

Vysokodávkovaný vitamin C

oxalátová urolitiáza a hyperoxalurie – přehled souvislostí

V souvislosti s intravenózními infuzemi vysokodávkovaného vitaminu C (IVC) se často vyskytuje otázka, zda tato aplikace vzhledem k faktu, že část kyseliny askorbové se v organismu přeměňuje na oxalát, který se vylučuje ledvinami, nezvyšuje riziko oxalátové urolitiázy. V tomto článku shrneme dostupná fakta, jež jsou k dané problematice v současnosti k dispozici.

Farmakokinetika IVC

V první řadě je třeba připomenout, že maximum vitaminu C se po intravenózním podání z plazmy přesunuje do buněk v závislosti na míře deplece askorbátu v těchto buňkách a jejich vybavenosti transportéry zajišťujícími přenos askorbátu do buňky.¹ Maximální koncentrace dosahuje askorbát v neuronech² a některých imunitních buňkách,³ v plazmě zůstává jen zbytková koncentrace askorbátu, který se vyloučí ledvinami většinou v nezměněné formě, jen necelých 0,5 % pak v podobě oxalátu (u osob s normální renální funkcí). Jen takto malá část askorbátu se přeměňuje na oxalát a podíl transformace askorbátu na oxalát dokonce s nárůstem dávky IVC klesá.⁴

Oxalátová urolitiáza a hyperoxalurie: nejčastější příčiny

Podívejme se na problematiku oxalátové urolitiázy blíže. Celoživotní výskyt urolitiázy (všech druhů) v populaci je 6–12 %. Z těchto pacientů je nejčastějším typem kamenů – kalciumoxalátovými kameny – postiženo 70–80 %. Jedním z etiologických faktorů vzniku kalciumoxalátové urolitiázy je hyperoxalurie. Hlavní příčiny hyperoxalurie se dělí do tří skupin:

- 1) zvýšená produkce oxalátu následkem vrozené metabolické vady vedoucí ke větší syntéze oxalátu,
- 2) zvýšený přísun oxalátu následkem diety bohaté na oxaláty nebo prekurzorů oxalátu,
- 3) zvýšená střevní absorpce oxalátu.⁵

Normální koncentrace oxalátu v séru se pohybuje mezi 1 až 5 mikromoly. V moči je (díky reabsorpci vody) koncentrace oxalátu až 100krát vyšší. Normální exkrece oxalátu se pohybuje do 40 mg/den. Pokud stoupá sérová koncentrace nad horní hranici normy, nebo při porušené funkci ledvin, stoupá riziko hyperoxalurie a při jejím dlouhodobém výskytu (měsíce až roky) i tvorby oxalátových kamenů. Pro tvorbu těchto kamenů je stejně jako hladina oxalátu v moči důležitá i močová hladina kalcia.

Kyselina askorbová není hlavním zdrojem oxalátu

Hlavním prekurzorem pro tvorbu oxalátu v organismu je glyoxalát – meziproduct metabolismu aminokyseliny glycinu v játrech. Při vrozené vadě (enzymatický deficit alanin-glyoxalát aminotransferázy a glyoxalát-hydroxypyruvát dehydrogenázy) se tvoří více oxalátu (hyperoxalurie 1 a 2. typu). Kromě glyoxalátu mohou ke zvýšené produkci oxalátu, a tím i hyperoxalurii, přispět i další prekurzory, např. kyselina askorbová, ale za fyziologického nitrobuňčného pH není kyselina askorbová považována za příliš významný zdroj oxalátu. Pro přeměnu kyseliny askorbové na oxalát je totiž potřebné prostředí se zásaditým pH.⁶

žována za příliš významný zdroj oxalátu. Pro přeměnu kyseliny askorbové na oxalát je totiž potřebné prostředí se zásaditým pH.⁶

Perorální aplikace megadávek vitaminu C je rizikovější než intravenózní

Významným zdrojem oxalátu v organismu je oxalát obsažený ve stravě. Vstřebává se v tenkém střevě, z menší části i v tlustém střevě. Ke vzniku oxalátu ve střevě může přispět i jeho intraluminální produkce z prekurzorů, např. kyseliny askorbové po perorálním podání velkých dávek vitaminu C. Protože existuje jen omezená kapacita transportérů pro vstřebávání askorbátu ze střeva, nevstřebaný askorbát zůstává ve střevě a v jeho zásaditém prostředí se může měnit na oxalát.⁷ Z tohoto hlediska je perorální podávání megadávek vitaminu C rizikovější než intravenózní aplikace, při níž je obcházeno zásadité prostředí střeva.

