



INTEGRATÍVNA MEDICÍNA

EDUKAČNÉ A INTERAKTÍVNE FÓRUM



Edukačné semináre

www.imeduca.eu

Doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, PhD.

Odborne spracovala Doc. MUDr J. Wendlova, PhD.

Infúzna terapia vysokodávkovaným vitamínom C

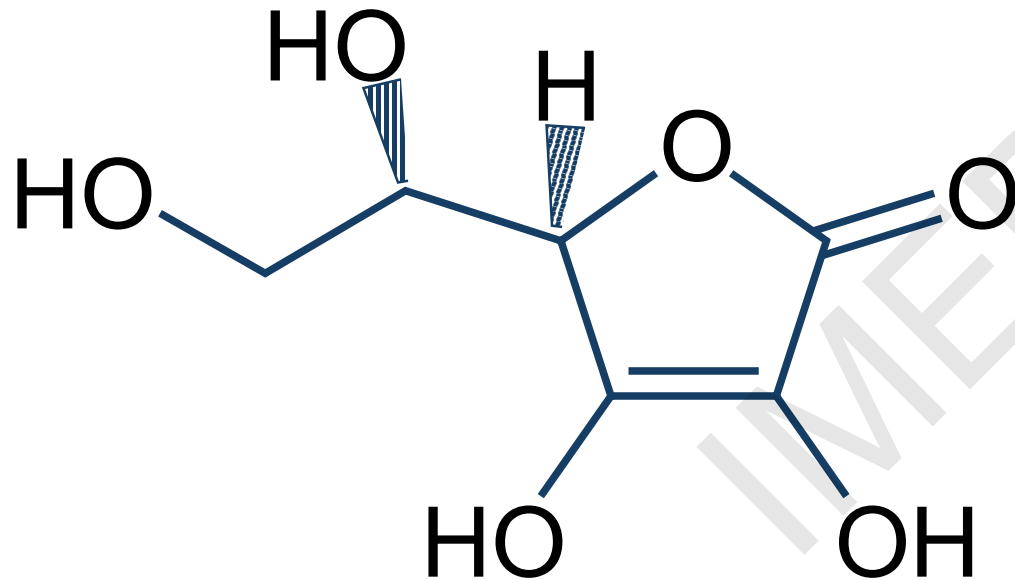
Vitamín C Injektapas (Pascoe Pharma, 7,5 g/50 ml)

Odborne spracovala

Doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, PhD.



Chemický štruktúrny vzorec kyseliny askorbovej



Sumárny vzorec: C₆H₈O₆

Systematický názov:

(R)-3,4-dihydroxy-5-((S)-1,2-dihydroxyetyl)furán-2(5H)-ón

Synopsis

- I. Metabolizmus Na – askorbátu
- II. Farmakodynamika a princíp účinku
- III. Stratégia liečby
- IV. Odborná a vedecká literatúra, citácie



I. Metabolizmus Na - askorbátu

**Vitamín C Injektapas
(Pascoe Pharma, 7,5 g/50 ml)**

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

1. Distribúcia

Po infúzii sa kyselina askorbová (AsCH_2) a jej aniónová forma (askorbát) rýchlo distribuuje:

- **do krvnej plazmy** – viaže sa minimálne na plazmatické bielkoviny,
- **do medzibunkového priestoru** a tkanív ► transport prostredníctvom **SVCT1** (najmä *tenké črevo a obličky*) a **SVCT2** (najmä *mozog a sietnica*) transportérov,
SVCT = sodium-dependent vitamin C transporters),
- čiastočne sa oxiduje na **dehydroaskorbát** (DHA), ktorý využíva glukózové transportéry = GLUT.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

2. Väzba na ióny Ca^{2+} v krvi

- V plazme je **voľná koncentrácia Ca^{2+} ~ 1,1–1,3 mmol/l**, ale **viac ako 40 % vápnika** je viazaných na *albumín a ďalšie proteíny*, čo tvorí veľkú **pufrovaciu kapacitu**.
- Askorbát má schopnosť **chelátovať dvojmocné ióny**, ale jeho *afinitná väzbová konštanta k Ca^{2+}* je pomerne nízka v porovnaní s proteínmi plazmy.
- V krvi teda **albumín a globulíny „predbehnú“ askorbát** v naviazaní vápnika.
- Preto nedochádza k prudkému odčerpaniu Ca^{2+} z transportných albumínov a globulínov v takej miere, aby to spôsobilo akútnu hypokalciémiu.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

