

Využití intravenózního vitamínu C u onkologického pacienta

Historie využívání vysokodávkovaného vitamínu C v onkologii

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) je látka vitálně potřebná pro lidský organismus, hraje zásadní roli v řadě oblastí metabolismu, a protože si jej organismus nedokáže sám syntetizovat (neboť v enzymatické výbavě člověka chybí enzym L-gulonolaktón oxidáza), je třeba vitamin C dodávat. Působí v organismu jako kofaktor v celé řadě důležitých metabolických reakcí, například při syntéze kolagenu, žlučových kyselin, neurotransmiterů, účastní se detoxikačních reakcí v játrech. Další velmi významnou úlohou vitamínu C je antioxidační působení, jímž chrání tkáně před oxidačním stresem a vytváří podmínky pro fyziologickou funkci buněk a orgánů. Při oxidačním stresu působí askorbát jako účinný zametač (scavenger) reaktivních sloučenin kyslíku. Vzhledem k tomu, že oxidační stres hraje významnou roli v rozvoji zánětlivých procesů, působí askorbát i protizánětlivě. Oxidační stres (a s ním související zánětlivý proces) přispívá rovněž ke vzniku onkologických onemocnění.¹ Jak ukázalo několik studií, onkologičtí pacienti mají často sníženou koncentraci askorbátu,² navíc u nich tento deficit koreluje se zvýšenými hodnotami markerů zánětu a kratší dobou přežití. Z těchto zjištění vyplývá i úloha vitamínu C v protinádorové obraně a jeho potenciál jako komponenty protinádorové léčby.

Historie klinického využití vitamínu C v onkologii začíná v 70. letech 20. století, kdy publikovali Cameron a spol. několik dobře dokumentovaných kazuistik z oblasti aplikace vitamínu C u onkologicky nemocných.^{3,4} Následovala společná studie Camerona a nositele Nobelovy ceny Linuse Paulinga, kteří se o léčebné účinky vitamínu C dlouhodobě zajímali. Ve své studii podávali vitamin C ve vysokých dávkách onkologicky nemocným v terminálním stadiu.^{5,6} 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 C nedostávali. V roce 1973 byly americké vládě prezentovány výsledky 40 pacientů léčených výše popsaným protokolem s požadavkem na poskytnutí finanční-

ho grantu pro další výzkum v oblasti vitamínu C a onkologie. Přestože byly žádosti několikrát opakovány, finanční podpory se dané oblasti nedostalo.⁷ Výsledky studií Camerona a Paulinga nebyly potvrzeny v následujících dvou placebem kontrolovaných studiích, které byly provedeny na Mayo Clinic.^{8,9} Při srovnávacích analýzách uvedených studií se ukázalo, že rozdíly mezi výsledky Camerona a Paulinga a výsledky studií provedených na Mayo Clinic byly způsobeny rozdílnou formou podání vitamínu C. Zatímco Cameron a Pauling podávali vitamin C zejména intravenózně, autoři z Mayo Clinic pouze perorálně. Jak ukázaly pozdější farmakokinetické studie, sérové koncentrace askorbátu dosažitelné intravenózním podáním jsou mnohonásobně vyšší než koncentrace dosažitelné perorální aplikací.

