

Vysokodávkovaný vitamin C – zapomenutý poklad ve farmakoterapii

Reportáž z tiskové konference, pořádané 4. prosince 2012 v Bratislavě

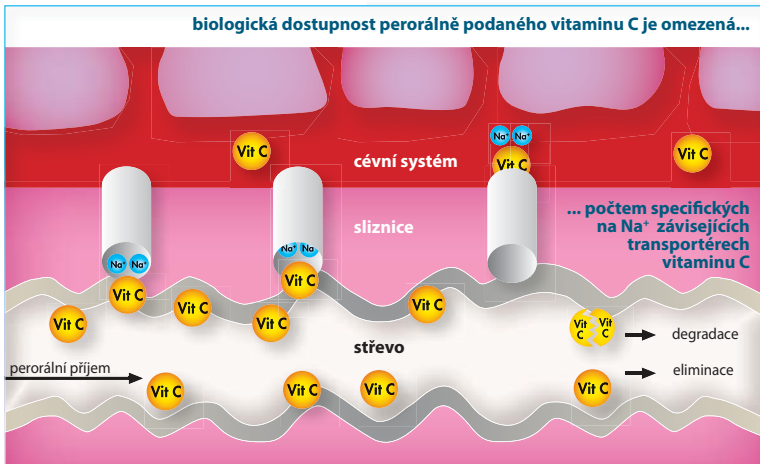
V posledních letech se stále častěji objevují v odborném tisku materiály a studie o roli oxidativního stresu v patogeneze řady onemocnění a roli antioxidantů v jejich prevenci. Mnozí se i práce o využití vysokých dávek vitaminu C, který je významným antioxidantem. Těto problematice byla věnována tisková konference s odborníky z oblasti farmacie, která proběhla 4. prosince 2012 v Bratislavě.

Historie vitaminu C, jeho úloha v organismu

Konferenci zahájil PharmDr. Zdeněk Procházka, generální ředitel společnosti Edukafarm, která se zabývá vzděláváním v oboru farmakoterapie. Poukázal na rostoucí význam antioxidantních látek v současné době, kdy vzrůstá počet osob, postižených působením faktorů, vyvolávajících oxidativní stres (například znečištění životního prostředí, psychického a fyzického stresu). Viz **obrázek 1**.

V této souvislosti se objevuje koncepce podávání vysokých dávek vitaminu C, a to v oblasti prevence i terapie.

O významu vitaminu C pro lidský organismus a o historii objevu této látky promluvil prof. PharmDr. Ján



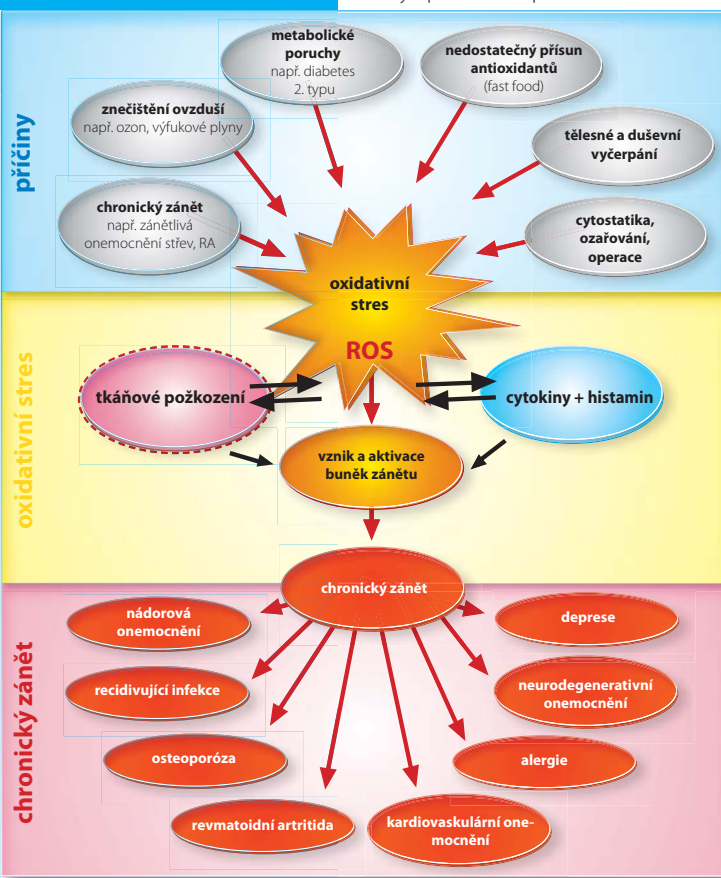
Obrázek 2: Biologická dostupnost perorálně podaného vitaminu C je omezená, p.o. vitamin C je aktivně a závisle na Na⁺ vstřebáván prostřednictvím speciálních transportérů. Resorpční kapacita klesá s rostoucí jednorázovou dávkou a dosažením saturace transportérů.

