

Kritické zhodnocení intravenózně podávaného vitaminu C v praxi

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

VitC je důležitý jako redukční činidlo a podílí se na mnoha biologických procesech, včetně syntézy kolagenu a neurotransmitterů. Cílem této práce bylo kriticky zhodnotit dostupné informace o potenciálu intravenózně podávaného VitC (IVC) v onkologii a diskutovat případy, kdy by jeho použití mohlo být indikováno využitím literárního přehledu dostupných vědeckých publikací zaměřených na použití IVC v léčbě rakoviny. Zahrnuty byly práce z posledních 2 dekad, včetně studií fáze I–III, které hodnotily bezpečnost, snášenlivost a účinnost IVC. Vysokodávkový IVC má potenciál jako doplňková léčba v onkologii, zejména v kombinaci s chemoterapií a radioterapií. Další rozsáhlé studie jsou však zapotřebí k potvrzení těchto nálezů a k definování optimálního dávkování a aplikačních schémat ve specifických indikacích.

Klíčová slova: vitamin C, kyselina askorbová, vysoká dávka, onkologie, rakovina.

Critical evaluation of intravenous vitamin C in practice

Vitamin C is important as a reducing agent and is involved in many biological processes, including collagen and neurotransmitter synthesis. This study aimed to critically review the available information on the potential of intravenous vitamin C (IVC) in oncology and to discuss cases where its use might be indicated. A literature review of available scientific publications focusing on the use of IVC in the treatment of cancer was conducted. Papers from the last two decades were included, including phase I–III trials that evaluated the safety, tolerability, and efficacy of IVC. High-dose IVC has potential as an adjuvant therapy in oncology, particularly in combination with chemotherapy and radiotherapy. However, further large-scale trials are needed to confirm these findings and to define optimal dosages and schedules in specific indications.

Key words: vitamin C, ascorbic acid, high dose, oncology, cancer.

Úvod a vlastnosti vitaminu C

Nedostatek vitaminu C (kyseliny askorbové; VitC) je zodpovědný za kurděje, které jsou charakterizovány kožními příznaky (petechie, perifolikulární krvácení a modřiny), zánětem dásní, artralgiemi a zhoršeným hojením ran, které se mohou objevit během několika měsíců. Kurděje byly hlavní příčinou nemoci a úmrtí ve velké části Evropy během hladomoru, občanské války ve Spojených státech, průzkumu severního pólu a kalifornské žluté horečky. Kapitán James Cook byl jedním z prvních, kdo prokázal, že námořníci, kteří

strávili měsíce na moři, se mohou vyhnout kurdějším dodržováním stravy bohaté na zeleninu (1).

VitC je reverzibilní redukční činidlo (donor elektronů), které je důležité pro udržení aktivity několika enzymů obsahujících železo a měď (2). Zároveň se účastní důležitých biologických procesů, jako je transport mastných kyselin (3), syntéza kolagenu (4), syntéza neurotransmitterů (5), metabolismus prostaglandinů (6), a syntéza oxidu dusnatého (7).

U VitC bylo popsáno několik terapeutických a profylaktických možností. Práce z roku

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr.: *Med. Praxi.* 2024;21(5):306-313

<https://doi.org/10.36290/med.2024.033>

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 5. 9. 2024

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

marek.lapka@lf3.cuni.cz

2013 ukázala, že VitC má malou nebo žádnou roli v prevenci běžného nachlazení (8), nicméně následná metaanalýza z roku 2023 popsala snížení závažnosti symptomů běžného nachlazení o 15 % (95% CI 9–21 %) ve srovnání s placebem (9).

Podobně rozporuplné závěry jsou spojené s podáváním VitC v onkologii. Obecně lze postulovat, že velké randomizované studie z roku 2006 nezjistily žádné snížení výskytu rakoviny u pacientů suplementovaných VitC (10). Ve Physicians' Health Study II bylo více než 14 000 mužů ve věku ≥ 50 náhodně rozděleno do skupin, které preventivně dostávaly VitC 500 mg denně nebo placebo (11). I po 8 letech léčby nebyl mezi skupinami žádný rozdíl ve výskytu rakoviny prostaty a během dalších 3 let následného sledování nebyl mezi těmito dvěma skupinami žádný rozdíl v riziku všech rakovin a rakoviny prostaty (12). V analýze Women's Antioxidant Cardiovascular Study zahrnující téměř 8 000 žen neměl VitC v dávce 500 mg denně po dobu 9,4 let žádný vliv na výskyt rakoviny (13). Na druhou stranu se objevuje celá řada prací popisujících benefit IVC (14, 15, 16, 17), kterým se budeme v následujícím textu blíže věnovat. V podobném pozitivním duchu je nutno vyzdvihnout několik literárních review (18, 19, 20, 21, 22), a také například praktických doporučení pro onkology ze zahraničí (23).