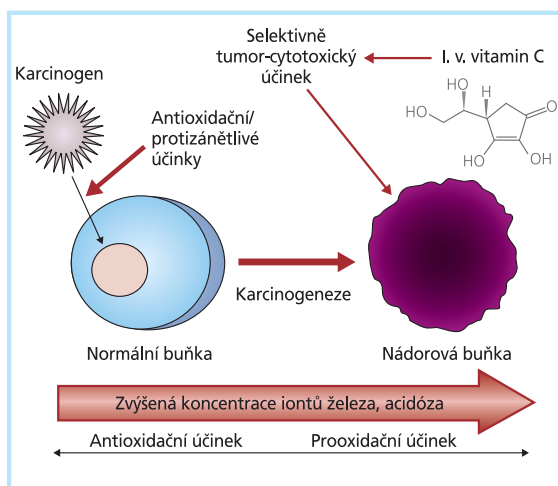
Vztah farmakokinetiky a účinků

Upřesnění rozdílů mezi farmakokinetikou perorálně a intravenózně podaného vitamínu C (IVC) společně s výsledky studií, ve kterých byl vitamin C aplikován parenterálně, představují základní faktory, jež dynamizovaly v posledních letech výzkum v oblasti protinádorových účinků vitamínu C. Porovnání biologické dostupnosti askorbátu po perorálním a intravenózním podání vitamínu C ukázalo, že při perorálním podání lze dosáhnout plazmatických koncentrací pouze v řádu mikromolů/l, zatímco při intravenózním podání dávek v řádu gramů je dosahováno plazmatických koncentrací v řádu milimolů/l.¹⁰ Toto zjištění bylo důležité: laboratorní výzkum *in vitro* i *in vivo* totiž ukázal, že k dosažení protinádorového účinku askorbátu je třeba vysokých, milimolárních plazmatických koncentrací, kterých lze ovšem dosáhnout pouze parenterální aplikací. Rozdíl mezi plazmatickými koncentracemi dosažitelnými perorálním a intravenózním podáním je dán omezenou schopností transportérů ve stěvě (SVCT1 a SVCT2) přenést perorálně podaný vitamin C do krve, zatímco při intravenózním podání se toto omezení obejde. Ve studiích výzkumu *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že sérové koncentrace askorbátu v řádu mili-

Možnost využití vitamínu C v onkologii se objevila přibližně před 30 lety a stala se předmětem odborných diskusí. Až nedávné objevy ve farmakokinetice a farmakodynamice této látky a laboratorní a klinický výzkum ukázaly, že vitamin C má duální vlastnosti (antioxidační a prooxidační) v závislosti na podané dávce a na podmínkách mikroprostředí, ve kterém působí. Na základě těchto nových poznatků se ukazuje, že k protinádorovému účinku je třeba vysokých plazmatických koncentrací askorbátu (milimoly na litr), jichž lze dosáhnout jen parenterálním podáním dávek v řádu gramů. V milimolárních plazmatických koncentracích je vitamin C selektivně cytotoxický pro mnoho nádorových buněčných linií. Požadovaná poinfuzní plazmatická koncentrace je stanovena na 18–22 mmol/l. Tomu odpovídající dávka intravenózně podaného vitamínu C byla v recentních studiích stanovena v rozmezí 0,75–1,75 g/kg tělesné hmotnosti. V klinických studiích I. fáze, které proběhly v posledních letech, se prokázala bezpečnost intravenózního podání gramových dávek vitamínu C a možnost jeho kombinace se standardní chemoterapií. Studie ukázaly, že intravenózní vitamin C patří do základní protinádorové léčby, neboť zlepšuje kvalitu života onkologických pacientů a snižuje intenzitu nežádoucích účinků chemoterapie/radioterapie.

Klíčová slova
vitamin C, kyselina askorbová, onkologie

molů působí selektivně cytotoxicky na některé buněčné linie maligních tumorů (zvířecích i lidských), například karcinomů plic, mammy či glioblastomu.¹¹ Na rozdíl od ochranného antioxidačního působení na zdravé buňky (včetně imunitních a nervových) působí askorbát v milimolární koncentraci na některé maligní buňky cytotoxicky a omezuje jejich proliferaci (**obrázek 1**).



Obrázek 1: Cílené prooxidační působení vitaminu C

Cytotoxický účinek je zprostředkován například vstupem askorbátu do reakcí, v nichž vzniká v okolí nádorových buněk peroxid vodíku (před jehož působením nejsou nádorové buňky kvůli enzymatickým defektům chráněny, na rozdíl od buněk fyziologických), dále ovlivněním transkripčních faktorů proteinu označovaného jako Sp (specifity protein) a tímto proteinem regulovaných genů, působících v progresi růstu tumorů. V poslední době se výzkum s vitaminem C zaměřuje také na jeho antiangiogenní působení. Při tomto angiogenezi inhibujícím účinku existuje inverzní korelace mezi podanou dávkou vitaminu C a migrací nádorových buněk. Jedním z prokázaných mechanismů účinků je suprese tvorby NO (oxid dusnatý), která přispívá k angiostatickému účinku¹² (obrázek 2), což je zásadní předpoklad pro snížení rizika vzniku metastáz.

