

# Vysokodávkovaný vitamin C snižuje opacitu rohovky u pacientů s infekční keratitidou

**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
**PharmDr. Lucie Kotlářová,**  
Edukafarm, Praha

*Infekční zánět rohovky (keratitida) zůstává přes veškeré pokroky moderní medicíny závažným stavem, ohrožujícím zrak. V současnosti používaná léčba zahrnující topické kortikosteroidy přináší riziko nežádoucích účinků včetně jizvení rohovky. Proto je aktuální hledání nových možností, jak přispět k zlepšení účinnosti léčby a snížit její nežádoucí účinky. Jednou z možností prověřovaných v poslední době je podávání vysokých dávek vitaminu C.*

## Infekční keratitida a problém hojení

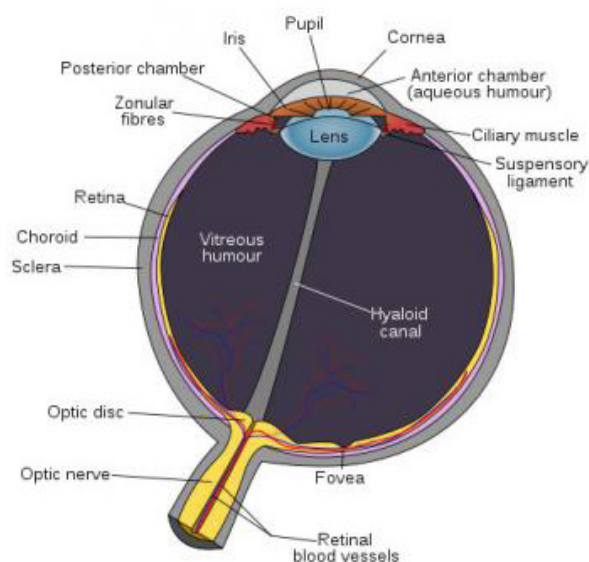
Rohovka je průhledná zakřivená vrstva pokrývající přední část oka. Má pro zrak zásadní význam: její optické vlastnosti umožňují světlu dosáhnout sítnice a vyvolat zrakový vjem. Základním úkolem rohovky je vstup a lom světla (doplňuje v tom funkci čočky).

Vzhledem k zásadní roli, kterou rohovka v oku hraje, je každé její poškození nebezpečím pro zrakovou funkci. Jedním z nebezpečných patologických stavů, jenž může vést k poškození rohovky, je infekční zánět – keratitida. Toto onemocnění zůstává přes vývoj nových antibiotik stavem, který může výrazně rohovku a její funkci poškodit následkem zánětlivého procesu a jizvení jako doprovodného jevu hojení; výsledkem může být ztráta transparence – zakalení rohovky (opacita) s následným poškozením zraku až slepotou.<sup>1-3</sup> V léčbě infekční keratitidy se kromě antibiotik (případně antimykotik) používají kortikosteroidy, ale jejich použití je kontroverzní; mohou sice snížit riziko jizvení, ale zároveň mohou prodloužit proces hojení, prolongovat infekci a přispět ke ztenčení a perforaci rohovkového stromatu.<sup>4-6</sup> Z těchto důvodů pátrá medicínský výzkum po takových léčivých látkách, které by snižovaly riziko jizvení rohovky a působily tak proti její opacitě, aniž by použití těchto látek bylo doprovázeno nežádoucími účinky, jako je zpomalení reepitelizace, případně vznik perforace rohovky.

Hojení infekcí zasažené rohovky je komplexní děj, zahrnující všechny její vrstvy. Z pěti vrstev rohovky je nejsilnější vrstvou rohovkové stroma. Je tvořeno především extracelulární matrix (ECM), zejména kolagenními vlákny (tato vlákna jsou produkována buňkami stromatu – keratocyty). Významnou součástí procesu hojení jsou změny složení a konfigurace ECM a korneální neovaskularizace.<sup>7,8</sup> Ze zásadní role kolagenu v ECM plyne význam faktorů ovlivňujících syntézu kolagenu pro proces hojení.

Nepostradatelnou látkou pro syntézu kolagenu je vitamin C. Jak ukázaly laboratorní studie, vitamin C nejen jako látka nepostradatelná pro syntézu kolagenu, ale i jako důležitý antioxidant pozitivně podporuje syntézu paralelních řad kolagenových vláken rohovky a tím podporuje transparentnost rohovky během procesu hojení (tj. působí proti rozvoji opacity).<sup>9,10</sup>

## Klinická studie – vliv vitaminu C na vývoj korneální opacit



Z uvedených zjištění, dokládajících význam vitaminu C pro podporu transparentnosti rohovky, vycházeli autoři klinické studie, v níž byl pacientům s infekční keratitidou léčeným protiinfekční terapií podáván vitamin C a sledován jeho vliv na opacitu rohovky (Cho et al. Efficacy of systemic vitamin C supplementation in reducing corneal opacity resulting from infectious keratitis. *Medicine* 2014;93(23):e125).<sup>1</sup> O této studii pojednáme podrobněji.

