

Vysoké dávky vitamínu C při léčbě onemocnění COVID-19

Pneumonie způsobená onemocněním COVID-19 (coronavirus disease 2019) představuje rychle se rozvíjející komplikaci s vysokou morbiditou i mortalitou. Hlavní charakteristikou patogeneze je akutní poškození plic způsobující syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a smrt. Koronaviry, viry chřipky a mnoho jiných pandemických virových infekcí se obvykle pojí se zvýšeným oxidačním stresem, který vede k oxidačnímu poškození buněk a k výslednému selhání orgánů. Vedle standardní konvenční podpůrné léčby může tedy v managementu takovýchto stavů sehrávat důležitou roli podávání antioxidantů. Existují publikované důkazy o prospěšných účincích vysokých dávek intravenózně podávaného vitamínu C kriticky nemocným pacientům včetně pacientů závislých na umělé plicní ventilaci. První výsledky studie naznačují, že včasné podání vysokých dávek intravenózního vitamínu C pacientům se středně závažnou až závažnou pneumonií způsobenou onemocněním COVID-19 může zlepšit jejich klinický stav tím, že omezí škodlivé působení volných radikálů provázející tyto stavy, při nichž oxidační stres sehrává důležitou úlohu.

V klinické medicíně roste zájem o terapeutickou hodnotu antioxidantů při léčbě stavů provázených oxidačním stresem. K rozvoji oxidačního stresu dochází v situaci, kdy kapacita antioxidantů v organismu nestačí na ochranu před tzv. kyslíkovými radikály. Oxidační stres se rovná nedostatku vitamínu C – jednoho z nejsilnějších fyziologických antioxidantů,^{1,2} který se v podmínkách zvýšené tvorby reaktivních druhů kyslíku nebo dusíku (ROS nebo RNS) rychle spotřebovává. Zdá se, že oxidační stres a deficit vitamínu C jsou součástí patologie mnoha významných akutních onemocnění, jako jsou např. vážné záněty a infekce.^{3,4} Klinické studie u kriticky nemocných pacientů jasně uvádějí, že požadované množství askorbátu závisí na stupni oxidačního stresu. U pacientů s vážnými infekcemi představuje dávka vitamínu C potřebná na obnovu fyziologických koncentrací v plazmě 3 000 mg/den.⁵

V modelech *in vivo* i u lidí se prokázal účinek vitamínu C na různé populace imunitních buněk. Léčba zdravých jedinců vitamínem C v klinických studiích podpořila a zlepšila aktivitu buněk označovaných jako tzv. přirození zabíječi, proliferaci lymfocytů a chemotaxi. Nejenže vysoké dávky vitamínu C stimulovaly myší imunitní buňky, hlavně dendritic-

ké buňky, k výraznější sekreci interleukinu 12 (IL-12), ale také aktivovaly funkce T a B buněk. Několik studií odhalilo, že vitamin C má antimikrobiální vlastnosti, tedy snižuje riziko infekce, a má rovněž imunomodulační funkce, a to zejména tehdy, je-li podáván ve vysokých koncentracích. Antimikrobiální vlastnosti vitamínu C se nevztahují pouze na bakteriální buňky. Ve více studiích se uvádí, že vitamin C inhiboval replikaci viru herpes simplex typu 1, polioviru typu 1 a viru chřipky typu A. Vitamin C navíc efektivně *in vitro* inaktivoval vir vztekliny. Rovněž lze prokázat antiparazitární a antimykotické účinky vitamínu C.^{6,7}

Virus SARS-CoV-2 je geneticky podobný koronaviru SARS z roku 2002 (SARS-CoV-1). Existuje nespočet dalších koronavirů, které způsobují běžné nachlazení. Tyto koronaviry se stávají infekčními tehdy, když se dostanou k živočišnému zdroji, který poskytuje vhodné buněčné prostředí, ve kterém se může virus množit a dosáhnout sérií výhodných genetických mutací. Díky těmto mutacím se může přenášet na jiné druhy, infikovat je a účinně se množit v lidských hostitelích. Onemocnění COVID-19 se projevuje podobně jako chřipka, protože stejně jako ona patří mezi onemocnění respirační. V obou případech může být klinická prezentace různá, od asym-

ptomického onemocnění až po vážnou pneumonii. Výsledkem závažnějšího napažení plicní tkáně může být ARDS, který může přejít až do septického šoku. Tyto dvě komplikace se v největší míře podílejí na nutnosti přesunu pacienta na jednotku intenzivní péče (JIP) a na úmrtnosti na onemocnění COVID-19 u pacientů starších 60 let, kteří mají i jiné komorbidity.

