaného prů-

běhu, patří k závažným nežádoucím účinkům zvyšování krevního tlaku způsobené vyšším zadržováním natria a vody v organismu. Hypertenze pak zvyšuje riziko dalších kardiovaskulárních onemocnění. Protrahovaná expozice vysokým koncentracím kortizolu vede dále ke zvýšené exkreci draslíkových iontů, hypokalémii a zvýšenému riziku srdečních arytmií, které doprovází především podávání vysokých dávek. Kortikoidy mají katabolický účinek na pojivové tkáně, působí úbytek svalové hmoty. Ovlivňují i produkci žaludečních prostaglandinů, narušují rovnováhu mezi protektivními a agresivními faktory působícími na žaludeční sliznici a zvyšují riziko vzniku žaludečních vředů. Ovlivňují i psychiku, mohou podporovat rozvoj emoční lability a depresivní poruchy. Významným nežádoucím účinkem dlouhodobější aplikace glukokortikoidů je útlum hormonální osy hypothalamus – hypofýza – kůra nadledvin s omezením vlastní produkce glukokortikoidů v nadledvinách (funkční hypokortikalismus). To je důvodem, proč i při indikované léčbě má být jejich podávání pokud možno časově omezené, jejich dávky (při zachování účinnosti) co nejnižší.³

Role vitamínu C a jeho deficit

V několika posledních letech se objevuje koncepce využití vysokodávkovaného vitamínu C v léčbě sepse. Vitamin C má, obdobně jako kortikoidy, protizánětlivé účinky, ale na rozdíl od nich má příznivý bezpečnostní profil. Podle dostupné literatury může vitamin C svými účinky u pacientů se sepsí nejen synergicky doplnit kortikoidy, ale jejich protizánětlivé působení případně i nahradit. Vitamin C hraje důležitou roli pro celou řadu životně důležitých procesů včetně zvládnutí zánětlivých stavů prostřednictvím antioxidačního účinku. Má zásadní význam pro imunitu, centrální nervový systém a je také důležitý při syntéze kortizolu, katecholaminů a vasopresinu, které jsou klíčovými mediátory v procesech, kterými se organismus vyrovnává se sepsí.

Parenterálně podávaný vitamin C v animálních studiích potlačoval sepsí indukované zánětlivé a prokoagulační projevy. Řada humánních studií přinesla důkazy podporující prospěšnost parenterální aplikace vysokých dávek vitamínu C jako doplňku standardní terapie ke zmírnění účinků zánětu a zlepšení hemodynamické stability u pacientů se sepsí a septickým šokem. Tento léčebný koncept je předmětem dalšího výzkumu.⁴ Jednou z prací, která potvrdila užitečnost podávání vitamínu C u sepse je placebo kontrolovaná klinická studie publikovaná již v roce 2014, která se zabývala především bezpečností této léčby u tohoto typu pacientů.⁵ Tato studie ukázala, že pacienti se sepsí trpí velmi výrazným deficitem vitamínu C. Je to pravděpodobně dáno mimo jiné jeho zvýšenou spotřebou v organismu při zvládnání tohoto stavu.

Vysokodávkovaný vitamin C u sepse

Podávání vysokodávkovaného vitamínu C infuzí vedlo rychle k významnému navýšení plazmatické hladiny askorbátu. Stav pacientů, kteří dostávali vitamin C, se na rozdíl od skupiny placebo výrazně zlepšil, projevilo se to ve zlepšení skóre SOFA (sequential organ failure assessment score), používaného k hodnocení dynamiky a závažnosti orgánového poškození. Podávání vitamínu C významně snížilo i hladinu zánětlivých markerů jako je C-reaktivní protein a prokalcitonin (na rozdíl od skupiny placebo). Aplikace vitamínu C zlepšila i parametry vaskulární endotelální dysfunkce jako je thrombomodulin. Podávání vitamínu C se jeví jako bezpečné.

Aplikace infuzního vysokodávkovaného vitamínu C u kriticky nemocných bylo předmětem několika dalších studií. Přelomová byla studie Marika et al., publikovaná v roce 2017, v níž se ukázalo, že podávání IVC spolu s hydrokortisonem a thiaminem zlepšuje přežití pacientů se sepsí na jednotkách intenzivní péče.⁶ Následně proběhla řada studií různé kvality a metaanalýz. Například metaanalýza z

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
 EdukaFarm, Praha

LITERATURA

1. Marik PE. Steroids for sepsis: yes, no or maybe. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 9):S1070-S1073.
2. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:797-808.
3. Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy; praktický pohled. *Vnitř Lék* 2015;61:905-912.
4. Teng: Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018;43:230-234.
5. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Translat Med* 2014;12:32.
6. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017;151:1229-38.
7. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Critical Care* 2018;22:258.
8. Carr AC. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent metaanalyses. *Crit Care* 2019;23:265.
9. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:423-431.
10. Carr AC. Is the VITAMINS RCT indicating potential redundancy between corticosteroids and vitamin C? *Crit Care* 2020;24:129.
11. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322(13):1261-1270.
12. Hooper MH, Hager DN. Understanding vitamin C in critical illness: a focus on dose, route, and disease. *Crit Care Med* 2019;867-869.





roku 2018 konstatuje, že přes různé stupně statistické významnosti mezi původními studiemi tato metaanalýza odhaluje pozitivní korelaci mezi začleněním vitamínu C do léčby sepsé a příznivými výsledky pro pacienty, včetně lepšího přežití a kratší doby užívání vazopresorů; k prokázání kauzálního vztahu jsou nutné další randomizované klinické studie. Pokud se tento vztah potvrdí, vitamín C má potenciál zlepšit péči o pacienty a snížit úmrtnost díky své nízké ceně a široké dostupnosti.^{7,8}

Používání vysokých dávek tohoto vitamínu u pacientů se závažnými infekcemi je založeno na významném antioxidačním působení, zvýšení produkce zánětlivých cytokinů a schopnosti snižovat endotelální permeabilitu. Navíc vitamín C významně podporuje různé funkce imunitního systému, jeho podávání v několika klinických studiích snižovalo mortalitu. Vitamín C tak v některých účincích působí synergicky s kortikoidy (protizánětlivé účinky, částečně s odlišným mechanismem), nebo jejich působení vhodně doplňuje (antioxidační účinky, na rozdíl od imunosupresivního účinku kortikoidů působí vitamín C imunostimulačně a tím negativní vliv kortikoidů kompenzuje).