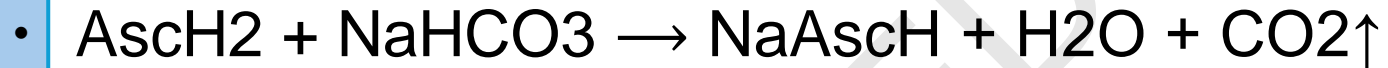
3. Pufrovacie mechanizmy v tele

- Krv má **veľmi rýchly regulačný systém** na udržiavanie Ca^{2+} (*kostné depo, hormonálna regulácia cez PTH a kalcitonín*).
- Aj keby došlo k drobnému viazaniu Ca^{2+} na askorbát, *rovnováha sa obnoví z kostí a z iónovej rezervy*.
- **Hypokalciémia** po i.v. vitamíne C je popísaná **len výnimočne** a skôr u pacientov s:
 - ťažkou hypalbuminémiou,
 - renálnym zlyhaním,
 - poruchou funkcie parathormónu,
 - súbežným podaním látok so silnou chelačnou väzbou (EDTA).

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

3. Chemická reakcia pufrovania

- Kyselina askorbová (Asch_2) má dve –COOH skupiny s $\text{pKa} \sim 4,1$ ►► **slabá kyselina**
Pri reakcii s hydrogénuhličitanom sodným (NaHCO_3) prebehne neutralizácia:



- **NaAsch** = sodná soľ kyseliny askorbovej (**sodium ascorbate**).
- CO_2 uniká ako plyn (pri príprave alebo tesne po zmiešaní).
- **Výsledok:**
- *pH roztoku sa zvýši z kyslého (pH 2–3) na mierne kyslé až neutrálne (pH 5,5–7).*
- –COOH skupiny sú **čiastočne neutralizované** a už sú v sodnej forme $-\text{COO}^- \text{Na}^+$.

pKa je záporný dekadický logaritmus disociačnej konštanty kyseliny, ktorý udáva, nakoľko silná je kyselina v roztoku. Čím nižšia je hodnota pKa, tým silnejšia je kyselina, pretože jej disociácia je výraznejšia.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

4. Vplyv na schopnosť viazať Ca^{2+}

- Keď je $-\text{COOH}$ skupina neutralizovaná na $-\text{COO}^- \text{Na}^+$, jej kapacita na **priame chelátovanie Ca^{2+}** je znížená.
- Sodný kation je voľne vymeniteľný, ale väzbová afinita Ca^{2+} k askorbátu **nie je dostatočne vysoká**, aby vytlačila Na^+ za bežných fyziologických podmienok.
- Preto **nedochádza k masívnemu viazaniu Ca^{2+}** z plazmy na Na askorbát hneď po podaní.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

5. Vplyv na farmakokinetiku

- **Rýchlejšia distribúcia:** sodný askorbát je vo fyziologickom pH stabilnejší, takže sa rýchlejšie dostane do tkanív bez degradácie.
- **Menšia lokálna iritácia ciev:** *neutralizácia znižuje riziko flebitídy.*
- **Stabilnejšia plazmatická koncentrácia:** pri pufrovanom roztoku možno podať vyššiu dávku bez prudkého poklesu pH v krvi.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

6. Metabolizmus a eliminácia

- Askorbát sa metabolizuje v pečeni a iných tkanivách na **dehydroaskorbát** → **2,3-diketogulónovú kyselinu** → *oxalát a ďalšie metabolity*.
- Eliminácia prebieha obličkami **rýchlo pri vysokých plazmatických koncentráciách** (*nad 70–80 $\mu\text{mol/l}$* sa transportéry nasýtia a zvyšok sa filtruje).
- Vápnik viazaný na askorbát sa pri filtrácii v obličkách **uvoľňuje a reabsorbuje** v proximálnom tubule, takže nedochádza k významným stratám Ca.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