Existují důkazy podporující ochranný účinek vysokých dávek intravenózního vitamínu C během sepse indukované ARDS. Vitamin C podporuje zachování alveolární epitelové bariéry a transkripce upreguluje proteinové kanály (CFTR, akvaporin 5, ENAC a Na⁺/K⁺ ATPáza) regulací odstraňování alveolární tekutiny. Vitamin C podávaný intravenózně ve vysokých dávkách se zapojuje do snižování replikace DNA bez plazmatických buněk vytvořených z neutrofilní extracelulární pasti (NET), která usnadňuje systémový zánět při multiorgánovém selhání indukovaném sepsí. Zajímavé je, že zvýšené koncentrace syndekanu 1 v plazmě koreluje se zvýšenou mortalitou při závažné sepsi a ARDS a hodnota tohoto endoteliálního glykokalyxu může být značně snížena vysokými dávkami intravenózního vitamínu C. V klinických studiích, které využívají dávky intravenózního vitamínu C až 12 g, se předpokládá, že in-

fuze vitamínu C může zlepšit prognózu pacientů trpících závažnými akutními respiračními infekcemi.⁸

PŘÍPRAVEK

Infuzní vitamin C Injektapas 7,5 g (7,5 g/50 ml) vyvinula společnost Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH a tento lék je schválen a klinicky používán k léčbě vysokými dávkami klinického nedostatku vitamínu C, který nelze změnit příjmem potravy nebo podáváním perorálních přípravků, a k léčbě methemoglobinemie u dětí.

Kyselina askorbová je biologicky aktivní forma vitamínu C, která se získává přidáním hydrogenuhličitanu sodného do injekčního roztoku. Hydrogenuhličitan sodný reaguje s kyselinou askorbovou, přičemž se uvolňuje plynná kyselina uhličitá a vzniká askorbát sodný. Konečný produkt obsahuje askorbátový anion, který je biologicky aktivní složkou v tělesných tekutinách a při běžných fyziologických podmínkách pH nedokáže uvolňovat další vodíkový kation (H^+). Takže tento lék neinterferuje s fyziologickými pufrými systémy a je vhodný pro intravenózní aplikaci ve vysokých dávkách. Kyselina askorbová ((2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-on) je lakton ($C_6H_8O_6$) s molekulovou hmotností 176,12 g/mol. Její hydroxylové skupiny v pozicích 2 a 3 ionizují s hodnotami pK 4,17 a 11,57.

DŮLEŽITOST VITAMINU C PRO FUNKCI IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Vitamin C přispívá k imunitní obraně tím, že podporuje různé funkce buněk vrozeného i adaptivního imunitního systému. Vitamin C podporuje funkci epitelové bariéry vůči patogenům a zvyšuje aktivitu kůže z hlediska vychytávání oxidantů, čímž potenciálně chrání před oxidačním stresem z prostředí. Vitamin C se akumuluje ve fagocytech (např. neutrofilech) a dokáže zlepšovat chemotaxi, fagocytózu, tvorbu reaktivních forem kyslíku, a nakonec zabíjení mikroorganismů.

Také je potřebný na apoptózu a k odstraňování mrtvých neutrofilů z místa infekce makrofágy, čímž snižuje nekrotózu/NETózu a potenciálně poškození tkáně. Úloha vitamínu C v lymfocytech je méně zřejmá, ale prokázalo se, že zlepšuje diferenciaci a proliferaci B a T buněk, pravděpodobně díky svým účinkům na genovou regulaci. Výsledkem deficitu vitamínu C je zhoršená imunita a vyšší náchylnost k infekcím. Na druhé straně, infekce ve velké míře ovlivňují koncentrace vitamínu C, a to kvůli zvýšeným závažným a metabolickým požadavkům. Pacienti s akutními respiračními infekcemi (např. s plicní tuberkulózou a pneumonií) měli nižší koncentrace vitamínu C v plazmě ve srovnání s jedinci v kontrolní skupině. Podáním vitamínu C pacientům s akutními respiračními infekcemi se jejich hodnoty vitamínu C v plazmě vrátí na normální úroveň a zmírní se závažnost respiračních symptomů. V případech akutní plicní infekce bylo po podání intravenózního vitamínu C zaznamenáno rychlé vyčištění nálezu na rentgenovém snímku hrudníku.