Cílem tohoto článku je kriticky zhodnotit dosavadní informace o potenciálu této látky v onkologii a diskutovat případy, kdy by její použití mohlo být indikováno, a kdy ne.

Intravenózní vitamin C v onkologii

Koncept využití VitC jako potenciálního léčiva v léčbě rakoviny byl poprvé představen Linusem Paulingem a lékařem Ewanem Cameronem téměř před 50 lety (24). Oba publikovali řadu publikací, které naznačovaly významně prodlouženou míru přežití pacientů s terminálním nádorovým onemocněním léčených dávkami VitC 10 g/den intravenózní infuzí bez specifického popsání místa aplikace po dobu přibližně 10 dnů, a poté perorálně ve srovnání s odpovídajícími kontrolami, které byly bez VitC. Stejně dávky VitC podávané perorálně v randomizovaných dvojitě zaslepených placebem nepotvrdily

tuto příznivou odpověď u pokročilého lidského karcinomu (25).

Přesně v tomto bodě spočívá podstata celé řady sporů týkajících se implementace VitC v léčbě rakoviny. Je proto nutné rozlišovat mezi perorálně podávaným VitC, dosahujícím maximální plazmatické koncentrace nepřesahující 220 $\mu\text{mol/l}$ krve, a farmakologickým nebo vysokodávkovaným intravenózně podávaným VitC (IVC), vytvářejícím plazmatické koncentrace až do milimolárního (mM) rozmezí ($\geq 15 \text{ mmol/L}$), i když veškeré práce blíže nespecifikují místo aplikace (26), která je na základě preklinických studií potřebná k ničení rakovinných buněk. Ve světle toho se vysokodávkované IVC v posledních dvou desetiletích vynořilo jako látka s potenciálem v léčbě rakoviny, přičemž několik klinických studií fáze I a několik klinických studií fáze II zaznamenalo vysokou snášenlivost a bezpečnost se slibnými známkami účinnosti v léčbě různých typů rakoviny, buď jako monoterapie, nebo jako kombinovaná terapie (27, 28, 29). Kromě toho existují silné klinické důkazy o schopnosti IVC snižovat vedlejší účinky související s chemoterapií, jako je únava, a zlepšovat kvalitu života také v prostředí paliativní péče (30, 31, 32).

Intravenózní vitamin C v monoterapii

Klinické studie podávající vysoké dávky IVC u pacientů s různými typy pokročilých malignit uvádějí tuto terapii jako bezpečnou bez významné toxicity v dávkách do 3 g/kg s maximální koncentrací v krvi až 49 mM (26). Závažné nežádoucí účinky pravděpodobně související s léčbou IVC byly hlášeny pouze v 1–2 případech na studii, s nejvyšší frekvencí byla hlášena hypokalemie (26, 33), hypernatremie (26), hypertenze a anémie (34). Jedna práce popsala jeden případ ledvinových kamenů u pacienta s metastazujícím CRC s anamnézou ledvinových kamenů, což naznačuje, že IVC může být kontraindikováno u pacientů s renální dysfunkcí (33). Další autor popsal po jednom případě plicní embolie a pneumonii, přičemž u obou pacientů lze přičíst příhody jako komplikace onkologického onemocnění. Stejná práce jinak nezaznamenala žádnou toxicitu stupně 3 a vyšší (35).

V literatuře se setkáváme s řadou vedlejších účinků VitC. Velké dávky VitC (v gramových množstvích) per os byly spojeny s průjmem a nadýmáním. Epidemiologické údaje ukázaly korelaci mezi příjmem VitC a oxalátovými ledvinovými kameny u mužů (36, 37). Z toho důvodu není rutinní suplementace VitC u mužů a zejména u pacientů s predispozicí k tvorbě oxalátových kamenů doporučena a podávání VitC u pacientů s oxalátovými kameny v osobní anamnéze je kontraindikováno. Souhrn údajů o léčivém přípravku vzpomíná ještě na další kontraindikace, z nichž stojí za zmínku onemocnění spojená s patologií metabolismu železa a jeho ukládáním v organismu jako je talasemie, hemochromatóza nebo sideroblastická anémie. Jak již bylo naznačeno, řada zajímavých kazuistik uvádí překvapivě dlouhou dobu přežití a v některých případech dokonce úplnou regresi nádoru pokročilého nebo metastatického onemocnění (38, 39, 40, 41, 42), přičemž není k dispozici molekulární profil těchto výjimečných respondérů citlivých na IVC.