7. Klinický význam

- Bez pufrovania by vysokodávkovaná kyselina askorbová mohla **okamžite znížiť pH plazmy lokálne** a zároveň uvoľniť voľné -COOH skupiny, ktoré by mohli viazať Ca^{2+} → riziko *dysrytmií a/alebo svalových kŕčov*.
- Hydrogénuhličitan sodný **minimalizuje takéto riziko:**
 - *Udržiava pH v bezpečnom rozmedzí.*
- Hdrouhličitan sodný konvertuje časť askorbátu do sodnej soli, čím sa znižuje chelatačný účinok na Ca^{2+} .

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

8. Bezpečnostný aspekt

- Klinicky významná *hypokalciémia* z i.v. vitamínu C by sa mohla vyskytnúť len pri **masívnych dávkach** v kontexte výraznej *metabolickej acidózy* alebo *chelačnej terapie*.
- Injektopy sa *podáva pomaly* (najmä pri >7,5 g), čo *znižuje riziko* náhleho viazania väčšieho množstva Ca^{2+} v plazme.
- **Kardiovaskulárny monitoring** sa odporúča hlavne u rizikových pacientov, ale bežne sa arytmie alebo svalové kŕče neobjavujú.

Metabolizmus Na askorbátu po i.v. podaní

9. Zhrnutie pre prax

Aj keď kyselina askorbová obsahuje –COOH skupiny, ktoré môžu viazať Ca^{2+} , v ľudskej plazme to *nespôsobuje klinicky významnú hypokalciémiu*, pretože:

- Albumín a iné proteíny majú vyššiu afinitu k Ca^{2+} .
- Existuje veľká iontová rezerva a hormonálna regulácia Ca^{2+} .
- Podáva sa pufrovaný askorbát, nie čistá kyselina.
- Infúzia sa aplikuje pomaly, čo minimalizuje náhle zmeny.

II. Farmakodynamika a princíp účinku

**Vitamín C Injektipas
(Pascoe Pharma, 7,5 g/50 ml)**

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml

Forma: injekčný roztok (infúzna aplikácia)

Účinná látka: Na-askorbát, je to sodná soľ kyseliny L-askorbovej 7,5 g (150 mg/ml)

Výrobca: Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH, Nemecko

Spôsob podania: pomalá intravenózna infúzia, obvykle 1–3x týždenne podľa liečebného protokolu,

Dávkovanie je individuálne:

- a) u neonkologických pacientov **7,5 – 15 g**,
- b) U onkologických pacientov aj **25–50 (75 ?) g** podľa tolerancie a laboratórnych parametrov.

Farmakodynamika a princíp (mechanizmus) účinku

1. Základná fyziologická úloha vitamínu C

1.1. Kyselina askorbová je **esenciálny antioxidant**,

1.2. **kofaktor** viac než **15 enzýmových systémov** (hydroxylácia, syntéza kolagénu, katecholamínov, karnitínu, steroidných hormónov),

1.3. významný **modulátor imunity a redoxnej rovnováhy**.

Mechanizmus účinku pri vysokodávkovej infúznej terapii

1. Farmakokinetické rozdiely oproti perorálnej forme podávania

1.1. perorálny príjem dosahuje plazmatické koncentrácie len cca **100–200 $\mu\text{mol/l}$** – resorpcia je limitovaná saturáciou črevných transportérov.

1.2. Intravenózna aplikácia dosahuje až **10–30 mmol/l**, teda **stonásobne vyššie koncentrácie**, čím sa výrazne zvýši aj biologické pôsobenie účinnosti.

Imunomodulačné účinky

1. Antioxidačná a protizápalová rovnováha

- 1.1. Neutralizuje voľné radikály (**ROS**) a reaktívne formy dusíka (**RNS**).
- 1.2. Regeneruje ďalšie antioxidanty (**glutatión, vitamín E**).
- 1.3. Inhibuje **NF- κ B** – tým znižuje expresiu prozápalových cytokínov (**IL-6, TNF- α**).