## Uspořádání studie

Do studie bylo zařazeno 82 pacientů (48 mužů a 34 žen průměrného věku 64 ± 17let) hospitalizovaných pro unilaterální infekční keratitidu a opacitu rohovky. Pro účely studie byli pacienti rozděleni na 3 skupiny: v kontrolní skupině nebyl podáván vitamin C, v další skupině byl podáván vitamin C perorálně (v dávce 3krát denně 1g), ve třetí skupině vysokodávkovaný vitamin C intravenózně (2krát denně 10g vitaminu C v 5% vodním roztoku dextrózy). Složení jednotlivých skupin bylo srovnatelné – nebyly mezi nimi rozdíly, pokud jde o výskyt rizikových fakto-

rů opacity (např. zastoupení jednotlivých etiologických agens keratitidy apod.) Všem pacientům byla podávána standardní antiinfekční léčba (podrobněji viz níže). U všech zařazených pacientů byla vyšetřována kromě základních laboratorních hodnot (krevní obraz, CRP, jaterní testy, základní imunologické vyšetření, EKG, plicní funkce apod.) opakovaně řada oftalmologických parametrů, mezi nimi např. zraková ostrost, nitrooční tlak, případně lokalizace korneálního vředu a kultivace z něj. Základním hodnoceným parametrem byla velikost korneální opacity, vyšetřovaná šterbinovou lampou (byly pořizovány fotografie přední oční komory a vyhodnocovány pomocí počítačového programu Image J). Aby byly výsledky léčby u jednotlivých pacientů vzájemně porovnatelné, byla naměřená velikost opacity vztahována k rozměru individuální rohovky (resp. velikost opacity byla vydělena velikostí rohovky a vzniklý podíl byl zařazen do hodnocení).

U všech pacientů byla ihned po přijetí k hospitalizaci zahájena protinfekční léčba – lokální terapie 0,5% moxifloxacinem. Pokud byla zjištěna mykotická infekce, pak byl lokálně aplikován 0,2% flukonazol, 0,15% amfotericin B a 5% natamycin a perorálně flukonazol. Na základě zhodnocení individuální odpovědi byla řízena další terapie. U pacientů ohrožených perforací rohovky byl proveden záchranný chirurgický zákrok na spojivkovém vaku (transplantace amniové membrány či keratoplastika) a byli vyloučeni ze studie.

## Výsledky

Výsledky studie ukázaly, že velikost korneální opacity (vyjádřená jako poměr změřené opacity a velikosti rohovky u jednotlivých pacientů) poklesla ve skupině, v níž byl podáván vysokodávkovaný intravenózní vitamin C (IVC) o  $0,07 \pm 0,22$ , ve skupině, v které byl podáván vitamin C perorálně, podstatně méně – o  $0,03 \pm 0,10$  a v kontrolní skupině o  $0,02 \pm 0,15$ . Rozdíly v opacitě mezi skupinami, v nichž byl podáván vitamin C, a kontrolní skupinou byly signifikantní. Podávání intravenózního vitaminu C zmenšilo korneální opacitu signifikantně výrazněji než perorálně podávaný vitamin C ( $P=0,043$ ), zmenšení epiteliálního defektu bylo také významně výraznější ve skupině IVC. Nejvýraznější snížení velikosti korneální opacity ve skupině IVC se projevilo u mladších pacientů ( $P=0,015$ ) a u pacientů s hypopyonem – nahromaděním hnisu v přední komoře oka ( $P=0,036$ ).

## Diskuse

Autoři v diskusní části studie rozebírají některé mechanismy vzniku opacity rohovky a působení vitaminu C na zánětem postiženou rohovku. Hojení poškozené rohovky představuje komplexní proces, zahrnující syntézu a sekreci komponent extracelulární matrix. Pokud je tento proces narušen, poškozené epiteliální buňky uvolňují specifické cytokiny a růstové faktory (např. TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1), které ovlivňují okolní tkáň. Pro udržení transparence rohovky je nejdůležitější vrstvou stroma. Při poškození stromatu se nejbližší keratocyty transformují na myofibroblasty, jejichž kontrakce přispívá k nepravdělnostem kontury jizvy a vzniku opacity. Dalším faktorem při jejím vzniku je aktivita matrixových metaloproteináz. Pokud jde o snahu působit farmakoterapií proti rozvoji korneální opacity, zkoušejí se kortikosteroidy, které ovšem přinášejí riziko exacerbace či prolongování infekce a zpomalení procesu hojení.