Obecně platí pravidlo, že monoterapie vysokými dávkami IVC není klinicky hodnocena u pacientů bez předchozí systémové léčby, případně u terminálně nemocných pacientů. Zároveň není možné hodnotit monoterapii IVC u pacientů s méně intenzivní terapií, jelikož by došlo k odepření standardní péče. Tato fakta mohou vysvětlit absenci dostatečného množství relevantních dat z literatury a s aplikacemi vysokých dávek IVC se setkáváme spíše v kombinovaných strategiích. Z výše popsaných monoterapeutických studií však lze získat důležité ponaučení týkající se frekvence podávání, přičemž ty studie, které podávaly IVC alespoň 3× týdně, zaručovaly pokračování studií. Doporučené dávky se obecně pohybovaly od 1,5 do 1,9–2,2 g/kg (26, 35), přičemž vysoké dávky se pohybovaly $\geq 1,0 \text{ g/kg}$ (nebo $\geq 75 \text{ g}$ celkové dávky), a střední dávky $\geq 10 \text{ g}$ celkové dávky. Nižší dávky nebyly hodnoceny a nejsou zahrnuty v tomto textu. Významné výsledky a závěry jsou součástí tabulky 1 níže.

Monoterapie VitC v paliativní péči a kvalita života

V paliativní péči se v současnosti prosazuje vysokodávkovaný IVC díky bezpečnému a tolerovatelnému profilu, zmírnění bolesti u pa-

Tab. 1. Klinické studie hodnotící střední až vysoké dávky IVC u onkologických onemocnění