2. Podpora imunitnej odpovede

- 2.1. Zvyšuje funkciu **neutrofilov** (chemotaxia, fagocytóza, tvorba NETs).
- 2.2. Podporuje **lymfocyty T** a proliferáciu **NK buniek**.
- 2.3. Podieľa sa na diferenciácii **B-lymfocytov** a tvorbe protilátok.
- 2.4. Zlepšuje **bariérovú funkciu epitelu** (**kolagén, extracelulárna matrix**).

3. Regenerácia po oxidačnom strese

- 3.1. Vysoké dávky redukujú **CRP, IL-6** a markery systémového zápalu, čo je klinicky pozorované u pacientov s chronickými infekciami, únavovým syndrómom, či pri rekonvalescencii po onkologickej liečbe.

Protinádorové mechanizmy účinku (vysoké dávky)

Pri plazmatických koncentráciách $> 10 \text{ mmol/l}$ sa mení účinok z **antioxidantu** na **pro-oxidačný** a práve tento efekt využíva onkologická terapia:

1. Selektívne oxidačné poškodenie nádorových buniek

- 1.1. Vitamín C v prítomnosti **Fe** alebo **Cu** generuje **peroxid vodíka (H_2O_2)** v extracelulárnom priestore.
- 1.2. **Zdravé bunky** majú dostatočnú aktivitu **katalázy** a **glutatiónpoxidázy**, ktoré H_2O_2 rozkladajú.
- 1.3. **Nádorové bunky** s defektným antioxidantným systémom sú voči H_2O_2 zraniteľné → dochádza k **cytotoxickému efektu** a apoptóze.

2. Epigenetické a metabolické účinky

- 2.1. Aktivuje **TET-enzýmy** a **dioxygenázy** závislé od Fe^{2+} a α -ketoglutarátu → môže ovplyvniť **demetyláciu DNA** a **nádorovú diferenciáciu**.
- 2.2. Redukuje **HIF-1 α** (hypoxia-inducible factor), → inhibuje angiogézu a rast nádoru.

3. Synergia s klasickou terapiou

- 3.1. Mnohé štúdie potvrdzujú **zníženie nežiaducich účinkov chemoterapie** (napr. oxaliplatina, paclitaxel, cisplatina) a zlepšenie kvality života.
- 3.2. Pri správnej indikácii **neinterferuje s cytostatikami** – naopak, môže zvýšiť citlivosť nádorových buniek na liečbu.

Bezpečnosť a kontraindikácie

✘ Kontraindikácie:

1. Deficit G6PD – glukózo – 6 – fosfát dehydrogenáza (riziko hemolýzy),
2. Ťažká renálna insuficiencia,
3. Oxalátová nefrolitiáza,
4. Hemochromatóza alebo iné stavy so zvýšenými hladinami Fe.

Odporúčané monitorovanie:

- kreatinín, GFR, elektrolyty, CRP, oxaláty v moči
- u onkopacientov: priebežná kontrola krvného obrazu, nádorových markerov, klinického stavu

III. Stratégia liečby

**Vitamín C Injektapas
(Pascoe Pharma, 7,5 g/50 ml)**

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

1. Predinfúzne vyšetrenia

1.1. Pred prvou aplikáciou je **nevyhnutné laboratórne vyšetrenie:**

1.2. **Krvný obraz, kreatinín, GFR** – vylúčenie renálnej insuficiencie

1.3. **Iónogram (Na, K, Ca, Mg)** – korekcia elektrolytov

1.4. **G6PD test** – deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy **je kontraindikáciou k liečbe**

1.5. **Moč – oxaláty** (pri dlhodobej terapii)