K odstraňování oxalátu ze střeva přispívá bakterie *Oxalobacter formigenes*, která za fyziologických okolností rozkládá střevní oxalát, a tak snižuje riziko jeho vstřebání do oběhu. U pacientů s anamnézou ledvinových kamenů („stone formers“) je riziko zvýšeného vstřebávání oxalátu mj. zvýšeno tím, že je mezi nimi vysoký podíl osob se sníženou kolonizací střeva bakterií *Oxalobacter formigenes*, a proto ve střevě zůstává větší množství nerozloženého oxalátu, který se může vstřebat. To je důvodem, proč perorální podání vysokých dávek vitaminu C je u těchto pacientů (stone formers) rizikové.⁸

Pokud jde o bezpečnost exogenně podané kyseliny askorbové u zdravých jedinců (tj. osob bez anamnézy urolitiázy a s normální funkcí ledvin), existují v literatuře určité rozpory. Podle Asplina⁷ může přinášet perorální aplikace větších dávek vitaminu C zvýšené riziko urolitiázy. Lze to vysvětlit uvedenými rozdíly mezi perorálním a intravenózním podáním; riziko zvýšeného vstřebávání oxalátu a z něj plynoucí hyperoxalurie hrozí pouze u perorální aplikace.

Většina oxalátu ve vzorcích moče byla laboratorním artefaktem

Přesto Sakhaee⁸ i další autoři jsou toho názoru, že suplementovaný askorbát nepřispívá významněji k tvorbě kalciumoxalátových kamenů.⁹ Potvrzuje to i další studie (Wandzillak 1994),¹⁰ v níž byly podávány (p.o.) dávky vitaminu C až do 10 g denně, přičemž nebyl zjištěn významný vliv na obsah oxalátu v moči. Tato práce však také ukázala významnou skutečnost, která vysvětluje výsledky některých dřívějších studií, v nichž byl zjištěn zvýšený obsah oxalátu v moči po exogenním podání vitaminu C zdravým osobám: tento oxalát se totiž vytváří až ve shromažďovaných vzorcích moči z askorbátu v nich obsaženého,

při skladování vzorků před analýzou (i díky zásaditému pH těchto vzorků). Zjistili, že pokud do vzorku moče přidají rovnou askorbát a skladují vzorek stejně jako výše uvedené vzorky od pacientů, je zjištěná hladina oxalátu srovnatelná jako při exogenním podání vitamínu C. To svědčí o tom, že v organismu (s výjimkou střeva po perorálním podání) se transformuje na oxalát jen minimální množství exogenně podaného askorbátu.

Při eliminaci laboratorního artefaktu je oxalurie po IVC nízká

Toto zjištění bylo potvrzeno významnou studií Robitaille et al. z roku 2009.⁴ V této studii byla podávána pacientům s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří měli normální funkci ledvin (resp. clearance kreatininu), kyselina askorbová intravenózní infuzí v dávkách od 0,2 do 1,5 g/kg tělesné hmotnosti a byla u nich stanovena oxalurie. Šlo o pacienty zařazené do klinické studie I. fáze zkoumající bezpečnost podávání IVC v onkologii.¹¹ Velká pozornost byla věnována péči o vzorky moči, aby bylo zabráněno transformaci v moči obsaženého askorbátu na oxalát. Protože k této transformaci dochází za zásaditého pH, bylo pH ve vzorcích sníženo oxyselením pod hodnotu 2. Výsledky ukázaly, že u osob s normální funkcí ledvin je jen velmi malý podíl (méně než 0,5%) intravenózně podaných vysokých dávek vitamínu C transformováno na oxalát. Absolutní hodnota oxalurie sice s podanou dávkou vitamínu C stoupala (maximální hodnota byla přibližně 80 mg/6 hod. po extrémně vysoké dávce 100 g vitamínu C i.v.), ale podíl askorbátu transformovaného na oxalát s růstem dávky vitamínu C klesal (0,4% při dávce 0,2 g/kg těl. hmotnosti, 0,17% při maximální dávce 1,5 g/kg těl. hmotnosti). Navíc nezanedbatelný podíl (přibližně čtvrtinu) vyloučeného oxalátu tvořil oxalát obsažený už v infuzátu (v kterém autoři stanovili také obsah oxalátu). Oxalurie klesala k výchozím hodnotám před infuzí během přibližně 14 hodin.

Diskuse k bezpečnosti IVC

Robitaille et al.⁴ hodnotí výsledky tak, že intravenózně podaný vysokodávkovaný vitamin C i ve vysokých dávkách u osob s normální funkcí ledvin (a bez urolitiázy v anamnéze) je relativně bezpečný, výrazně bezpečnější než podávání vysokých dávek perorálně. Při perorálním podání zůstává askorbát díky omezenému vstřebávání v alkalickém prostředí střeva, přeměňuje se v něm na oxalát, který se pak vstřebává, a zvyšuje se tak riziko hyperoxalurie.⁷ Podle Robitaille et al. intravenózní infuzní podávání vysokých dávek vitamínu C (frekvencí 3krát týdně po omezenou dobu) nezvyšuje riziko vzniku oxalátové urolitiázy. Tvorba oxalátových kamenů je podmíněna dlouhodobou (měsíce až roky trvající) hyperoxalurií v hodnotě až 400 mg/den.⁷ Robitaille et al. však doporučují, aby vysokodávkovaný intravenózní

vitamin C nebyl podáván osobám se zvýšeným rizikem urolitiázy (tj. s urolitiázou v anamnéze a/nebo poruchou ledvinné funkce).⁴