Onemocnění (typ rakoviny)	Alokace/fáze	Intervence	Dávka IVC*	Schéma dávkování a aplikace VitC	Počet pacientů	Kontrolní skupina	Výsledky	Závěry/komentář	Reference	
Monoterapie										
Pokročilá onemocnění	Jedna skupina, fáze I	Monoterapie IVC	vysoká	0,8–3,0 g/kg. 4× týdně, 4 týdny, míra 1 g/min	17	Ne	Dobře tolerované PK data Bez objektivního efektu vůči onemocnění	Doporučená dávka 1,9–2,2 g/kg podle Cmax	(ClinicalTrials.Gov, NCT00441207; Stephenson et al., 2013)	
	0,4–1,5 g/kg, 3×/týden, 4 týdny; per os 500 mg 2× denně po infuzích			24	Ne	Dobře tolerované. PK data 2 pacienti s neočekávanou remisí	Doporučená dávka 1,5 g/kg, IVC by mělo být podáváno v kombinaci	(Hoffer et al., 2008)		
	Jedna skupina, fáze nedefinována		střední	0,15–0,71 g/kg/d, kontin. infuze po dobu 8 týdnů	24	Ne	1 pacient se stabilním onemocněním, zbytek progresse Mírné NÚ PK data	Doporučeny vyšší dávky	(Riordan et al., 2005)	
Prostata	Fáze II			5 g týden 1, 30 g týden 2 a 60 g týden 3–12, 500 mg p. o. po první infuzi po dobu 26 týdnů	23	Ne	Nedosažen primární bod (50% redukce PSA), bez znaků remise PK data	Dávkování nedoporučeno v dané indikaci	(Nielsen et al., 2015, 2017)	
Rakovina tlustého střeva	2 skupiny, fáze II, open label		vysoká	1 g/kg/d 4 dny před operací	15	Ano (pouze operace, N = 6)	Dobře tolerované. PK data Mírný pozitivní efekt (biomarkery)	Podpora dalších studií	(Dachs et al., 2021)	
Kombinační IVC – chemoterapie a radioterapie (RT)										
Pokročilá onemocnění	Jedna skupina, fáze I/II	IVC + standardní péče	vysoká	1,5 g/kg. 2 nebo 3× týdně	14	Ne	Kombinace se standardní péčí dobře tolerované. Individuální příznivé odpovědi u pacientů s rakovinou žlučových cest, děložního čípku a hlavy a krku, pacienti s kolorektálním karcinomem bez přínosu	Bez jasného závěru	(Hoffer et al., 2015)	
							15 g 3× týdně po 2 týdny, potom 25 g až do 50 g	12	Ne	PK data Slibné molekulární výsledky (biomarkery)
Rakovina prsu	Jedna skupina, fáze II, single-blind			25 g 1× týdně, 4 týdny spolu s konvenční léčbou vč RT	343	Ano (placebo, N = 171)	Bezpečné a dobře tolerované Určitý efekt včetně zmírnění toxicity chemoterapie	Zapotřebí větších studií	(Mansoor et al., 2021)	
Glioblastom	Jedna skupina, fáze I	IVC + standardní péče vč radiace		15–125 g během radiace, 3× týdně po dobu 7 týdnů	13	Ano (retrospektivní)	Bezpečné a dobře tolerované PK data Příznivá účinností data v kohortě 87.5 g proti kontrole	Zapotřebí větších studií	(Allen et al., 2019; Schoenfeld et al., 2017)	
NSCLC	Jedna skupina, fáze II	IVC + standardní péče		75 g, 2× týdně	14	Ne	Zlepšení, objektivní odpověď.	Zapotřebí větších studií	(Schoenfeld et al., 2017)	
	Jedna skupina, fáze II			75 g 2× týdně každý 3. týden, 4 cykly	38	Ne (porovnáno s historickou histologií)	Zlepšení, objektivní odpověď 1 případ neutropenie (stupeň 5) a 1 případ cytopenie (stupeň 4)	Zapotřebí větších studií	(Furqan et al., 2022)	
Rakovina vaječníku	Fáze I/IIa, randomizace			Eskalace do 75 nebo 100 g, 2× týdně, 12 měsíců v kombinaci se standardem péče prvních 6 měsíců	25	Ano	Zlepšení objektivní odpovědi a snížení toxicity chemoterapie u kombinované terapie. Trend ve zlepšení celkového přežití.	Bez statistické síly.	(Ma et al., 2014)	
Rakovina tlustého střeva	2 ramena, fáze III			1,5 g/kg ve dnech 1–3 terapeutického cyklu	442	Ano (bez placeba, N = 221)	Dobře tolerované Bez rozdílu u všech pacientů Objektivní zlepšení u pacientů s RAS mutacemi	Větší studie	(F. Wang et al., 2022)	
Rakovina slinivky	Jedna skupina, fáze I/IIa			25–100 g ve fázi 1, 75–100 g fáze 2, 3× týdně, 4 týdny	14	Ne	Dobře tolerované, bez PK vlivu na cytostatika	Bez statistické síly.	(Polireddy et al., 2017)	
	Jedna skupina, fáze I	IVC + standardní péče vč radiace		50–100 g/d během radiace, 6 týdnů	16		Dobře tolerované, pozorovatelný benefit, doporučená dávka 75 g	Podpora fáze II	(Alexander et al., 2018)	
	Fáze II, randomizace	IVC + standardní péče		75–100 g 1–2×/týdně do progresse	26		Dobře tolerované, snížená toxicita cytostatik	Pouze abstrakt	(Bruckner et al., 2017)	
	Jedna skupina, fáze I			50–152 g, 2× týdně do dosažení ≥ 350 mg/dL	9		Dobře tolerované, pozorovatelný benefit, PK data	Podpora fáze II	(Welsh et al., 2013)	
Kombinační IVC – cílená terapie										
Rakovina tlustého střeva, žaludku	Jedna skupina, fáze I	IVC + standardní péče	vysoká	0,2–1,5 g/kg/d, dny 1–3 v 14denních cyklech do endpointu	36 (30 tlusté střevo, 6 žaludek)	Ne	Dobře tolerované, benefit neprokázán	Podpora fáze III, doporučena dávka 1.5 g/kg/d	(F. Wang et al., 2019)	
Rakovina slinivky				50–100 g, 3× týdně, 8 týdnů	9		Efekt pozorován u 8/9 pacientů PK data	Podpora fáze II, doporučena dávka 100 g	(Monti et al., 2012)	
Difúzní velkobuněčný B-lymfom				75 nebo 100 g 5× během 3 týdnů	3		Dobře tolerované PK data	Podpora fáze II	(Kawada et al., 2014)	
NSLCL	Fáze I/II, randomizace				1, 1,2 nebo 1,5 g/kg, 3× týdně, 8 týdnů; pak 1 g/kg, 3× týdně, 25 aplikací	97		Dobře tolerované Efekt pozorovatelný Zlepšená kvalita života	Podpora léčby	(Ou et al., 2020)

*Vysoká (jednotlivá) dávka ≥ 1 g/kg, nízká (denní) dávka ≤ 10 g

cientů s rakovinou (43), a pozitivnímu dopadu na pohodu pacientů (14, 17, 28, 30, 31, 32, 44, 45, 46). Jedna retrospektivní, multicentrická, epidemiologická kohortová studie prokázala zlepšení chuti k jídlu, únavu, depresi a poruchy spánku u pacientů s rakovinou prsu a pacientů v terminálním stadiu rakoviny po dávkách 7,5 g IVC při standardní léčbě (31). Další monocentrická, jednoduše zaslepená intervenční studie s paralelními skupinami u pacientek s rakovinou prsu prokázala významné snížení příznaků, jako je nauzea, únava, bolestivost nádoru a ztráta chuti k jídlu podáním 25 g IVC na týden navíc k jejich současné standardní léčbě bez nahlášených vedlejších účinků (47).

Intravenózní vitamin C v kombinační léčbě

Povzbuzeno předchozími výsledky několik klinických studií fáze I a některých klinických studií fáze II analyzovalo použití farmakologicky dávkovaného VitC v kombinované terapii se standardem léčby v léčbě rakoviny. Několik studií s IVC se střední až vysokou dávkou je prezentováno v tabulce 1. Obecně se kombinační studie zaměřily na omezený počet typů rakoviny, vysokých dávek IVC u rakoviny slinivky břišní, a nižších dávek, zejména u nesolidních tumorů.