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

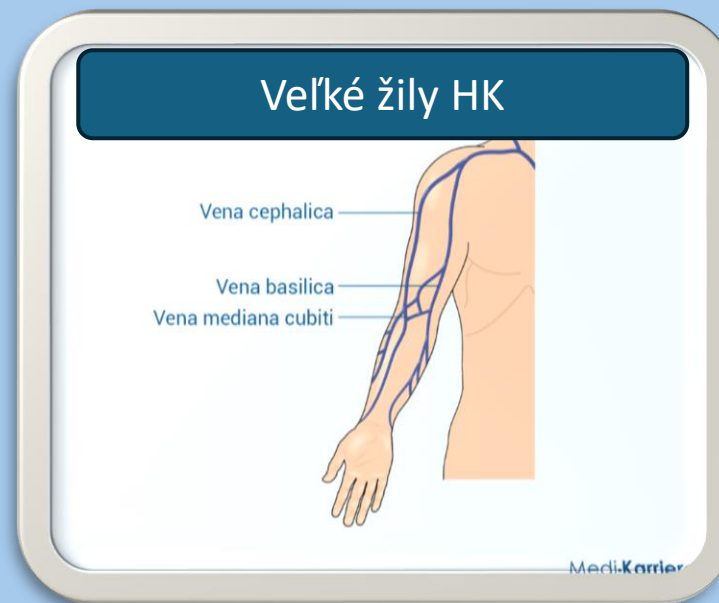
2. Príprava infúzie

2.1. Riedenie:

- 7,5 g Vitamín C (1 ampula = 50 ml)
- Riedi sa v 250–500 ml **0,9 % NaCl** alebo **Ringer-laktát**
- pH infúzie sa môže upraviť pridaním
- **5–10 ml NaHCO₃ 8,4 %**, ak pacient pociťuje pálenie v žile

2.2. Podanie:

- **Infúzna rýchlosť:** pomaly – cca **60–90 minút**
- **Žila:** periférna alebo centrálna; odporúčaná hrubšia žila (v. cephalica, v. basilica)
- **Teplota roztoku:** izbová (nie chladná !)



Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

3. Dávkovací režim (štandardné protokoly)

3.1. Imunitná a regeneračná terapia (ambulantní neonkologickí pacienti)

Fáza	Dávka	Frekvencia	Trvanie
Úvodná (tolerančný test)	7,5 g	1 X	jednorazovo
Adaptácia	15 g	1–2 X týždenne	2–3 týždne
Udržiavacia	25 g	1X týždenne	4–6 týždňov
Dlhodobá (chronická únava, imunomodulácia)	7,5–15 g	každé 2–3 týždne	podľa klin. stavu

Odborne spracovala Doc. MUDr J. Wendlova, PhD.

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

3. Dávkovací režim (štandardné protokoly)

3.2. Integratívna onkologická terapia (Pascoe / Riordan protokol)

Fáza	Dávka	Frekvencia	Poznámka
Test tolerancie	7,5 g i.v.	1 X	pozorovať reakciu, TK, pulz- f, renálne parametre
Terapeutická	25–50 g i.v.	2–3 X týždenne	podľa dg. nálezov, labor. nálezov a celkovej tolerancie terapeutickej záťaže organizmom
Udržiavacia	25 g i.v.	1 X týždenne	v remisii alebo paliatívne

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektapas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

4. **Kombinácie** v infúznej integratívnej terapii

Kombinácia	Účel	Poznámka
Vitamín C + MgCl ₂ + Ca-glukonát	stabilizácia bunkovej excitability, prevencia kŕčov	pridať Mg a Ca do infúzie (2–4 ml 10% roztoku)
Vitamín C + Glutatión (po infúzii)	regenerácia redox systému	glutatión 600–1200 mg pomaly po skončení infúzie
Vitamín C + ALA (kyselina alfa-lipoová)	mitochondriálna podpora, neuropatia	ALA 300–600 mg po vitamíne C
Vitamín C + B-komplex	doplnenie koenzýmov a energie	vhodné v rekonvalescencii

Odborne spracovala Doc. MUDr J. Wendlova, PhD.

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

5. Možné nežiaduce účinky (zriedkavé)

- 5.1. prechodné pocity tepla, tlak v hlave, žilová iritácia,
- 5.2. hypoglykémia (*pri rýchlom podaní nalačno !!*),
- 5.3. mierna *nauzea*, *únava* po infúzii,
- 5.4. u predisponovaných – *hyperoxalúria*.

Riešenie: pomalšie podanie, kontrola hydratácie, **pridať NaHCO₃** na úpravu pH.