Vitamin C se považuje za nadějný prostředek, který může bránit rozvoji korneální opacity. K mechanismům, jimiž vitamin C pozitivně ovlivňuje hojení defektů rohovky a působí proti vzniku korneální opacity, pa-

tří akcelerace proliferace buněk korneálního epitelu. Tento mechanismus potvrdilo v této studii i zjištění, že rozdíl ve velikosti epiteliálních defektů mezi pacienty, kteří dostávali vitamin C, a kontrolami byl na konci sledování významný – vitamin C tedy vedl ke zmenšení těchto defektů a snížení korneální opacity. Tento účinek byl signifikantně větší ve skupině pacientů, kteří dostávali vysokodávkovaný intravenózní vitamin C. Dalším mechanismem, jímž přispívá vitamin C ke snížení opacity rohovky, je podpora tvorby paralelních kolagenových vláken v ECM stromatu (vitamin C je důležitým kofaktorem syntézy kolagenu). Dále vitamin C působí proti vzniku korneální opacity tím, že působí proti neovaskularizaci rohovky – inhibuje proangiogenní faktory, jako je endoteliální růstový faktor. Inhibuje i destruktivní matrixové metaloproteinázy. Vitamin C působí dále svým antioxidačním, protizánětlivým, ochranným účinkem na tkáň rohovky v okolí zánětem postižené partie. Přispívá tím i k prevenci rozšiřování zánětu v rohovce. Všemi těmito mechanismy vitamin C pomáhá normálnímu průběhu hojení rohovky a působí proti rozvoji její opacity.

Hlavním výsledkem uvedené studie je zjištění, že suplementace vitaminu C souběžně se standardní protinfekční léčbou vede u pacientů s infekční keratitidou ke zmenšení korneální opacity. Účinnější byla tato léčba u pacientů mladších 60 let. Významným zjištěním je, že nevýraznější účinek pro snižování rozsahu opacity rohovky přináší intravenózní podávání vysokých dávek vitaminu C – ve studii byla podávána denní dávka 20 g. K dosažení co nejvýraznějšího účinku je zapotřebí vysoké koncentrace kyseliny askorbové v přední komoře oční, resp. v rohovkovém epitelu, a k tomu je třeba vysoké systémové hladiny vitaminu C. Tě nelze dosáhnout perorálním podáváním vysokých dávek (vzhledem k omezeným možnostem vstřebávání ve střevě), a je proto nutno použít parenterální aplikaci vysokých dávek vitaminu C.

## Literatura

1. Leibowitz HM. Bacterial keratitis. In: Leibowitz HM, editor. ed. *Corneal Disorders: Clinical Diagnosis and Management*. Philadelphia: WB Saunders; 1984:353.
2. Nordlund ML, Pepose JS. Corneal response to infection. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. eds. *Cornea, Fundamentals, Diagnosis and Management*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:95–114.
3. Erie J, Nevitt M, Hodge D, et al. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1665–1671.
4. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, et al. Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130:143–150.
5. McClintic SM, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Improvement in corneal scarring following bacterial keratitis. *Eye (Lond)*. 2013;27:443–446.
6. Srinivasan M, Mascarenhas J, Rajaraman R, et al. Steroids for Corneal Ulcers Trial Group. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). *Arch Ophthalmol*. 2012;130:143–150.
7. McClintic SM, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Improvement in corneal scarring following bacterial keratitis. *Eye (Lond)*. 2013;27:443–446.
8. 6.8. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:478–483.
9. 7.9. Qazi Y, Wong G, Monson B, et al. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res Bull*. 2010;81:198–210.
10. 8.10. Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:242–249.
11. 9.11. Grobe GM, Reichl S. Characterization of vitamin C-induced cell sheets formed from primary and immortalized human corneal stromal cells for tissue engineering applications. *Cells Tissues Organs*. 2013;197:283–297.
12. 10. Lee MY, Chung SK. Treatment of corneal neovascularization by topical application of ascorbic acid in the rabbit model. *Cornea*. 2012;31:1165–1169.
13. 11. Cho YW, Yoo WS, Kim SJ, et al. Efficacy of systemic vitamin C supplementation in reducing corneal opacity resulting from infectious keratitis. *Medicine*. 2014;93(23):e125.

Další literatura u autorů