Potřeba vitaminu C u onkologických pacientů

Potřeba vitaminu C je u onkologických pacientů zvýšena, jak uvádějí i doporučení Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN). Vyšší potřeba vitaminu C u těchto nemocných vyplývá z několika faktorů: z úlohy oxidačního stresu v rozvoji zánětu i v etiologii onkologických chorob¹ a dále z častého výskytu deficitu vitaminu C u onkologicky nemocných.² Tento deficit je individuální, je dán mj. vyšší spotřebou askorbátu v organismu při mobilizaci protinádorové imunity a protizánětlivém působení. Význam protizánětlivých účinků vysokých dávek vitaminu C byl sledován např. ve studiích v letech 2012–2013,^{13,14} které ukázaly, že u většiny zařazených pacientů s různými typy tumorů vedlo opakované intravenózní podávání dávek vitaminu C v řádu gramů k poklesu zánětlivých i nádorových parametrů, projevi-

la se korelace s poklesem hodnot nádorových markerů a parametrů zánětu.

Protizánětlivé působení je ovšem jen jedním z aspektů významu vitaminu C v onkologické léčbě, dalším je zmíněné cílené cytotoxické působení na nádorové buňky, jehož lze dosáhnout pouze parenterálně podávanými dávkami vitaminu C v řádu gramů. Vysoké dávky vitaminu C nejen vyrovnávají sníženou koncentraci askorbátu u onkologických pacientů, ale svým antioxidačním, protizánětlivým a selektivně prooxidačním protinádorovým účinkem mají potenciál být součástí základní protinádorové terapie. Řada lékařů ve světě IVC již takto využívá.¹⁵ Účinky vysokodávkovaného intravenózně podávaného vitaminu C u onkologicky nemocných jsou testovány v klinických studiích, které prokázaly prospěšný vliv IVC na kvalitu života a snížení nežádoucích účinků standardní protinádorové léčby, přičemž vysoké dávky vitaminu C tyto pacienti dobře snášejí, jak uvádí americký National Cancer Institute v přehledu, v němž shrnuje význam IVC v onkologické léčbě.¹⁶ Z uvedených důvodů je vysokodávkovaný vitamin C v parenterální aplikaci zaregistrován Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug Administration) jako léčivý přípravek vázaný na lékařský předpis v indikaci „neoplastic disease“.

Klinické studie

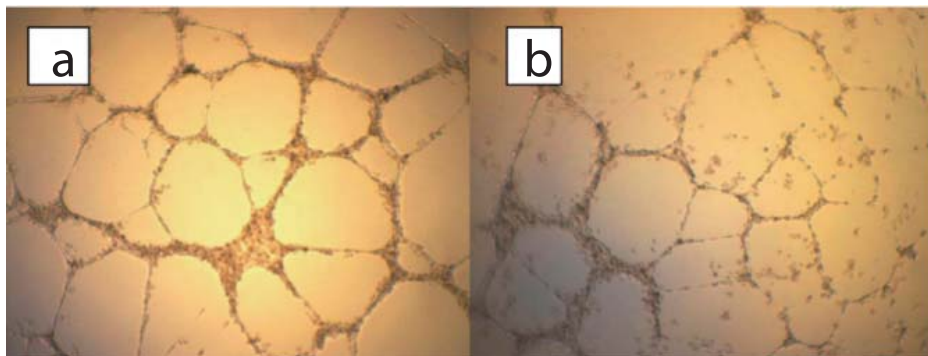
Na řadu laboratorních studií navazovala publikace mnoha kazuistik pacientů s různými typy tumorů v pokročilých stadiích, jimž byl podáván IVC v dávkách od 15 g do 60 g i v dávce 100 g 2x týdně po různě dlouhou dobu, v některých případech střídavě s chemoterapií, v některých samostatně.¹⁷ Obecně lze říci, že podávání IVC působilo zlepšení kvality života a bylo velmi dobře snášeno.