Většina publikovaných studií byla provedena pouze s omezeným počtem pacientů a do dnešního dne nebyly dokončeny žádné rozsáhlé dvojité zaslepené randomizované studie, které by byly nezbytné pro stanovení klinické účinnosti IVC. Nicméně v současné době probíhá celá řada klinických studií, včetně jedné studie fáze III k prozkoumání účinků přidání IVC v různých režimech léčby rakoviny (48). Většina klinických studií eskalovala dávku VitC k dosažení koncentrace ≥ 20 mM, čehož se obecně dosáhlo při podávání 75–100 g infuzí IVC alespoň 3× týdně (28, 29).

Klinické studie kombinující chemoterapii a radiaci terapie

Nejvíce studovanou kombinovanou léčbou s použitím vysokodávkované IVC je kombinace s chemo- a/nebo radioterapií (RT). Bylo identifikováno celá řada studií, z nichž polovina byla provedena u pacientů s rakovinou

slinivky břišní. Všechny studie uvedly příznivý profil bezpečnosti, přičemž 2 randomizované studie specificky pozorovaly podstatně sníženou toxicitu ve srovnání s kontrolními rameny bez IVC (14, 49). Obě studie podávaly 75–100 g IVC, 2× týdně po dobu 12 měsíců (z toho prvních 6 měsíců ve spojení s chemoterapií) (14) a 1–2× týdně (s GFLIP každé 2 týdny až do progresu) (49). Ve srovnání s terapií RT + temozolomidem (TMZ) v jednoskupinové studii u glioblastomu, poskytlo přidání IVC protektivní účinek vůči nežádoucím účinkům (NÚ) cytostatik (50) a další práce nezjistila žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku gemcitabinu (28).

V randomizované studii u karcinomu ovaria byl medián doby progresu onemocnění o 8,75 měsíce delší při přidání IVC ke standardní chemoterapii (karboplatina a paklitaxel) než při samotné chemoterapii (14). Jednoskupinové studie prokázaly příznivé OS a PFS ve srovnání s historickými kontrolami (17, 29, 50, 51).

Klinické studie využívající VitC v kombinaci s cíleným terapií

Ve 3 nerandomizovaných klinických studiích byla kromě chemoterapie a vysokodávkového IVC podávána cílená terapie (15, 52, 53). Určitá účinnost byla pozorována u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu stadia IV, kteří dostávali gemcitabin a erlotinib společně s IVC, přičemž 8/9 pacientů vykazovalo zmenšení nádoru již po 8 týdnech léčby (15). Podobná studie, kde byla IVC kombinována pouze s gemcitabinem, zaznamenala podobný benefit, přičemž 6/9 pacientů si udrželo nebo zlepšilo svůj stav (17). Medián celkového přežití v obou studiích byl 182 dní, respektive 13 měsíců.

Kombinovaná IVC v dávce 1,5 g/kg 1× denně po 3 po sobě jdoucí dny s mFOLFOX6 nebo FOLFIRI s nebo bez bevacizumabu ve 14denním cyklu u pacientů s pokročilým kolorektálním a žaludečním karcinomem (léčba pokračovala 12 cyklů, progresu onemocnění, nezvladatelné toxické účinky nebo odvolání souhlasu) vykazovala příznivý bezpečnostní profil a potenciální klinickou účinnost. Konkrétně 14/24 hodnocených pacientů vykazovalo PR (objektivní míra odpovědi, ORR, 58,3 %) a 9/24 SD (ORR 37,5 %) (53).

Celkem 10 závažných NÚ bylo hlášeno u 14 pacientů s rakovinou pankreatu, z nichž všechny jsou často pozorovány při progresu onemocnění rakoviny pankreatu a/nebo léčbě gemcitabinem a erlotinibem, a proto není pravděpodobné, že by byly spojeny se současnou aplikací IVC (15). Mezi 36 pacienty bylo registrováno 8 závažných NÚ, z nichž nejčastější byla neutropenie (5 případů), kterou lze opět s největší pravděpodobností připsat schématu chemoterapie (53). Podobně žádný z NÚ (neutropenie, anémie a trombocytopenie) přímo nesouvisel s léčbou IVC (52).