Kyselovič, CSc., děkan Farmaceutické fakulty University Komenského v Bratislavě. Poukázal na to, že vitamin C, chemicky kyselina L- askorbová, patří mezi klíčové molekuly, vitálně důležité pro lidský organismus. Existenci této látky a její význam pro terapii skorbutu lékaři předpokládali několik století. V roce 1617 britský lékař J. Woodall použil citrusy pro léčbu skorbutu. Chemická struktura vitaminu C je známa až od 30. let 20. století. Za identifikaci a syntézu této látky byla dvakrát udělena Nobelova cena v roce 1937 - za medicínu (A. Szent-Györgyi - terapie skorbutu vitaminem C), a za chemii (W. N. Haworth - syntéza vitaminu C). Během moderního molekulárně-medicínského výzkumu byla identifikována a studiem potvrzena celá řada důležitých účinků vitaminu C. Od důkazů jeho antioxidantního působení, vlivu na elasticitu kůže, hojení ran, integritu pojivové tkáně, vstřebávání železa, až po studie, prokazující jeho specifickou úlohu v boji proti infekci, nádorovým buňkám, kardiovaskulárním onemocněním, alergiím a dalším chorobám, ale např. i při hojení zlomenin. Vitamin C působí především jako elektronový donor, např. u klíčových enzymů syntézy kolagenu v kůži a chrupavce, cévách a ranách, dále u enzymů syntetizujících karnitin. Dále je důležitý pro syntézu dopaminu a dalších pep-

tidových hormonů, významný je jeho antiproliferativní účinek na růst některých typů maligních buněk. Během posledních let se podařilo exaktněji charakterizovat nejen preventivní účinek dostatečného přívodu vitaminu C, ale i terapeutický potenciál vysokých dávek (v řádu několika gramů denně) u mnohých patologických stavů.

Nové poznatky o úloze vitaminu C v prevenci a terapii

Novými poznatky o úloze vitaminu v prevenci a terapii se zabývala PharmDr. Lucie Kotlářová, vedoucí klinického výzkumu a farmakovigilance společnosti Edukafarm. Nové poznatky posledních let ukazují, že se významně liší farmakokinetika vitaminu C podle formy podání. Perorálně podaný vitamin C má díky limitní absorpční kapacitě ve střevě pouze omezený vstup do organismu (jednorázovým podáním 1 gramu vitaminu C se dosahuje hladiny 0,085 mmol, jednorázovým podáním 18 gramů se dosahuje hladiny 0,22 mmol). V případě intravenózně podaného vitaminu C je možné dosáhnout mnohem vyšších koncentrací v plasmě, což je zásadní předpoklad pro distribuci vitaminu C do daných orgánů a jeho následné působení (jednorázovým intravenózním



Obrázek 1: Oxidativní stres vyvolává chronické záněty. Exogenně a endogenně vyvolaný oxidativní stres je významnou hnací silou chronických zánětů, a tím i klíčovým faktorem v etiologii a patofyziologii řady onemocnění. (ROS = reactive oxygen species neboli reaktivní sloučeniny kyslíku).

podáním 7,5 gramů vitamínu C se dosahuje hladiny 2,38 mmol). Tento významný objev v oblasti farmakokinetiky vitamínu C propůjčuje této fyziologické a tělu vlastní látce nové terapeutické možnosti (**obrázek 2**).