Na kazuistiky navazovaly studie I. fáze zaměřené na bezpečnost IVC, popřípadě na ovlivnění souběžné standardní protinádorové terapie. Do studií byli obvykle zařazováni pacienti s normální funkcí ledvin, bez anamnézy urolitiázy a bez deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. V pilotní studii provedené Riordanem a spol., jejíž výsledky byly publikovány v roce 2005, byla pozornost věnována bezpečnosti vysokodávkovaného vitaminu C u onkologických pacientů v terminálním stadiu.¹⁸ IVC byl podáván v dávkách 0,15–7,1 g/kg tělesné hmotnosti (t.hm.) po dobu až 8 týdnů. Infuze vedly ke zvýšení koncentrací askorbátu v séru v průměru na 1,1 mmol/l. Výsledky ukázaly, že IVC představuje pro tento typ pacientů bezpečnou léčbu.

Prospektivní studie z roku 2007¹⁹ byla zaměřena na ovlivnění kvality života u 39 pacientů s nádorovým onemocněním v terminální fázi po podávání IVC v dávce 10 g 2x denně ve třídních intervalech a perorálního



Prof. Joseph John Cullen, M.D., F.A.C.S.,
University of Iowa Hospitals and Clinics, USA;
doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.,
Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady;
MUDr. Martin Majirský,
Radioterapeutická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady;
MUDr. Pavel Kostiuik, CSc.,
EdukaFarm, Praha;
PharmDr. Lucie Kotlářová,
EdukaFarm, Praha;
PharmDr. Zdeněk Procházka,
EdukaFarm, Praha;
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,
Farmakologické ústavy 2. a 3. LF UK, Praha



Obrázek 2: Inhibující efekt vysokodávkovaného IVC na tvorbu kapilár pomocí endoteliálních progenitorových buněk

a) kontrolní skupina

b) skupina s vysokodávkovaným IVC

vitaminu C v dávce 4 g denně po dobu jednoho týdne. Na škále celkového zdraví/kvality života došlo k signifikantnímu zlepšení skóre zdraví, na funkční škále ke zlepšení skóre pro fyzické, emoční a kognitivní funkce. Na škále příznaků pacienti uváděli výrazně nižší skóre pro únavu, nevolnost/zvracení, bolest a ztrátu chuti k jídlu. Aplikace IVC zlepšila kvalitu života těchto pacientů.

V klinické studii I. fáze z roku 2008²⁰ se autoři zaměřili na dávkování a farmakokinetiku IVC u pacientů s různými onkologickými onemocněními (včetně hematologických malignit). Pacienti byli rozděleni do sekvenčních kohort, jimž byla infuzně podávána dávka 0,4–1,5 g vitamínu C/kg t.hm. 3x týdně. Výsledky ukázaly, že vysoké dávky IVC byly dobře snášeny. Autoři doporučují jako optimální dávku IVC 1,5 g/kg t.hm.; tato dávka vedla k plazmatické koncentraci askorbátu minimálně 10 mmol/l.