Závěr

Z praktického hlediska zkušenosti z klinických studií a kazuistiky ukázaly, že ačkoli je vysokodávkový IVC dobře tolerován, je nutno počítat s určitou obezřetností u některých stavů. Některé (ne však všechny) studie zjistily přínos u kvality života, zvládání symptomů a toxicity související s cytostatickou léčbou. Existuje slibný předběžný výzkum IVC podávaného navíc ke standardní léčbě a/nebo výsledků přežití u pokročilého karcinomu slinivky břišní, nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a kolorektálního karcinomu s mutantním RAS. Doplnkové použití IVC u rakoviny obecně vyžaduje důslednější výzkum z větších, randomizovaných a placebem kontrolovaných studií, aby se potvrdila tato zjištění a studoval její benefit u jiných onkologických onemocnění.

Pokud jde o optimální režim podávání IVC, důkazy uvedené v tomto přehledu naznačují, že

- protirakovinných účinků lze dosáhnout pouze tehdy, když je VitC podáván intravenózně;
- dávka IVC musí být dostatečně vysoká k dosažení mM koncentrací VitC v plazmě, tedy na úrovni jednotek gramů několikrát týdně (26, 35); doporučené účinné jednotlivé dávky se pohybují od 1,5 g/kg do 1,9–2,2 g/kg ve studiích s monoterapií IVC, zatímco kombinované terapie s IVC indikovaly denní dávku 75 g (51, 52) až 87,5 g (29) jakožto dostatečnou;
- dávkování IVC by mělo obecně probíhat alespoň 2× týdně; téměř všechny klinické studie, které prezentují návrhy na účinnost a další příznivé klinické výsledky, podávaly IVC v jakémkoliv režimu 2–3× týdně po dobu alespoň 8 týdnů (14, 15, 16, 17).

INZERCE

Závěrem lze říci, že se postupně shromažďuje velké množství důkazů o VitC, a sice, pokud je podáván intravenózně a ve vysokých dávkách, má silné cytotoxické vlastnosti selektivní vůči rakovině. Je však na druhou stranu nutno vzpomenout, že dosavadní kvalita a množství informací jsou relativně nízké a potřebují znač-

né rozšíření, proto je určitá míra obezřetnosti a skepticismu na místě. Celkový pohled na dané přípravky navíc zkazuje fakt, že IVC nejsou v České republice hrazené ze zdravotního pojištění a aktuálně jsou nejčastěji podávány na soukromých klinikách za cenu řádově v jednotkách tisíc Kč.

Vzhledem k tomu, že zavedení vysokodávkového IVC by mohlo být průlomem v léčbě onkologických pacientů se špatnou prognózou a málo dostupnými možnostmi léčby, je žádoucí apelovat na lékaře používající tyto přípravky k vyčerpávajícímu sdílení jejich zkušeností a zpětné vazby od pacientů.