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

6. Klinické odporúčania

- 6.1. V deň infúzie dostatočná hydratácia (min. 1,5–2 l vody),**
- 6.2. Nepodávať nalačno ! – riziko hypoglykémie,**
- 6.3. Kontrola moču a obličiek pri dlhodobej terapii,**
- 6.4. Podávanie dávky > 25 g – len v zariadení so skúsenosťou s vysokodávkovou aplikáciou!!!**

Stratégia liečby

Vitamín C – Injektipas 7,5 g / 50 ml, Pascoe Pharma

7. Zhrnutie pre klinickú prax

Cieľ	Dávka	Interval	Očakávaný efekt
Podpora imunity	7,5–15 g	1–2 X týždenne	zníženie zápalu, menej infekcií
Rekonvalescencia	15–25 g	1 X týždenne	viac energie, lepšia regenerácia
Onkologická adjuvancia	25–50 g	2–3 X týždenne	cytotoxický efekt, vyššia tolerancia chemo
Paliatívna podpora	15–25 g	1–2 X týždenne	zlepšenie kvality života

IV.

Odborná a vedecká literatúra použitá k vytvoreniu prednášky

**Vitamín C Injektapas
(Pascoe Pharma, 7,5 g/50 ml)**

Odborná a vedecká literatúra

1. **Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M.**
Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases.
CMAJ. 2006;174(7):937–942.
doi:10.1503/cmaj.050346
2. **Nauman G, Gray JC, Parkinson R, Levine M, Paller CJ.**
Systematic review of intravenous ascorbate in cancer clinical trials.
Antioxidants. 2018;7(7):89.
3. **Jäger S, Jansen J, Römpler A, et al.**
High-dose intravenous vitamin C in the treatment of patients with advanced cancer.
Med Oncol. 2018;35(5):96.
doi:10.1007/s12032-018-1153-4
4. **Mikirova N, Casciari J, Riordan N, Hunninghake R.**
Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different doses and practical aspects.
J Transl Med. 2013;11:191.
doi:10.1186/1479-5876-11-191
5. **Carr AC, Cook J.**
Intravenous vitamin C for cancer therapy – Identifying the current gaps in our knowledge.
Front Physiol. 2018;9:1182.
doi:10.3389/fphys.2018.01182

Odborná a vedecká literatúra

6. 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;10(4):e0120228.

doi:10.1371/journal.pone.0120228

7. Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH.

Vitamin C-Infusionstherapie. Fachinformation zu Vitamin C-Injektapas 7,5 g/50 ml.

Gießen, Deutschland; 2023.

<https://www.pascoe.de>

8. Riordan HD, Riordan NH, Meng X, Li Y, Jackson JA.

Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent.

Med Hypotheses. 1995;44(3):207–213.

doi:10.1016/0306-9877(95)90266-8

9. Carr AC, Maggini S.

Vitamin C and immune function.

Nutrients. 2017;9(11):1211.

doi:10.3390/nu9111211

Odborná a vedecká literatúra

10. **Levine M, Espey MG, Chen Q.**

Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment.

Free Radic Biol Med. 2011;51(12):211–212.

doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.006

11. Cameron E, Pauling L. *Supplemental Ascorbate in the Supportive Treatment of Cancer.* PNAS.

1976;73(10):3685–3689.

12. Padayatty SJ, et al. *Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use.* Ann Intern Med. 2004;140(7):533–537.

13. Vollbracht C, et al. *Intravenous vitamin C in the supportive treatment of cancer patients.* In Vivo. 2011;25(6):983–990.

14. Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH. *Fachinformation: Vitamin C Injektipas 7,5 g/50 ml.* Giessen, 2024.

15. Riordan NH, et al. *Pharmacokinetics of Vitamin C: Insights into its therapeutic potential.* Integr Cancer Ther. 2005;4(1):32–42.



INTEGRATÍVNA MEDICÍNA
EDUKAČNÉ A INTERAKTÍVNE FÓRUM

Radi Vás privítame na našich ďalších
edukačných seminároch

www.imeuca.eu

Doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, PhD.