Vitamín C a kortikoidy: synergie nebo alternativa?

Autoři studie VITAMINS publikované v roce 2020, která srovnávala u pacientů se septickým šokem podávání kombinace vitamínu C, thiaminu a hydrokortisonu se skupinou, v níž byl podáván samotný hydrokortison, uzavřeli studii konstatováním, že mezi skupinami se neprojevil podstatný rozdíl.⁹ Interpretaci uspořádání a výsledků této studie komentovala v roce 2020 kriticky v časopise

Je třeba přihlížet i k nežádoucím účinkům kortikoidů, jejichž podávání vede k patologickému narušení osy HPA, zatímco vitamín C tyto nežádoucí účinky nemá.

Critical Care Anitra C. Carr, autorka, která se dlouhodobě zabývá výzkumem aplikací vitamínu C.¹⁰ Připomíná opakovaně potvrzené zjištění, že u pacientů se sepsí se vyskytuje vysoká prevalence deficitu vitamínu C a výsledky nedávno publikované studie v časopise JAMA naznačují, že podávání vysokých dávek vitamínu C u těchto pacientů zlepšuje vyhlídky na jejich přežití.¹⁰ Carr považuje závěry autorů studie VITAMINS za neopodstatněné, protože podávání vitamínu C bylo krátkodobé (průměrně pouze po dobu 3,4 dne), a hlavně ve studii chybělo samostatné rameno, ve kterém by byla podávána monoterapie samotným intravenózním vitamínem C. Aby se ukázal efekt samotného vitamínu C, bylo by třeba jej srovnávat s efektem kortikoidů. Proto tato studie neposkytla žádnou validní informaci o tom, zda vitamín C může být u těchto pacientů alternativou kortikoidů. Rutinní podávání kortikoidů totiž u pacientů se sepsí není součástí běžné klinické praxe (doporučuje se zvážení podání kortikoidů v situacích, kdy přes adekvátní tekutinovou terapii nedochází k obnově hemodynamické stability), a vitamín C by mohl představovat díky svým účinkům a dobrému bezpečnostnímu profilu jejich alternativu.

Jak ukázal medicínský výzkum, vitamín C

hraje významnou roli v reakci na stres, je to zjevné i z jeho vysoké koncentrace v nadledvinách a jeho uvolňování v reakci na podání ACTH. Existuje překryv v účincích vitamínu C a kortikosteroidů. Živočichové, kteří nemají schopnost syntetizovat vitamín C, reagují na stres výrazným zvýšením produkce kortizolu ve srovnání s těmi, kteří tuto schopnost mají.¹¹ Podávání vyšších dávek vitamínu C vede u člověka k tomu, že v reakci na psychický nebo fyzický stres dochází k redukcí uvolňování kortizolu.¹² Vysoké hladiny kortizolu jsou u pacientů se sepsí spojené se zhoršenou prognózou. Tento inverzní vztah mezi hladinou vitamínu C a kortizolu lze vysvětlit tím, že u těchto pacientů se špatnou prognózou se vyskytuje deficit vitamínu C. Jinými slovy, vysoká hladina kortizolu a špatná prognóza může tedy souviset se sníženou hladinou vitamínu C. To by znamenalo, že primární je deficit vitamínu C, který zvyšuje potřebu kortizolu a tím i jeho produkci či požadavky na kortikosteroidy. Proto by mělo být racionálním řešením u pacientů s deficitem podávat primárně vitamín C, pak lze očekávat lepší zvládnutí stresu. Až doplňkově by mohly být přidávány podle potřeby kortikoidy.

Podávání kortikoidů pacientům se sepsí může tedy kompenzovat následky deficitu vitamínu C. Jinak řečeno, pokud by se těmto pacientům, u nichž nedochází k obnově hemodynamické stability přes adekvátní ostatní léčbu (především tekutinovou terapii) suplementoval vitamín C, mohla by se zlepšit jejich reakce na stres a tím i jejich prognóza. Především by byl tento postup vhodný pro pacienty s narušenou osou hypothalamus – hypofýza – nadledviny (HPA). Překryv některých účinků vitamínu C a kortikosteroidů je tedy důležitým faktem, který může mít značný potenciální význam pro zvládnání náročných stresových situací jako je sepsé. Je třeba přihlížet i k nežádoucím účinkům kortikoidů, jejichž podávání vede k patologickému narušení osy HPA, zatímco vitamín C tyto nežádoucí účinky nemá. Prospěšnost podávání vitamínu C v náročných stresových situacích jako je septický stav, bylo ostatně v řadě klinických studií potvrzeno. Jak uvádí Carr, další adekvátně uspořádané klinické studie by mohly přinést detailnější pohled na tyto terapeutické možnosti u pacientů se sepsí, ale i v dalších situacích, v nichž je organismus postaven před nutností zvládnout závažný stres.