

# O úloze antioxidantů v onkologické léčbě



Symposium zahájil ředitel společnosti Edukafarm PharmDr. Zdeněk Procházka.

## ODBORNÁ REDAKCE EDUKAFARM

*Jak ukazuje moderní výzkum, v etiologii nádorového bujení může hrát významnou roli oxidační stres způsobený nedostatečnou antioxidační ochranou buněk. I onkologická léčiva mohou být zdrojem oxidačního stresu ohrožujícího zdravé tkáně. Proto v prevenci i léčbě onkologických chorob mohou hrát důležitou úlohu antioxidačně působící látky. Konkrétním rozvedením některých aspektů těchto poznatků se zabývalo symposium nazvané „Terapeutický potenciál parenterálně podávaného glutathionu a askorbátu v onkologii“. Hlavním odborným mluvčím akce byla Jeanne Drisko, MD, CNS, FACN, ředitelka Ústavu integrativní medicíny na University of Kansas School of Medicine (USA).*

Symposium proběhlo 1. 10. v brněnském Hotelu Voroněž a 2. 10. v pražském Kongresovém centru IKEM a uspořádala je společnost Edukafarm. V úvodu promluvil ředitel pořadajícího subjektu PharmDr. Zdeněk Procházka, jenž upozornil na problém nežádoucích účinků moderních léčiv. „Onkologické terapie v posledních třech

dekádách dominuje skutečnost, že výzkum přináší nové a v řadě případů velmi účinné protinádorové molekuly, které však mají závažné nežádoucí účinky. Ochrana zdravých tkání pacientů před nežádoucími účinky, způsobovanými například oxidačním stresem, je významnou součástí léčby.“

Nebezpečí oxidačního stresu spočívá v dlouhotrvajícím přebytku reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) v organismu. Bývá vnějšího (radiace či těžké kovy v životním prostředí) i vnitřního (produkty buněčného metabolismu) původu. „V organismu tak vzniká chronický zánět a patologické změny, z nichž tou nejzávažnější může být nádorové bujení,“ uvedl dr. Procházka. V závěru svého vystoupení zmínil některé látky, které mohou doplnit základní onkologickou léčbu: antioxidanty (vitamin C a glutathion), které přispívají k ochraně zdravých tkání, dále například imunostimulancia, přispívající ke zvýšení protinádorové imunity.

Samotné symposium zahájil jeho předsedající prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., emeritní prorektor UK a emeritní přednosta 1. interní kli-

niky VFN a 1. LF UK, v současnosti profesor 1. LF UK v Praze a konzultant ÚHKT. V krátkém expoé stručně zrekapituloval podstatné funkce, jež vitamin C v organismu plní, a zdůraznil, jakým nebezpečím je při jeho nedostatečném přívodu lidský organismus vystaven. V přehledu zmínil i výsledky výzkumu používání vitaminu C u onkologických onemocnění.

Poté se svou první, historicky orientovanou prezentací vystoupila hlavní mluvčí symposia, dr. Drisko.

## Vitamin C a glutathion a jejich role jako součásti onkologické léčby

Vitamin C (kyselina askorbová) se stal cíleným nástrojem medicínské praxe brzy poté, co jej maďarský biochemik a fyziolog Albert Szent-Györgyi de Nagyrápolt ve druhé polovině dvacátých let minulého století izoloval. „Praktičtí lékaři jej v USA běžně intramuskulárně aplikovali již od konce 20. let při léčbě atypické pneumonie, poliomyelitidy, spalniček, parotitidy, varicelly, herpes zoster či chřipky a vitamin C si tak vydobyl pověst „antitoxického a antivirového vitaminu“. Nástup antibiotik jej sice vytlačil na okraj, avšak někteří lékaři jej používali dál, například u poliomyelitidy a parotitidy,” uvedla dr. Drisko.

Pokud jde o praktické využití vitaminu C v onkologii, první studie se objevily v 70. letech, kdy publikoval Cameron několik kazuistik z oblasti aplikace vitaminu C u onkologicky nemocných. Následovala studie Camerona a nositele Nobelovy ceny Linuse Paulinga. Ve studii podávali vitamin C ve vysokých dávkách onkologicky nemocným v terminálním stadiu. Pacienti, jimž 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. Proto v 80. letech lékař C. G. Moertel z americké Mayo Clinic zorganizoval další studie, které však předchozí slibné výsledky nepotvrdily. V těchto studiích byl vitamin C podáván pouze perorálně. Obě skupiny se poté pustily do emotivní diskuse, rozpory mezi výsledky studií však způsobily, že se nějaký čas ve studiích léčby askorbátem u onkologicky nemocných nepokračovalo.

