

kde KA funguje jako chaperon. Pokud se substrát nenaváže, enzym prochází reakčním cyklem, což v důsledku vede k Fe v oxidovaném stavu. KA dokáže zredukovat Fe zpět a obnovit tak jeho aktivitu (10, 11).

Jeden z produktů elektronové oxidace KA je monodehydroaskorbátový radikál (MDHA), což je určující faktor antioxidační role. MDHA snadno interaguje s radikály, a stává se tak jejich účinným vychytávačem (12). Díky své aktivitě však může KA způsobit produkci radikálů, a působit prooxidačně. Oxidační účinek KA je odvozen od schopnosti redukovat Fe^{3+} a Cu^{2+} , což vede k produkci hydroxylových radikálů a Fe^{2+}/Cu^{+} a H_2O_2 (1). Volné radikály podporují maligní buňky, nicméně je mohou v některých případech poškodit. Tímto mechanismem lze vysvětlit efekt prooxidačně působících látek v onkologii. Neselektivní prooxidační procesy mohou být spojeny s nežádoucími dopady na zdravou tkáň, a proto se hledají způsoby selektivního působení na maligní buňky bez působení na zdravou tkáň. VitC disponuje právě těmito schopnostmi (13).

Vitamin C v onkologii

Jako součást léčby rakoviny byly navrženy vysoké dávky KA, protože změněný metabolismus nádorových buněk je činí citlivými na oxidační účinky látky. Potenciál těchto poznatků je deklarován již od roku 1970. VitC má příznivé účinky na dobu přežití u terminálních nádorových onemocnění a již farmakologické dávky VitC in vivo vykázaly slibné účinky (13). Výsledky mimo jiné potvrzují systematické přehledy klinických studií z let 2018 a 2021. Vysokodávkový intravenózně podávaný VitC je podle autorů ve farmakologických koncentracích bezpečný, zmírňuje symptomy spojené s onkologickou léčbou, chrání zdravé tkáň a zlepšuje kvalitu života (14, 15).

K dosažení dostatečné plazmatické koncentrace a k poškození nádorových buněk je nutné podat VitC intravenózně (IV). Několik autorů publikovalo pozitivní účinek IV podávaného VitC na kvalitu života pacientů s rakovinou. Yeom a kolegové provedli prospektivní studii s 39 onkologickými pacienty s metastatickým karcinomem, kterým IV podávali 10 g VitC 2x denně spolu se 4 g PO podané KA denně po dobu 1 týdne a zaznamenali významné zlepšení kvality života (16). Observační retrospektivní studie hodnotila pacientky s rakovinou prsu (stádia IIa–IIIb). Srovnání 53 pacientek léčených 7,5 g IV-VitC po dobu 4 týdnů plus standardní terapie se 72 kontrolami zjistila, že chuť k jídlu, únava, deprese a poruchy spánku během a po adjuvantní terapii byly významně zlepšeny ve skupině s VitC. Snášlivost podávání VitC byla hlášena jako vynikající (86,8 %) nebo dobrá (13,2 %) (17).

Prospektivní intervenční studie zkoumala kvalitu života u 60 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří dostávali 12,5–100 g IV-VitC 2x týdně po dobu 4 týdnů navíc k PO dávkám 2–4 g VitC denně. Výsledky zahrnují významné snížení únavy, nespavosti a zácpy po 2 týdnech a snížení bolesti a zlepšení kognitivních funkcí po 4 týdnech léčby. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky (18). Pacienti s kolorektálním karcinomem a vysokým IV-KA přežili déle po operaci než pacienti s nízkým KA (19). Studie zahrnuje 36 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem nebo karcinomem žaludku a popsala pozitivní efekt podávání VitC v dávce 0,2–1,5 mg/kg, 3h infuze, během 1.–3. dne spolu se standardním chemoterapeutickým režimem (20).