Vitamin C představuje významný antioxidační léčebný nástroj. Bohužel, člověk evolučně ztratil možnost vlastní produkce vitamínu C společně s morčetem, opicí a netopýrem. Ostatní živočišné druhy si vitamin C syntetizují, míra produkce je v úzké korelaci s psychickým a fyzickým stresem, a je individuální pro každý živočišný druh. Obecně živočiškové produkují 100 mg/kg hmotnosti při zátěži, čímž dosahují vysokých hladin askorbátu během a po traumatu. Vznik volných radikálů reprezentuje základní příčinu oxidativního stresu a vzniku následného chronického zánětu v etiopatogeneze řady onemocnění. Řada chronických onemocnění je doprovázena zvýšeným množstvím volných radikálů a snížením schopnosti organismu pro regeneraci askorbátu, a proto je doprovázena subklinickým deficitem vitamínu C.¹⁻⁴ Dostatečný příjem vitamínu C má významnou profylaktickou roli. Studie EPIC, do které bylo zařazeno téměř 20 000 osob, ukázala, že zvýšení koncentrace vitamínu C v séru o 20 μmol snižuje mortalitu o 20 %.¹ Pokud jde o léčebné podávání vitamínu C u onemocnění doprovázených oxidativním stresem a sníženou hladinou askorbátu, je zapotřebí podávání podstatně vyšších dávek prostřednictvím intravenózního podání vitamínu C. Evolučně ztracená schopnost vlastní zvýšené produkce při zátěži je suplementována intravenózní formou vitamínu C v dávce 100 mg/kg hmotnosti, tedy 7,5 g vitamínu C. Tato dávka vitamínu C není doprovázena nežádoucími účinky u pacientů s normálními ledvinovými funkcemi. Tento typ léčby není určen pro pacienty se sníženou funkcí ledvin či pacienty s oxalátovou nefrolithiazou, stejně tak pro děti do 12 let, těhotné a kojící, u kterých není dostatek informací pro používání vysokých dávek vitamínu C.

Účinnost vysokodávkovaného vitamínu C – klinické studie

Výzkum ukázal, že u řady onemocnění (například alergií včetně atopické dermatitidy, dalších kožních chorob jako je psoriáza, dále například revmatoidní artritidy, aterosklerózy, únavového syndromu či depresivní poruchy) byla prokázána nízká hladina vitamínu C, která vede k chronickému oxidativnímu stresu. Např. existuje souvislost mezi nedostatečnou hladinou vitamínu C a hypertenzí⁹ nebo kataraktou.¹⁰ Prospěšná role vysokých dávek vitamínu C u různých onemocnění byla prokázána v řadě studií, např. u diabetiků snižují riziko vzniku diabetických komplikací.¹¹ Aplikace vysokodávkovaného vitamínu C u pa-