S řešením zmíněné diskrepance mezi výsledky studií přišel prof. Mark Levine, jenž dnes působí v americkém National Institutes of Health v Bethesda. V experimentu z 90. let minulého století s perorálním podáváním vitaminu C zjistil, že ve stoupajících dávkách nemá smysl překročit dávku 200 mg/den, protože koncentrace vitaminu C v krevní plazmě se už dál ani při sebevětších podávaných dávkách podstatně nezvyšuje, zůstává v řádu mikromolů. „Ukázalo se však, že po intravenózním podávání lze dosáhnout podstatně vyšších plazmatických hladin – v řádu milimolů. Odtud byl už jen krok k odhalení, že příčinou, proč ve studii ze 70. let vitamin C onkologickým pacientům pomáhal, zatímco ve studii z 80. let nikoli, je omezená kapacita specializovaných proteinových transportérů, jež askorbát přenáší ze střeva do krve. Ač průběh obou studií spojoval velmi podobný dávkovací režim, diametrálně se odlišovaly způsobem aplikace: Cameron s Paulingem podávali askorbát intravenózně (a následně perorálně), zatímco Moertel pouze perorálně,” vysvětlila dr. Drisko.

Dalším krokem pro potvrzení role vitaminu C jako léčiva použitelného v onkologii byl Levinův výzkum vlivu askorbátu na některé typy nádorových buněk. K tomuto výzkumu inspirovaly Levina kazuistiky podávání askorbátu onkologickým pacientům, které publikoval Hugh Riordan z University of Kansas Medical Center. Levine zjistil, že k účinnému působení na některé typy nádorových buněk a k ochraně zdravých tkání je třeba milimolárních hladin askorbátu, dosažitelných u člověka pouze parenterálním podáním.

Levine také objevil, že milimolární hladiny askorbátu mají duální účinek. Zdravé buňky askorbát chrání, neboť funguje jako scavenger („zametač“) reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), tedy antioxidačně, kdy askorbát reaguje s ROS za vzniku neškodných produktů. Octne-li se však askorbát v prostředí specifickém pro některé typy nádorových buněk (které mají ve svém bezprostředním okolí zvýšenou koncentraci laktátu a iontů tzv. nestabilního železa), dokáže působit prooxidačně a vstupuje do reakcí, v nichž vzniklý peroxid vodíku pronikne do buňky a působením na její DNA způsobí její zánik. Askorbát tedy působí jako proléčivo, z něhož teprve vzniká samotná aktivní molekula – peroxid vodíku.

K tvorbě peroxidu přispívají maligní buňky, pro které je charakteristická anaerobní glykolýza, produkcí koncového produktu této glykolýzy – laktátu (kyseliny mléčné) a jeho uvolňování do bezprostředního okolí těchto buněk. V přítomnosti kyseliny mléčné a za přítomnosti tzv. nestabilních forem železa v okolí nádorových buněk (např. trojmocného železa obsaženého ve ferritinu, vylučovaného do svého okolí řadou typů nádorových buněk) dochází k přeměně askorbátu na askorbylový iont, čímž je zahájena řada reakcí, jejichž konečným produktem je peroxid vodíku. Vytvořený peroxid je pro maligní buňky, kterým chybí funkční antioxidačně působící systémy (např. kataláza a glutathion peroxidáza), toxický. (Zdravé buňky ochranné antioxidační systémy obsahují a tím jsou chráněny).

Další fází poznávání a ověřování askorbátu v roli onkologického léčiva bylo vyvrácení obav onkologů, že by mohl negativně interagovat s cytostatiky. „Významným byl počín dr. Daniela Montiho, který v roce 2011 pacientům s metastatickým nádorem pankreatu ke gemcitabinu a erlotinibu přidával vysoké dávky askorbátu. U sedmi z devíti nemocných došlo k ústupu choroby, podařilo se u nich prokázat, že podaná léčiva vykazují synergický efekt a že jejich kombinace přináší lepší výsledky než podávání askorbátu a zmíněných cytostatik zvlášť,” zdůraznila americká lékařka. Připomněla, že během své dlouholeté praktické zkušenosti s podáváním IVC v kombinaci s chemoterapií nebyla svědkem toho, že by IVC negativně ovlivnil účinnost chemoterapie.