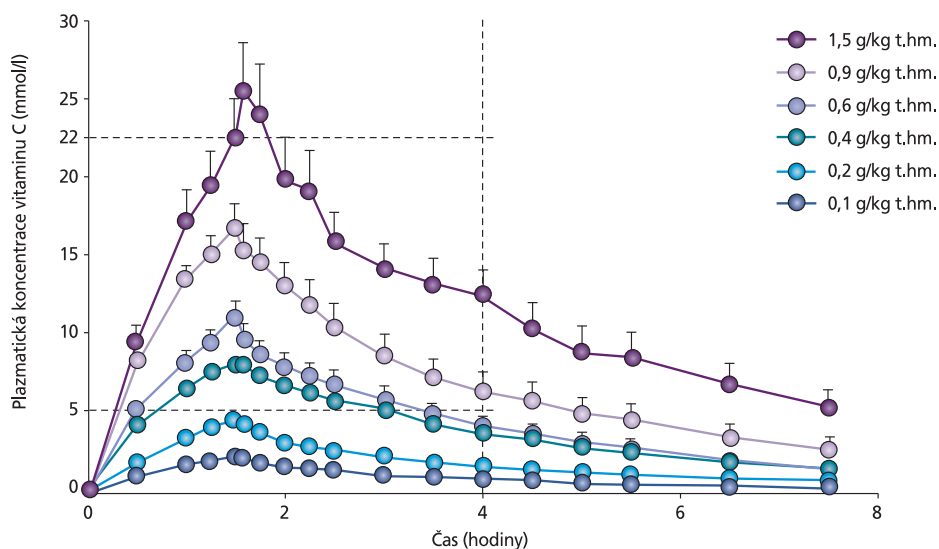
V retrospektivní multicentrické epidemiologické studii publikované v roce 2011,²¹ v které byl podáván IVC pacientkám s diagnózou karcinomu prsu v průběhu chemoterapie/radioterapie a v průběhu následné péče, byla hodnocena bezpečnost a účinnost IVC během prvního roku po operaci. Do studie bylo zařazeno 125 pacientek s karcinomem prsu, z nichž 53 bylo léčeno IVC (v dávce 7,5 g/den 1x týdně) v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou po dobu alespoň 4 týdnů, 72 pacientek dostávalo pouze standardní protinádorovou terapii (kontrolní skupina). Hlavním sledovaným ukazatelem byla účinnost s ohledem na obtíže vzniklé v souvislosti s onemocněním a léčbou během adjuvantní chemo/radioterapie a během následné péče. Výsledky ukázaly, že podávání IVC vedlo k signifikantnímu zmírnění obtíží souvisejících s onemocněním a chemo/radioterapií, především nevolnosti,

ztráty chuti k jídlu, vyčerpání, deprese, poruch spánku, závratě a hemoragické diatézy. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí vedlejší účinky IVC.

Další studie se zabývaly účinností a bezpečností kombinace IVC s některými onkologickými léčivými. Například studie I. fáze publikovaná v roce 2012²² se zabývala účinností a bezpečností IVC u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. Autoři si vzali za úkol zmapovat bezpečnost kombinace vitamínu C s gemcitabinem a erlotinibem. Do studie bylo zařazeno 14 pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Byl jim podáván IVC v osmitýdenním cyklu (tři infuze za týden, 3 typy dávek: 50 g, 75 g, 100 g) v kombinaci se standardní léčbou gemcitabinem a erlotinibem.

Všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly, podle názoru autorů souvisely s progresí onemocnění nebo léčbou gemcitabinem nebo erlotinibem, nikoliv s IVC.

V roce 2013 byla publikována další studie I. fáze, v níž byl IVC podáván v kombinaci s gemcitabinem (studie PACMAN I) pacientům s karcinomem pankreatu.²³ Nemocní dostávali IVC 2x týdně po dobu 4 týdnů v infuzi. Počáteční dávka byla 15 g a v každé další infuzi byla dávka zvyšována až do dosažení sérové koncentrace askorbátu 20 mmol/l. Cílem studie bylo sledování snášenlivosti vysokých dávek IVC. Pacienti absolvovali minimálně jednoměsíční cyklus léčby. Sedmdesát procent z nich si v průběhu léčby udrželo stabilní výkonnostní stav (PS – performance status) nebo se u nich PS zlepšil. Průměrné trvání léčby bylo 6 měsíců. Podané dávky IVC k dosažení cílové koncentrace se pohybovaly mezi 50 g a 125 g na jednu infuzi. U všech pacientů i při největším poklesu koncentrací mezi infuzemi byla plazmatická koncentrace askorbátu významně vyšší než výchozí koncentrace před zahájením léčby. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky IVC. Stanovení biomarkerů oxidačního stresu v krvi ukázalo, že jejich hodnoty po IVC klesají, což znamená, že podaný askorbát nezpůsobuje systémový oxidační stres. Z porovnání s jinou studií, v níž byla používána monoterapie gemcitabinem u stejného typu pacientů,¹⁶ přičemž doba do progresse onemocnění a celková doba přežití byly výrazně



