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 zánětlivým procesem a hemodynamickou nestabilitou vedoucí k šoku, dysfunkci vícesystémových 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.

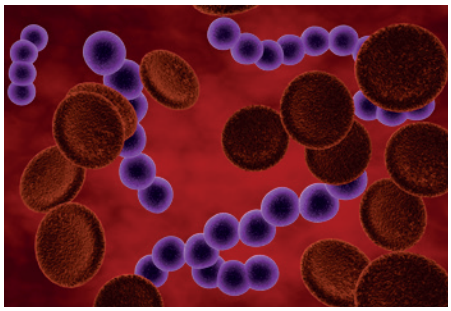
Role kortikoidů

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 zařazeno 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 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]

Kortikoidy zvyšují riziko těžkého a prolongovaného průběhu infekčních onemocnění.



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 průběhu, 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 vitaminu C a jeho deficit

V několika posledních letech se objevuje koncepce využití vysokodávkovaného vita-

minu 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 vitaminu 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 vitaminu C u sepse, je placebem 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 vitaminu C. Je to pravděpodobně dáno mimo jiné jeho zvýšenou spotřebou v organismu při zvládání tohoto stavu.

Vysokodávkovaný vitamin C u sepse

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

Aplikace infuzního vysokodávkovaného vitaminu 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 roku 2018 konstatuje, že přes různé stupně statistické významnosti mezi původními studiemi tato metaanalýza odhaluje pozitivní korelaci mezi začleněním vitaminu C do léčby sepse 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, vitamin C má potenciál zlepšit péči o pacienty a snížit úmrtnost díky své nízké ceně a široké dostupnosti.[7,8]

U pacientů se sepsí se vyskytuje vysoká prevalence deficitu vitaminu C.

Používání vysokých dávek tohoto vitaminu u pacientů se závažnými infekcemi je založeno na významném antioxidačním působení, zvýšení produkce zánětlivých cytokinů a schopnosti snižovat endoteliální permeabilitu. Navíc vitamin C významně podporuje různé funkce imunitního systému, jeho podávání v několika klinických studiích snižovalo mortalitu. Vitamin 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 vitamin C imunostimulačně a tím negativní vliv kortikoidů kompenzuje).

Vitamin C a kortikoidy: synergie, nebo alternativa?

Autoři studie VITAMINS publikované v roce 2020, která srovnávala u pacientů se septickým šokem podávání kombinace vitaminu 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 Critical Care Anitra C. Carr, autorka, která se dlouhodobě zabývá výzkumem aplikací vitaminu C.[10] Připomíná opakovaně potvrzené zjištění, že u pacientů se sepsí se vyskytuje vysoká prevalence deficitu vitaminu C a výsledky nedávno publikované studie v časopise JAMA naznačují, že podávání vysokých dávek vitaminu C u těchto pacientů zlepšuje vyhlídky na jejich přežití.[10] Carr považuje závěry autorů studie VITAMINS za neopodstatněné, protože podávání vitaminu 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 vitaminem C. Aby se ukázal efekt samotného vitaminu C, bylo by třeba jej srovnávat s efektem kortikoidů. Proto tato studie neposkytla žádnou validní informaci o tom, zda vitamin 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 obnovení hemodynamické stability), a vitamin C by mohl představovat díky svým účinkům a dobrému bezpečnostnímu profilu jejich alternativu.

Jak ukázal medicínský výzkum, vitamin 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 vitaminu C a kortikosteroidů. Živočichové, kteří nemají schopnost syntetizovat vitamin C, reagují na stres výrazným zvýšením produkce kortizolu ve srovnání s těmi, kteří tuto schopnost mají.[11] Podávání vyšších dávek vitaminu C vede u člověka k tomu, že v reakci na psychický nebo fyzický stres dochází k redukci uvolňování kortizolu.[12] Vysoké hladiny kortizolu jsou u pacientů se sepsí spojené se zhoršenou prognózou. Tento inverzní vztah mezi hladinou vitaminu C a kortizolu lze vysvětlit tím, že u těchto pacientů se špatnou prognózou se vyskytuje deficit vitaminu C. Jinými slovy, vysoká hladinu kortizolu a špatná prognóza může tedy souviset se sníženou hladinou vitaminu C. To by znamenalo, že primární je deficit vitaminu 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 vitamin 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 vitaminu C. Jinak řečeno, pokud by se těmto pacientům, u nichž nedochází k obnovení hemodynamické stability přes adekvátní ostatní léčbu (především tekutinovou terapii) suplementoval vitamin 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 vitaminu C a kortikosteroidů je tedy důležitým faktem, který může mít značný potenciální význam pro zvládání náročných stresových situací jako je sepse. Je třeba přihlížet i k nežádoucím účinkům kortikoidů, jejichž podávání vede k patologickému narušení osy HPA, zatímco vitamin C tyto nežádoucí účinky nemá. Prospěšnost podávání vitaminu C v náročných stresových situacích jako je septický stav, bylo ostatně v řadě klinických studiích 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 nutnost zvládnout závažný stres. ■

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. Vnitr Lek 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, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure andbiomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. JAMA 2019322(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.
13. Hooper MH, Carr A, Marik PE. The adrenal-vitamin C axis: from fish to guinea pigs and primates. Crit Care 2019;23:29.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

inzerce