## Základem prevence i léčby onkologických onemocnění je zdravý životní styl

Poté, stále v rámci první části svého vystoupení, dr. Drisko shrnula výsledek tří studií, o jejichž výsledcích letos v únoru referoval renomovaný časopis Science Translational Medicine a v zestručněné podobě tuzemské periodikum Zdravotnictví a medicína 5/2014. Proběhly v prvním desetiletí našeho století a jejich spoluautory byli dr. Drisko a prof. Levine. Z pohledu tématu symposia je nejdůležitějším po-

znatkem těchto studií skutečnost, že vzhledem k často neuspokojivým výsledkům standardní chemoterapie u pacientek s karcinomem ovaria existuje v léčbě těchto nemocných prostor pro adjuvantní infuzní podávání vysokých dávek vitamínu C (IVC), který se ukázal jako látka selektivně cytotoxická vůči nádorovým buňkám. Jak ukázal laboratorní výzkum *in vitro* i *in vivo*, askorbát působí synergicky s chemoterapeutiky jako karboplatina a paklitaxel a zvyšuje chemosenzitivitu nádoru. U pacientek s ovariálním karcinomem snižoval toxicitu chemoterapie, podíl pacientek, jež přežily 60 měsíců, byl vyšší ve skupině, která měla k chemoterapii přidáný intravenózní vitamin C; v této skupině byl také delší medián doby do progresu/relapsu. Výsledky těchto studií vytvářejí základ pro rozsáhlejší klinická zkoumání, která budou vycházet z výsledků laboratorního výzkumu protinádorového působení vitamínu C ve farmakologických koncentracích a zaměří se na účinnost intravenózního vysokodávkovaného vitamínu C u různých nádorových onemocnění a v kombinaci s různými typy chemoterapie.

„Askorbát ovšem není jedinou onkologickým pacientům významně prospívající substancí, již lze přidávat k chemoterapii. Glutathion, tělu vlastní látka, kterou si organismus dokáže syntetizovat sám, si schopností ochránit buňku před všemi potenciálně škodlivými toxiny včetně ROS vysloužil označení „master antioxidant“,“ řekla dr. Drisko, jež byla členkou týmu, který vyzkoušel podávání askorbátu a glutathionu jak souběžně, tak zvlášť u 10 linií nádorových buněk. „Dospěli jsme k závěru, že vitamin C a glutathion v rámci onkologické terapie (tj. u prooxidačně působících dávek) je vhodné nepodávat současně, ale tak, že každá látka je podána v jiný den,“ uvedla dr. Drisko. Nicméně u nižších antioxidačních dávek je podávání za sebou v jeden den možné.

Podle ní je základem prevence i léčby onkologických onemocnění nízkoglykemická, protizánětlivá dieta. Jak zmínila, je k dispozici vynikající vědecká práce na toto téma – monografie Thomase N. Seyfrieda *Cancer as a Metabolic Disease*. Tým integrativní medicíny na Kansas University, jež dr. Drisko vede, zdůrazňuje, že základem prevence i léčby onkologických onemocnění je zdravý životní styl s přiměřeným zastoupením základních živin, vitamínů a minerálů ve stravě. Připomněla i prospěšnost imunostimulačně působících látek, například potravních doplňků z hub obsahujících beta-glukany. „Japonští a američtí onkologové zařazují beta-glukany do svých terapeutických protokolů, protože podporují protinádorovou imunitu,“ uzavřela kapitolu o vybraných kapitolách historie vitamínu C jako onkologického léčiva dr. Drisko.

## Aplikace intravenózně podávaného vitamínu C a glutathionu v onkologické praxi

Druhou, prakticky zaměřenou část svého vystoupení americká lékařka zahájila uvedením kritérií, která musí onkologický pacient splňovat, aby mohl podstoupit léčbu IVC. Detailně uvedla protokol, jehož základy položil zmíněný Hugh Riordan (lze jej nalézt na webových stránkách Edukafarm.cz). Mezi hlavní kritéria výběru pacientů vhodných pro aplikaci IVC patří, že pacient musí mít normální funkci ledvin, nesmí mít urolitiázu v anamnéze a nesmí trpět deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Pokud jde o výši dávek v jedné infuzi, optimální je dle dr. Drisko rozmezí 0,1–1,0 g/kg tělesné hmotnosti. Doporučuje dávky přizpůsobit podle agresivity nádoru.