Obrázek 3: Plazmatická koncentrace vitamínu C během a po podání infuze v dávkách 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,9 a 1,5 g/kg vitamínu C. Selektivně tumor-cytotoxický efekt vitamínu C je podmíněn dosažením plazmatické koncentrace vitamínu C 5 mmol/l po dobu 4 hodin (Hoffer et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Annals of Oncology* 2008;19:1969-1974). Uvedené koncentrace 5 mmol/l po dobu 4 hod lze docílit i.v. dávkou vitamínu C pohybující se na úrovni 1,0 g/kg tělesné hmotnosti, jež na svém vrcholu dosahuje plazmatické koncentrace 22 mmol/l.



kratší než v režimu s vitamínem C ve studii PACMAN, usuzují autoři, že přidání IVC ke gemcitabinu zlepšuje tyto parametry, aniž by zvyšovalo toxicitu léčby (na rozdíl např. od režimu FOLFIRINOX, který sice také uvedené parametry zlepšuje, ale ve srovnání s kombinací gemcitabin/IVC je výrazně toxicitější). Ke studii PACMAN, která se uskutečnila na Univerzitě Iowa v USA pod záštitou National Institute of Health a jeho National Cancer Institute (NIH-NCI), byla již publikována uvedená I. fáze a dokončena II. fáze, jejíž design nastínil v České republice v prosinci 2013 hlavní řešitel prof. Joseph John Cullen, MD.

Dávkovací režimy

Jak ukazují uvedené studie, u onkologicky nemocných je parenterální aplikace vitamínu C v testovaných dávkách bezpečná, v žádné ze studií neuvádějí autoři vznik oxalátové urolitiázy ani výskyt dalších závažnějších nežádoucích účinků jako následku podávání vitamínu C těmto pacientům. (Do studií byli obvykle zařazováni pacienti s normální funkcí ledvin, resp. normální sérovou hladinou kreatininu, bez anamnézy urolitiázy a bez deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.) Pokud jde o doporučené dávkování IVC, vyplývají ze studií dva obecné modely: první z nich je aplikován ve studii Vollbracht a spol.²¹ a lze jej označit jako imunomodulačně-protizánětlivou strategii, která zvyšuje ochranu zdravých tkání před nežádoucími účinky chemo/radioterapie: v této studii byla s tímto cílem po dobu jednoho měsíce úspěšně podávána jedenkrát týdně dávka IVC 7,5 g, což reprezentuje zhruba 0,1 g/kg tělesné hmotnosti. I takto poměrně nízká dávka vedla ke zlepšení kvality života onkologicky nemocných.

Za netoxicky chemoterapeutickou lze označit selektivně-cytotoxickou protinádorovou strategii IVC (využívající prooxidačního působení vitamínu C v milimolárních koncentracích na nádorové buňky), kterou reprezentuje dávkování založené na kalibraci dávky 0,75–1,5 g/kg t.hm., odpovídající dosažení postinfuzní plazmatické koncentrace vitamínu C v rozmezí 18–22 mmol/l.

Ve studii Hoffer a spol.²⁰ (obrázek 3) bylo těchto koncentrací dosaženo dávkami v režimu podávání vzestupně od 0,4 g/kg t.hm. až po 1,5 g/kg t.hm. 2–3x týdně. Dávku 1,5 g/kg t.hm. doporučuje autor vzhledem k protinádorovému potenciálu této koncentrace (u většiny pacientů vede k několikahodinovému zvýšení plazmatické koncentrace askorbátu na minimálně 5–10 mmol/l).

Do stejné kategorie patří dávkování ve studii Montiho a spol.²² (dávky 50–100 g 3x týdně) a ve studii PACMAN,²³ v níž byla dávka postupně zvyšována od iniciační dávky 15 g po 50–125 g (dle t.hm. pacienta). Do kategorie protinádorových dávek patří i dávkování používané na Riordan Clinic (Wichita, Kansas, USA). Tato klinika své zkušenosti nedávno shrnula do terapeutického protokolu IVC, jenž vychází z léčby 1 000 onkologických pacientů, u kterých již neexistovala další možná terapeutická intervence. Jednalo se zejména o nádory prsu (257), prostaty (202), plic (150), ledviny (50), slinivky (51), kůže (33), krve (28), močového měchýře (22) a kostí (22). Prokázány byly v dnešní době již známé mechanismy účinku IVC, tj. schopnost askorbátu evokovat apoptózu nádorových buněk, inhibovat angiogenezi a snižovat zánětlivé parametry. Podle terapeutického protokolu této kliniky se podávání IVC v onkologických indikacích zahajuje dávkou 15 g 2–3x týdně a dávka se postupně zvyšuje na 1,0 g/kg t.hm., což bylo u zmíněné skupiny 1000 onkologických pacientů nejčastěji do dávky 50 g, aplikované 2–3x týdně, kdy podáním 50 gramů askorbátu během jedné hodiny trvající infuze bylo dosahováno vrcholové koncentrace askorbátu 18 mmol/l.²⁴ (Podrobnější informace o dávkovacích režimech lze nalézt v publikaci Využití kyseliny askorbové v onkologii z roku 2013.²⁵)