LITERATURA

- Carpenter KJ. The history of scurvy and vitamin C (Transferred to digital printing). Cambridge Univ. Pr; 2003.
- Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral, Dis.* 2016 Sep;22(6):463-93. doi: 10.1111/odi.12446. Epub 2016 Apr 14. PMID: 26808119; PMCID: PMC4959991.
- Rebouche CJ. Renal handling of carnitine in experimental vitamin C deficiency. *Metabolism.* 1995 Dec;44(12):1639-43. doi: 10.1016/0026-0495(95)90087-x. PMID: 8786736.
- Ronchetti IP, Quaglini D Jr, Bergamini G. Ascorbic acid and connective tissue. *Subcell Biochem.* 1996;25:249-64. doi: 10.1007/978-1-4613-0325-1_13. PMID: 8821978.
- Katsuki H. Vitamin C and nervous tissue. In vivo and in vitro aspects. *Subcell Biochem.* 1996;25:293-311. doi: 10.1007/978-1-4613-0325-1_15. PMID: 8821980.
- Horrobin DF. Ascorbic acid and prostaglandin synthesis. *Subcell Biochem.* 1996;25:109-15. doi: 10.1007/978-1-4613-0325-1_6. PMID: 8821971.
- Heller R, Münscher-Paulig F, Gräbner R, et al. L-Ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. *J Biol Chem.* 1999 Mar 19;274(12):8254-60. doi: 10.1074/jbc.274.12.8254. PMID: 10075731.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;2013(1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4. PMID: 23440782; PMCID: PMC8078152.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2023 Dec 11;23(1):2468. doi: 10.1186/s12889-023-17229-8. PMID: 38082300; PMCID: PMC10712193.
- Culter ID, Hardy ML, Morton SC, et al. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med.* 2006 Jul;21(7):735-44. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00483.x. PMID: 16808775; PMCID: PMC1924689.
- Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Jan 7;301(1):52-62. doi: 10.1001/jama.2008.862. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066368; PMCID: PMC2774210.
- Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 Sep;100(3):915-23. doi: 10.3945/ajcn.114.085480. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25008853; PMCID: PMC4135500.
- Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jan 7;101(1):14-23. doi: 10.1093/jnci/djn438. Epub 2008 Dec 30. PMID: 19116389; PMCID: PMC2615459.
- Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 5;6(222):222ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3007154. PMID: 24500406.
- 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(1):e29794. doi: 10.1371/journal.pone.0029794. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22272248; PMCID: PMC3260161.
- Ou J, Zhu X, Chen P, et al. A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer. *J Adv Res.* 2020 Mar 17;24:175-182. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.004. PMID: 32368355; PMCID: PMC7190757.
- 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 Mar;71(3):765-75. doi: 10.1007/s00280-013-2070-8. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381814; PMCID: PMC3587047.
- Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021 Oct 30;40(1):343. doi: 10.1186/s13046-021-02134-y. PMID: 34717701; PMCID: PMC8557029.
- Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients.* 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nut13020615. PMID: 33668681; PMCID: PMC7918462.
- Isola S, Gammeri L, Furci F, et al. Vitamin C Supplementation in the Treatment of Autoimmune and Onco-Hematological Diseases: From Prophylaxis to Adjuvant Therapy. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 2;25(13):7284. doi: 10.3390/ijms25137284. PMID: 39000393; PMCID: PMC11241675.
- Klener P, Scott Alexander M, Cullen JJ, et al. The benefits of ascorbate to protect healthy cells in the prevention and treatment of oncological diseases. *J Appl Biomed.* 2020 Mar;18(1):1-7. doi: 10.32725/jab.2020.003. Epub 2020 Feb 19. PMID: 34907706.
- Pereira M, Cardeiro M, Frankel L, et al. Increased Vitamin C Intake Is Associated With Decreased Pancreatic Cancer Risk. *World J Oncol.* 2024 Aug;15(4):543-549. doi: 10.14740/wjon1854. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38993260; PMCID: PMC11236377.
- Conte E, Rizzolo E, Flower G, et al. Intravenous Vitamin C in Cancer Care: Evidence Review and Practical Guidance for Integrative Oncology Practitioners. *CAND Journal.* 2024; 31(1):Article 1. <https://doi.org/10.54434/candj.149>.
- 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 Oct;9(4):285-315. doi: 10.1016/0009-2797(74)90019-2. PMID: 4430016.
- 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 Jan 17;312(3):137-41. doi: 10.1056/NEJM198501173120301. PMID: 3880867.
- Stephenson CM, Levin RD, Spector T, et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jul;72(1):139-46. doi: 10.1007/s00280-013-2179-9. Epub 2013 May 14. PMID: 23670640; PMCID: PMC3691494.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Aug 12;105(32):11105-9. doi: 10.1073/pnas.0804226105. Epub 2008 Aug 4. PMID: 18678913; PMCID: PMC2516281.
- Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. High Dose Parenteral Ascorbate Inhibited Pancreatic Cancer Growth and Metastasis: Mechanisms and a Phase I/IIa study. *Sci Rep.* 2017 Dec 7;7(1):17188. doi: 10.1038/s41598-017-17568-8. PMID: 29215048; PMCID: PMC5719364.
- Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. O2- and H2O2-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell.* 2017 Apr 10;31(4):487-500.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.018. Epub 2017 Mar 30. Erratum in: *Cancer Cell.* 2017 Aug 14;32(2):268. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.008. PMID: 28366679; PMCID: PMC5497844.
- Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe.* 2012;1:49-53. <https://doi.org/10.1016/j.pmu.2012.05.008>.
- 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 Nov-Dec;25(6):983-90. PMID: 22021693.
- 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 Feb;22(1):7-11. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.7. PMID: 17297243; PMCID: PMC2693571.
- Riordan HD, Casciari JJ, González MJ, et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *P R Health Sci J.* 2005 Dec;24(4):269-76. PMID: 16570523.
- Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, et al. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol.* 2017 Jun;6(3):517-528. doi: 10.21037/tau.2017.04.42. PMID: 28725594; PMCID: PMC5503969.
- Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol.* 2008 Nov;19(11):1969-74. doi: 10.1093/annonc/mdn377. Epub 2008 Jun 9. Erratum in: *Ann Oncol.* 2008 Dec;19(12):2095. PMID: 18544557.
- Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, et al. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):400-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.005. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26463139; PMCID: PMC4769668.
- Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med.* 2013 Mar 11;173(5):386-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2296. PMID: 23381591.
- Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):118-23. doi: 10.1080/07315724.2003.10719284. PMID: 12672707.
- González J, Berdier MJ, Miranda-Massari MR, et al. High dose intravenous vitamin C and metastatic pancreatic can-

