

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 dvojitě 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 radiční terapii

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).