Koncentraci vitamínu C v krevní plazmě je možné měřit. K měření těchto koncentrací lze používat i glukometr, neboť molekuly glukózy a vitamínu C vykazují vysokou míru podobnosti. Hladina vitamínu C se glukometrem měří tak, že se změří koncentrace glukózy před a po infuzi, a odečtením výchozí hladiny obdržíme výsledek, tj. hladinu askorbátu.

Další otázkou je frekvence podávání. Dr. Monti ve výše zmíněné studii, v níž podával askorbát s gemcitabinem a erlotinibem u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, měl velmi dobré výsledky při podávání 3krát týdně. Agresivní nádory vyžadují podle dr. Drisko podávání tří dávek, respektive minimálně dvou dávek týdně. Ona sama u taktéž zmíněných studií karcinomu ovarii podávala IVC 2krát týdně. Nežádoucí účinky se vyskytovaly velice řídko.

Vedlejším, nikoli však nežádoucím efektem podávání askorbátu je dobrá nálada, již u pacientů vyvolává. „V současné době toto pozorování ověřujeme v Kansas University Medical Center na magnetické rezonanci, jejímž prostřednictvím chceme zjistit, jakými změnami je tento pozitivní účinek doprovázen. Askorbát podáváme s hořčíkem, což je kombinace, jejíž prospěšnost v podobě ochrany cév jsme objevili vlastně trochu náhodou,“ řekla dr. Drisko. Aplikace magnesia (MgCl) podle jejích zkušeností pomáhá zabránit podráždění či spasmu žíly v oblasti vpichu.

Pokud jde o podávání IVC souběžně s chemoterapií, je možná aplikace těsně před nebo po ní. Ve studiích u pacientek s karcinomem ovaria měla druhá možnost pozitivní efekt. Díky výzkumu prof. Josepha Cullena (viz např. *Farminews* 3/2013) je známo, že vysokodávkovaný askorbát potencuje efekt radioterapie. Důvodem tohoto jevu je skutečnost, že jak IVC, tak radioterapie zvyšují hladinu nestabilní formy železa v okolí nádorových buněk. Jak bylo zmíněno dříve, je právě tento jev (přítomnost nestabilních kovů v okolí nádorových buněk) jedním z mechanismů vzniku peroxidu vodíku, který působí cytotoxicky na nádorové buňky.

Samostatný problém představuje podávání IVC kuřákům. Vzhledem k tomu, že kouření způsobuje významný oxidativní stres v celém organismu, je u kuřáků spotřeba vitamínu C tkáněmi podstatně vyšší než u nekuřáků. U kuřáků s onkologickým onemocněním by tedy bylo třeba podstatně zvýšit dávky IVC k dosažení srovnatelného efektu jako u nekuřáků. Proto je jednoznačně potřebné, aby tito pacienti přestali kouřit, což má svůj význam nejen jako odstranění zdroje kancerogenů, ale i pro umožnění účinné léčby askorbátem.

Důležitou otázkou je, jak dlouho podávat askorbát po ukončení terapie cytostatiky a po vymizení příznaků choroby v remisi. Dr. Drisko doporučuje pokračovat půl roku až rok. Frekvence podávání je zprvu jednou týdně, posléze ji lze snižovat na podávání jednou za dva týdny až jednou měsíčně. Poté se dr. Drisko věnovala dávkování glutathionu: doporučuje zahájit dávkou 400 mg v 50 ml fyziologického roztoku, poté podat 1000 mg v 60 ml, další dávka je 2000 mg v 70 ml, nejvyšší dávka je 4000 mg glutathionu v 80 ml fyziologického roztoku. Zdůraznila, že podávání této substance je bezpečné a že buňky detoxikuje, mj. od těžkých kovů, jako je rtuť. Dalším důležitým pozitivním efektem podávání glutathionu je snižování neurotoxicity chemoterapie.