cientů s herpes zoster výrazně zmírňuje projevy postherpetické neuralgie (PHN).⁶ Další studie ukázala, že vysoké dávky vitamínu C v průběhu operací (myektomie) snižují ztráty krve.¹² Výzkum dále ukázal, že vysokodávkovaný vitamin C potlačuje množení buněk některých maligních tumorů, usmrcuje je a redukuje hmotu tumoru. Mechanismů tohoto účinku je pravděpodobně několik, za hlavní se považuje, tvorba peroxidu vodíku v okolí maligních buněk, a to vlivem specifického prostředí, které se v okolí nádorových buněk vyskytuje. Toto prostředí je charakterizováno vyšším výskytem iontů železa a kyselého pH způsobeného nádorem produkovaného laktátu, syntetizovaného nádorovou buňkou z glukózy. Kyselé prostředí, ionty železa a přítomnost askorbátu vedou k tvorbě peroxidu vodíku, který má na nádorovou buňku fatální vliv, dochází k apoptóze nádorové buňky zásahem do funkcí mitochondrií a vlivem na DNA. Peroxid vodíku je pro některé maligní buňky toxický, příčinou je defektní enzymatické vybavení těchto buněk, které nejsou schopny peroxid detoxikovat.⁷ Jedna ze studií ukázala, že podávání vysokodávkovaného vitamínu C vedlo v několika případech u pacientů s různě lokalizovanými maligními tumory ke zlepšení stavu a prodloužení doby přežití.¹³ V klinických studiích účinků vysokodávkované infuzní terapie vitamínem C jako součásti protinádorové terapie se prokázalo, že tato léčba zvyšuje kvalitu života nemocných. Například v jedné studii byl pacientkám s karcinomem mammy podáván souběžně se standardní onkologickou terapií po dobu 4 týdnů vitamin C (1krát týdně 7,5 g v infuzi). Kontrolní skupinu tvořily pacientky léčené pouze standardní protinádorovou terapií. Přidání vitamínu C vedlo k významnému zmírnění projevů onemocnění a vedlejších účinků terapie.⁸

PharmDr. Kotlářová též uvedla doporučené dávkování infuzně podávaného vitamínu C u některých typů onemocnění.

Informace o společnosti Pascoe

Za výrobce přípravků pro vysokodávkovanou parenterální aplikaci vitamínu C promluvila dr. Gabriele Weiss, ředitelka výzkumu a vývoje společnosti Pascoe (Německo). Tato společnost nashromáždila v rámci téměř 90 klinických studií údaje od více než 2 milionů pacientů. Přípravky vyráběné touto společností jsou registrovány ve 23 zemích světa. Přípravek pro vysokodávkovanou parenterální aplikaci vitamínu C, vyráběný společností Pascoe, je v Německu registrován od roku 1970. Ve výzkumu použití této parenterální aplikace se firma soustřeďuje především na oblast imunologie, alergologie, kardiologie a onkologie. Pokud jde o využívání infuzní aplikace vysokodávkovaného vitamínu C v Němec-

ku, nejčastěji je využívána k posilování imunity, zvláště v prevenci chřipky, dále následují oblasti alergologie, onkologie, revmatologie a kardiovaskulárních chorob. (**Obrázek 3**)



Obrázek 3: Pro intravenózní aplikaci vysokodávkované infuzní terapie vitamínem C je pro klinickou praxi k dispozici léčivý přípravek Vitamin C – Injektapas 7,5 g, který je vázán na lékařský předpis (bez omezení specializace) v rámci individuálního dovozu (dle paragrafu 8, odst. 3 Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb.).

Odborný syllabus ze slovenské tiskové konference obsahující příklady terapeutických protokolů (včetně dávkování) je dostupný na vyžádání na e-mailové adrese edukafarm@edukafarm.cz nebo na tel.: 224252435.

(Zpracoval MUDr. Pavel KostiuK, CSc., Edukafarm, Praha)

Literatura

1. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 2001;357:657-63.
2. Deicher R, Zitai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-8.
3. Mayland CR, Bennett M, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
4. Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:239-267.
5. Du WD, Yuan ZR, Sun J, et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:2565-9.
6. Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2012;18:CR215-224.
7. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentration selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604-9.
8. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration of vitamin C improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicenter, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25:983-90.
9. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, et al. Association between plasma vitamin C concentrations and blood pressure in the European prospective investigation into cancer-Norfolk population-based study. *Hypertension* 2011;58:372-9.
10. Ravindran RD, Vashist P, Gupta SK, et al. Inverse association of vitamin C concentrations in older people in India. *Ophthalmology* 2011;118:1958-1965.
11. Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, et al. Effect of vitamin C supplementation on postprandial oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Pak J Biol Sci* 2011;14:900-4.
12. Pourmatroud E, Hormozi L, Hemadi M, et al. Intravenous ascorbic acid (vitamin C) administration in myomectomy: a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:111-5.
13. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, et al. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937-42.