- cer: Two cases. Integrative Cancer Science and Therapeutics. 2016;3(6). <https://doi.org/10.15761/ICST.1000219>.
40. Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, et al. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. CMAJ. 2006 Mar 28;174(7):937-42. doi: 10.1503/cmaj.050346. PMID: 16567755; PMCID: PMC1405876.
41. Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, et al. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. P R Health Sci J. 2004 Jun;23(2):115-8. PMID: 15377059.
42. Seo MS, Kim JK, Shim JY. High-Dose Vitamin C Promotes Regression of Multiple Pulmonary Metastases Originating from Hepatocellular Carcinoma. Yonsei Med J. 2015 Sep;56(5):1449-52. doi: 10.3349/ymj.2015. 56. 5.1449. PMID: 26256994; PMCID: PMC4541681.
43. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. J Transl Med. 2017 Apr 14;15(1):77. doi: 10.1186/s12967-017-1179-7. PMID: 28410599; PMCID: PMC5391567.
44. Günes-Bayir A, Kiziltan HS. Palliative Vitamin C Application in Patients with Radiotherapy-Resistant Bone Metastases: A Retrospective Study. Nutr Cancer. 2015;67(6):921-5. doi: 10.1080/01635581.2015.1055366. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168394.
45. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4):e0120228. doi: 10.1371/journal.pone.0120228. PMID: 25848948; PMCID: PMC4388666.
46. Klimant E, Wright H, Rubin D, et al. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. Curr Oncol. 2018 Apr;25(2):139-148. doi: 10.3747/co.25.3790. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29719430; PMCID: PMC5927785.
47. Mansoor F, Kumar S, Rai P, et al. Impact of Intravenous Vitamin C Administration in Reducing Severity of Symptoms in Breast Cancer Patients During Treatment. Cureus. 2021 May 6;13(5):e14867. doi: 10.7759/cureus.14867. PMID: 34113504; PMCID: PMC8177022.
48. ClinicalTrials.gov, NCT04516681. (n.d.). Retrieved 18 July 2024, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516681?term=N-CT04516681&rank=1>.
49. Bruckner H, Hirschfeld A, Gurell D, et al. Broad safety impact of high-dose ascorbic acid and induction chemotherapy for high-risk pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:e15711-e15711. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15711.
50. Allen BG, Bodeker KL, Smith MC, et al. First-in-Human Phase I Clinical Trial of Pharmacologic Ascorbate Combined with Radiation and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. Clin Cancer Res. 2019 Nov 15;25(22):6590-6597. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0594. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31427282; PMCID: PMC6858950.
51. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, et al. Pharmacologic Ascorbate Reduces Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity and Enhances Tumor Radiosensitization in Pancreatic Cancer. Cancer Res. 2018 Dec 15;78(24):6838-6851. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1680. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30254147; PMCID: PMC6295907.
52. Kawada H, Sawanobori M, Tsuma-Kaneko M, et al. Phase I Clinical Trial of Intravenous L-ascorbic Acid Following Salvage Chemotherapy for Relapsed B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. Tokai J Exp Clin Med. 2014 Sep 20;39(3):111-5. PMID: 25248425.
53. Wang F, He MM, Wang ZX, et al. Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer. BMC Cancer. 2019 May 16;19(1):460. doi: 10.1186/s12885-019-5696-z. PMID: 31096937; PMCID: PMC6524297.
54. ClinicalTrials.gov, NCT00441207. (n.d.). ClinTrials.Gov. Retrieved 18 July 2024, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00441207>.
55. Dachs GU, Gandhi J, Wohlrab C, et al. Vitamin C Administration by Intravenous Infusion Increases Tumor Ascorbate Content in Patients With Colon Cancer: A Clinical Intervention Study. Front Oncol. 2021 Jan 11;10:600715. doi: 10.3389/fonc.2020.600715. PMID: 33505915; PMCID: PMC7830882.
56. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C: a case report. Anticancer Drugs. 2018 Apr;29(4):373-379. doi: 10.1097/CAD.0000000000000603. PMID: 29438178; PMCID: PMC5882293.
57. Furqan M, Abu-Hejleh T, Stephens LM, et al. Pharmacological ascorbate improves the response to platinum-based chemotherapy in advanced stage non-small cell lung cancer. Redox Biol. 2022 Jul;53:102318. doi: 10.1016/j.redox.2022.102318. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35525024; PMCID: PMC9079696.
58. Mikirova N, Riordan N, Casciari J. Modulation of Cytokines in Cancer Patients by Intravenous Ascorbate Therapy. Med Sci Monit. 2016 Jan 3;22:14-25. doi: 10.12659/msm.895368. PMID: 26724916; PMCID: PMC4756791.
59. Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, et al. Elimination of ascorbic acid after high-dose infusion in prostate cancer patients: a pharmacokinetic evaluation. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015 Apr;116(4):343-8. doi: 10.1111/bcpt.12323. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25220574.
60. Wang F, He MM, Xiao J, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study). Clin Cancer Res. 2022 Oct 3;28(19):4232-4239. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0655. PMID: 35929990; PMCID: PMC9527503.