Závěr

Nové poznatky v oblasti výzkumu intravenózního vitamínu C objasnily dvě jeho vlastnosti důležité pro klinickou praxi – chování vitamínu C v závislosti na dávce a v závislosti na prostředí, v němž se nachází.

Účinek vitamínu C závislý na dávce je dnes velmi dobře popsán, jelikož v dávce 0,1–0,6 g/kg t.hm. vykazují účinky antioxidantní (projevující se klinicky jako účinky imunomodulační a protizánětlivé) a v dávce 0,75–1,5 g/kg t.hm. (a zároveň pouze v okolí nádorové tkáně) vykazují signifikantní účinky prooxidační (projevující se klinicky jako účinky netoxicky chemoterapeutické bez projevu nežádoucích účinků, protože na zdravou tkáň působí IVC protektivně, tj. antioxidantně). Stanovená dávkovací rozmezí vycházejí z dosažení poinfuzních plazmatických koncentrací vitamínu C.

Účinek vitamínu C závislý na prostředí vychází z poznatku, že v okolí zdravých buněk se vitamin C chová jako antioxidant, zatímco v okolí některých nádorových buněk

se naopak chová prooxidačně (díky přítomnosti iontů mědi, železa a zvýšené aciditě – generované exkluzivně mikroprostředím v okolí nádorové buňky – interaguje buňkou produkovaná kyselina mléčná s kyslíkovými radikály a s vitamínem C za vzniku peroxidu vodíku, jenž vede nádorovou buňku k apoptóze).

Z této úvahy, vzniklé na základě dosud publikovaných studií a poznatků, je zřejmé, že IVC je možné v rámci protinádorové léčby aplikovat jako nutriční intervenci s využitím účinku antioxidačního (= imunomodulačního a protizánětlivého) a účinku prooxidačního (= selektivně cytotoxického pro nádorové buňky), a to samostatně i v kombinaci se základní chemoterapií. Dosavadní studie ukázaly, že působení IVC neinterferuje s účinkem chemoterapeutika v negativním slova smyslu. Naopak, IVC podporuje základní protinádorovou léčbu tím, že působí na některé linie nádorových buněk oxidačním stresem, ovšem současně chrání svým anti-oxidačním působením okolní zdravé buňky. Těmito svými duálními vlastnostmi závislými na prostředí a dávce se stává IVC součástí léčby a zároveň výživy, tj. nutričním farmakologickým přístupem u onkologických pacientů. To je i zdůvodněním, proč se ve výsledcích studií prokazuje podpora chemoterapeutického účinku a snížení toxicity základní protinádorové léčby. První obdobné příznivé výsledky s IVC v léčbě onkologických pacientů byly zaznamenány také na českých onkologických nemocničních odděleních a klinikách včetně FNKV v Praze, kde byl konkrétně u všech pacientů evidován přínos zařazení IVC v rozsahu od snížení únavy až po částečnou regresi nádoru při nízké toxicitě dlouhodobě podávané chemoterapie.

S ohledem na výše uvedené je otázkou, v jaké míře lze aplikovat příznivé výsledky vysokých dávek IVC do stávajících terapeutických postupů. V současné době registrujeme názor doporučující nasazení IVC onkologickým pacientům, zatímco paralelně existuje zdrženlivá úvaha preferující vyčkání na III. fázi klinického zkoušení, respektive podávání IVC pouze v rámci klinických studií.