Výsledky aplikování IVC a glutathionu ukázala dr. Drisko také na několika kazuistikách. Společným znakem případů 50letého muže



**Předsedající symposia prof. Pavel Klener a hlavní mluvčí dr. Jeanne Drisko.**

s karcinomem prostaty, 63letého muže-kuřáka s metastazujícím nemalobuněčným adenokarcinomem plic, 68letého muže s adenokarcinomem pankreatu metastazujícím do jater a 73leté ženy s metastazujícím karcinomem ovaria a ascitem bylo výrazné zmenšení tumorů. V tomto procesu podle dr. Drisko sehrává svoji roli nejen cytotoxický efekt askorbátu vůči nádorovým buňkám, způsobující jejich zánik a blokující jejich proliferaci, ale také další procesy, například podpora produkce kolagenu, který napomáhá ohraničení a zapouzdření nádorů, případně dochází i k jejich kalcifikaci. Důležité je, že askorbát podporuje protinádorové imunologické mechanismy. Zvyšuje např. MHC class I expresi na nádorových buňkách, tím i rozpoznatelnost těchto buněk T lymfocyty, a následně cytotoxické působení na tyto maligní buňky. Askorbát dále např. indukuje expresi tzv. Fas receptorů – receptorů faktoru nekrotizujícího tumory (TNF), tedy cytokinu, který přispívá k apoptóze nádorových buněk. Podle zkušeností dr. Drisko velmi dobře na infuze askorbátu a glutahionu reagují krevní nádory.

Jak důležitou roli sehrává u onkologických pacientů výživa, doložila dr. Drisko v závěru svého vystoupení kazuistikou ženy, u níž se tumor výrazně zhoršil poté, co rezignovala na zdravou výživu. Pro prevenci maligního bujení je důležité dodržovat zásady zdravé životosprávy. Protože pro nádorové buňky je charakteristický anaerobní metabolismus, jehož produktem je kyselina mléčná, která okyseluje organismus, je třeba omezit potraviny, které organismus dále okyselují, např. rafinovaný cukr a jeho deriváty, dále maso, kofein, samozřejmě je nutné pokud možno vynechat alkohol a kouření. V dietě by měly převažovat spíše zásadotvorné potraviny, především dostatek syrové zeleniny, celozrnné obiloviny. K zásadotvorným potravinám patří dále např. med, mandle. K detoxikaci organismu je potřebný dostatečný příjem vody. Důležité je dostatečné okysličování organismu – tělesný pohyb, aerobní cvičení.

## Soustředme se na podávání v rámci komplementární léčby

Na závěr symposia si vzal slovo jeho předsedající, prof. Klener. „Je mou dlouholetou zkušeností, že když jsou vyčerpány všechny možnosti onkologické léčby, pacienta ovládne panika a začne na všech stranách pátrat po něčem, co by ještě mohl zkusit. Přirozeně při tom narazí na různé léčitele, někdy doslova šarlatány schovávající se pod hlavičkou alternativní léčby, za jejichž nabídku je ochoten zaplatit horentní sumy. Vždy jsem proti tomu veřejně vystupoval a byl bych velice nerad, aby do této kategorie spadlo i podávání vysokých dávek vitamínu C. Proto jsem se zasadil o jeho uznání Vědeckou radou České lékařské komory,“ uvedl prof. Klener a dodal: „Představa, že by tato modalita neměla oficiální statut a provozovala by ji kdejaká pseudoordiance, je pro mne opravdu nepřijatelná.“

Poté zrekapituloval zásadní literární doklady působení vysokých dávek vitamínu C v léčbě onkologických pacientů. Podílil se na tom řada rolí, které hraje askorbát v organismu, především ochrana zdravých tkání včetně imunitních buněk aktivních v protinádorové obraně, dále jeho role v syntéze kolagenu potřebného pro pojivové tkáně a např. pro stavbu a funkci cév, což má vliv na funkci prakticky celého organismu a tím i na kvalitu života pacientů.

Pokud jde o průkaz přímého protinádorového účinku IVC, je to podle něj velice obtížný úkol, proto doporučil zůstat u komplementárního programu podávání infuzí vysokých dávek askorbátu a podtrhl kladný dopad nasazení IVC k základní terapii, v remisi anebo v terminálním stadiu onkologického onemocnění, kdy byly vyčerpány všechny další možnosti léčby.