K uvedenému studii Robitaille et al.⁴ proběhla na stránkách časopisu *Metabolism Clinical and Experimental* (2009;58:888-9) diskuse, v níž na námitku (Holmes et al.)¹², že absolutní hodnota oxalurie po infuzi 100 g vitamínu C je relativně vysoká (80 mg/6 hod.), odpověděli autoři diskutovaného článku,¹³ že vzhledem k faktu, že podíl transformovaného askorbátu na oxalát klesá se stoupající dávkou intravenózně podaného vitamínu C a protože jde jen o přechodné, krátkodobé zvýšení, nepředstavuje podle nich intravenózně podávaný vitamin C ve vysokých dávkách větší riziko pro vznik oxalátových kamenů (s předpokladem, že jde o osoby s normální funkcí ledvin a bez anamnézy urolitiázy). Připomínají, že v řadě dřívějších prací, v nichž byl zjišťován vysoký výskyt hyperoxalurie po vysokých dávkách vitamínu C, šlo o laboratorní artefakty vzniklé následkem chybného skladování vzorků moče. Upozorňují na nutnost adekvátní péče o vzorky (co nejrychlejší oxyselení na pH pod 2 a skladování v chladu, aby bylo zabráněno transformaci askorbátu na oxalát ve vzorku, k níž dochází za pokojové teploty). Upozorňují dále na kvalitní analytickou metodu, kterou použili (plynová chromatografie/hmotová spektrofotometrie, GC/MS).¹³

Stanovisko amerického lékopisu

Americký lékopis (Drug Information USP) se k problematice vztahu vitamínu C a oxalátové urolitiázy vyjadřuje v krátkém souhrnu, v kterém odkazuje na některé z výše uvedených prací. Uvádí se v něm, že na tvorbě kalciumoxalátových kamenů se může podílet řada faktorů včetně hyperoxalurie a zvýšené acidity moči.⁴ Hyperoxalurie může být způsobena perorálním příjmem potravin s vysokým obsahem oxalátu a jejich prekurzorů. Pokud jde o vysokodávkovaný vitamin C, uvádí, že u osob s normální funkcí ledvin nezvyšuje riziko vzniku oxalátové urolitiázy.¹⁰

Studie I. fáze potvrdily bezpečnost IVC

U pacientů s normální funkcí ledvin a bez sklonu k tvorbě ledvinných kamenů by tedy nemělo podání IVC zvyšovat riziko oxalátové urolitiázy. Předpokladem je dodržení uvedených kontraindikací podávání IVC, tedy že má být (podle SPC přípravků k této léčbě určených) podáván výhradně pacientům bez urolitiázy v anamnéze a s normální funkcí ledvin; dodržení těchto kontraindikací bylo respektováno i v dosavadních klinických studiích, provedených především u onkologických pacientů. V těchto studiích I. fáze, zaměřených na bezpečnost,^{11, 14-18} bylo podávání intravenózních infuzí vysokodávkovaného vitamínu C (IVC) pacienty dobře snášeno, neprojevovalo se v nich zvýšené riziko vzniku urolitiázy.

Vypracovala odborná redakce EdukaFarm

LITERATURA

- Savini I, Rossi A, Piero C. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids* 2008;34:347-355.
- Smythien JR. The role of ascorbate in brain: therapeutic implications. *J Royal Soc Med* 1996;89:241.
- P Bergsten, G Amitai, J Kehl, et al. Millimolar concentrations of ascorbic acid in purified human mononuclear leukocytes. Depletion and reaccumulation. *J Biol Chem* 1990;265:2584-2587.
- Robitaille L, Mamer OA, Miller WH Jr, et al. Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism Clin Exp* 2009;58:263-269.
- Pak CY. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:624-37.
- Baker EM, Saari JC, Tolbert BM. Ascorbic acid metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1966;19:371-378.
- Asplin JR. Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:927-49.
- Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney International* 2009;75:585-595.
- Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, et al. Ascorbic acid in idiopathic recurrent calcium urolithiasis in humans: does it have an abettor role in oxalate and calcium oxalate crystallization? *Urol Res* 2000;28:167.
- Wandzillak TR, D'Andre SD, Davis PA, et al. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994;151:834-7.
- Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of intravenous ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969-74.
- Holmes RP, Knight J, Assimos DG, et al. Intravenous ascorbic acid infusions and oxalate production. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58:888.
- Robitaille L. Reply: Oxalic acid excretion after intravenous ascorbic acid administration. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58:888-9.
- 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.
- Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration of vitamin C improves quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicenter, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25:983-90.
- 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* 7(1): e29794, 2012.
- 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* 71(3): 765-75, 2013.
- Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6:222ra18.