Objev a vývoj nového léku je proces o mnoha krocích, které dělíme na 4 fáze. Od těchto kroků si slibujeme, že budou popsány vlastnosti léku, tj. farmakokinetika, farmakodynamika, bezpečnost a účinnost. Jak uvádějí odborníci na tuto oblast, v současné době je dělení klinického hodnocení do čtyř fází zastaralé a ne zcela vyhovuje, protože se jednotlivé fáze často prolínají.²⁷ Děje se tak především u tradičně používaných látek, jejichž výzkum probíhá několik desetiletí. A to je také případ vysokodávkovaného vitamínu C, kde výzkum dospěl do fáze, na jejímž základě nezávislý americký NIH (National Institute of Health) – NCI (National Cancer Institute) zaujal následující stanovisko:

- **Vitamin C je základní nutrient s antioxidačními vlastnostmi v normálních fyziologických koncentracích.**
- **Vysoké dávky vitamínu C jsou studovány v léčbě onkologických pacientů od sedmdesátých let minulého století.**
- **Studie prokázaly, že vysoká dávka vitamínu C má prooxidační vlastnosti a snižuje buněčnou proliferaci buněčných linií prostaty, slinivky, tlustého střeva, hepatocytů, mezoteliomu a neuroblastomu.**
- **Studie s vysokými dávkami vitamínu C u onkologických pacientů prokazují zlepšení kvality života a snížení nežádoucích účinků protinádorové léčby.**
- **Intravenózní vitamin C byl všeobecně dobře snášen v klinických studiích.**

Požadavek na realizaci studií III. fáze je sice oprávněný, ale tyto studie budou pro jednotlivé typy malignit probíhat další desetiletí. Proto s ohledem na prokázanou bezpečnost této léčby, opírající se o hodnocení fáze I klinických studií, a také vzhledem k neuspokojivým výsledkům stávající farmakoterapie (dle závěrů World Oncology Forum 2012 a metaanalýzy publikované v roce 2012)²⁶ je žádoucí aktuální nutričně farmakologická integrace léčebného protokolu IVC do terapie onkologických pacientů, a to dle závěrů NIH-NCI.

doses of ascorbic acid. *J Transl Med* 2008;6:50–60.

13 Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012;10:189.

14 Mikirova N, Casciari J, Riordan N, et al. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and diseases in cancer patients. *J Transl Med* 2013;11:191–200.

15 Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010;5:e11414.

16 National Cancer Institute. High-dose vitamin C (PDQ/Physician data query). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/highdosevitaminc/health-professional#top>. Accessed 14.6.2013.

17 Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J* 2004;23:115–8.

18 Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J* 2005;24:269–76.

19 Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007;22:7–11.

20 Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969–74.

21 Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25:983–90.

22 Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012;7:e29794.

23 Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:765–75.

24 The Riordan IVC protocol for adjunctive cancer care intravenous ascorbate as a chemotherapeutic and biological response modifying agent. <http://www.riordanclinic.org/research/research-studies/vitaminC/protocol/>. Accessed 21.8.2013.

25 Kostjuk P, Kotlářová L, Procházka Z, et al. Využití kyseliny askorbové v onkologii. Praha: Edukafarm, 2013.

26 Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012;30:3012–9.

27 Suchý D, Hora M, Fínek J. Vývoj a klinické hodnocení nových léčiv. *Ces Urol* 2009;13(2):141–8.

LITERATURA

Cieslak, Cullen. Pharmacological ascorbate: oxidative stress and the treatment of pancreatic cancer. *Free Radical: The role of Antioxidants and Prooxidants in Cancer Development*

1 Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239–67.

2 Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17–20.

3 Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974;9:285–315.

4 Cameron E, Campbell A, Jack T. The

orthomolecular treatment of cancer. III. Reticulum cell sarcoma: double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact* 1975;11:387–93.

5 Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:3685–9.

6 Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4538–42.

7 Cameron E, Pauling L. Experimental studies designed to evaluate the management of patients with incurable cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:6252.

8 Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979;301:687–90.

9 Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985;312:137–41.

10 Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533–7.

11 Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009;47:32–40.

12 Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH. Anti-angiogenic effect of high