Několik malých klinických studií prozkoumalo potenciální terapeutický dopad KA u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Výsledky

studie fáze I zahrnují kombinovanou léčbu decitabinem, oxidem arsenitým a KA v léčbě 13 pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo AML. Byla pozorována jedna kompletní remise s neúplným obnovením krevního obrazu a 5 pacientů se stabilním onemocněním po čtyřech cyklech terapie (21). V klinické studii fáze I s pacienty s relabující/refrakterní AML nebo bez způsobilosti ke standardní indukční léčbě AML Aldoo a kolektiv zkoumali bezpečnost a účinek kombinace oxidu arsenitého s KA v dávce 1 g/den po dobu 5 dnů po dobu 5 týdnů. U celkem 10 pacientů byla pozorována jedna kompletní odpověď a jedna kompletní odpověď s neúplným hematologickým zotavením. U čtyř pacientů došlo k vymizení blastů z periferní krve a kostní dřeně (22).

Pilotní klinické studie zkoumaly synergismus decitabinu s KA v nízkých dávkách u 83 starších pacientů s AML. Kombinace s IV-VitC (39 pacientů) prokázala zlepšení celkového přežití (15,3 vs. 9,3 měsíce) (23). V souladu s výše uvedenými výsledky prokázala kazuistika 30měsíční klinické remise při léčbě KA u pacienta s AML vykazujícím mutace DNMT3A, TET2, WT1 a NPM1, který navíc nereagoval na standardní indukční chemoterapii (24). Akutní promyelocytární leukémie (APL) je zvláště citlivá na cytotoxické účinky KA. Studie uvedla výsledky provedené na 129 pacientech s APL s různými riziky, kteří dosáhli první kompletní remise s konvenční indukční a konsolidační terapií. Pacienti podstoupili udržovací terapii s kyselinou trans-retinovou, PO oxidem arsenitým a KA (1 g/den) po dobu 2 týdnů, každé 2 měsíce po dobu 2 let. Míra celkového přežití po 5 a 10 letech byla 94 % a 87 % (25). Screeningové populační studie prokázaly existenci spojení mezi nízkými hladinami VitC v plazmě a zvýšeným rizikem úmrtnosti souvisejícím s rakovinou, kardiovaskulárními chorobami a ischemickou chorobou srdeční. Zjištěno je v souladu se studií o potenciální úloze VitC v leukemogenezi (26).

Bezpečnost

V rámci bezpečnostního profilu je nutno zmínit, že samostatně nebo v kombinaci podaný byl IV-VitC ve studiích fáze I označen jako vynikající a dobře tolerovaný (27). Průzkum z roku 2010 mezi praktiky, kteří použili IV-VitC u celkem 9328 pacientů, uvedl celkovou frekvenci nežádoucích účinků na 1,0 % (28). Hlášené vedlejší účinky z klinických studií zahrnují nevolnost, závrať, sucho v ústech, pocení a slabost. IV dávky VitC vyšší než 75 g nebo ty, které vedou k plazmatickým koncentracím nad 10 mmol/l, mohou být kontraindikovány u pacientů se selháním ledvin, anamnézou oxalózy, anurie, dehydratace, těžkého plicního edému nebo nízkého srdečního výdeje. Opatrnost se doporučuje u pacientů s rakovinou s terminálním selháním ledvin. Jednotlivé kazuistiky poukazují na souvislost mezi příjmem VitC a rozvojem ledvinových kamenů a selhání ledvin (29).

Závěr

Užívání vysokých dávek VitC jako protirakovinného léku má kontroverzní historii, nicméně zajímavé publikované výsledky. Přes zmíněné informace zůstává otázka možného zařazení vysokých dávek IVC do klinických postupů nezodpovězena a pochopení mechanismů účinku VitC může v budoucnu otevřít příležitosti pro možné využití látky v onkologických indikacích. V tento moment je nadále potřeba zastávat zdrženlivější přístup a vzít na zřetel nutnost vyhodnocení možných aplikací VitC nejlépe v kontextu kontrolovaných klinických studií.