Odstranění neutrofilů z infikovaných plic, závislé na vitamínu C, by mohlo případně souviset s vylepšenou apoptózou a s následnou fagocytózou a odstraněním mrtvých neutrofilů makrofágy. Předklinické studie na zvířatech s poškozením plic v důsledku sepse naznačují, že podání vitamínu C může zvýšit odstranění alveolární tekutiny, zlepšit bariérovou funkci bronchoalveolárního epitelu a utlumit sekvestrace neutrofilů, přičemž toto všechno představuje faktory nezbytné pro normální funkci plic.⁹

Předklinická studie se zaměřovala na zkoumání vlivu a možných mechanismů účinku vitamínu C při pneumonii indukované virem chřipky u stresovaných myší. Výsledky prokázaly, že kontrolovaný stres u myší významně zvýšil mortalitu a závažnost pneumonie vyvolané infikovaním viru A/FM/1/47(H1N1), která se však utlumila po perorálním podání vitamínu C (125 a 250 mg/kg). Podání vitamínu C navíc významně snížilo expresi genů vnímavosti, včetně antivirového signalizačního proteinu na mitochondriích (MAVS) a interferonového regula-

čního faktoru 3 (IRF3), a zvýšilo expresi nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Ty působí ve spojení s indukci interferonů typu I (IFN) a vyvoláním vrozené antivirové odpovědi jako klíčové faktory dráhy transdukce signálu zprostředkované RIG-I. Dále bylo zjištěno, že výše uvedené účinky vitamínu C souvisejí s inhibicí syntézy nadbytku kortikosteronu CORT ((11 β)-11,21-dihydroxypregn-4-en-3,20-dionu) regulací steroidních hydroxylačních enzymů v nadledvinách. Nakonec ochranné účinky vitamínu C při pneumonii vyvolané virem chřipky mohou souviset s inhibicí syntézy kortikosteronu, čímž se snižuje náchylnost k nakažení virem chřipky u myší vystavených kontrolovanému stresu. Tato zjištění naznačují, že ochranné účinky vitamínu C při pneumonii vyvolané virem chřipky mohou souviset s inhibicí syntézy kortikosteronu, čímž se snižuje náchylnost k nakažení virem chřipky u myší vystavených kontrolovanému stresu. Tyto výsledky přispívají k porozumění mechanismu vitamínu C při ochraně před infekcí virem chřipky.¹⁰

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S VYSOKÝMI DÁVKAMI VITAMINU C PŘI LÉČBĚ ONEMOCNĚNÍ COVID-19

Wang a kol. uvádějí u 138 svých pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19 míru přijetí na JIP 26 % a mortalitu 4,3 %.¹¹ Chen a kol. uvádějí, že ARDS se rozvinul u 17 (17 %) z 99 pacientů s potvrzeným onemocněním COVID-19, přičemž u 11 (11 %) z nich se stav za krátký čas zhoršil a tito pacienti zemřeli na multiorganové selhání.¹² Akutní organové selhání, zejména pulmonální selhání (syndrom akutní dechové tísně, ARDS), představuje hlavní mechanismus úmrtnosti na onemocnění COVID-19.

Hlavním znakem ARDS je významně zvýšený oxidační stres v důsledku rychlého uvolňování volných radikálů, cytokinů atd., který vede k poškození buněk, selhání orgánů a ke smrti. Proto včasné použití velkých dávek antioxidantů, zejména vitamínu C, hraje důležitou roli při zvládnutí

ní těchto pacientů s cílem efektivně bojovat proti oxidačnímu stresu.¹³

U pacientů s akutními virovými infekcemi bylo zaznamenáno spotřebování vitamínu C, zvýšení množství volných radikálů a zvýšení celulózní dysfunkce. Tyto pacienty je třeba léčit vitamínem C s cílem neutralizovat volné radikály v celém organismu i uvnitř buněk, zachovat fyziologické funkce a podpořit přirozené zotavení. Pokud se u pacientů rozvine sepse, má se ke konvenční léčbě sepse co nejdříve přidat intravenózní vitamín C. Japonské kolegium intravenózní léčby (JCIT) doporučuje intravenózní vitamín C v dávce 12,5/25 g (12 500–25 000 mg) při akutních virových infekcích (chřipka, herpes zoster, běžné nachlazení, zarděnky, příušnice atd.) a virových mimetických infekcích (idiopatická náhlá ztráta sluchu, Bellova obrna). U dospělých se intravenózní vitamín C v dávce 12,5 g podává v časně fázi onemocnění s mírnými symptomy a intravenózní vitamín C v dávce 25 g se podává při středně závažných až závažných symptomech.

Intravenózní vitamín C se obvykle podává jednou nebo dvakrát denně po dobu 2–5 za sebou následujících dní spolu s běžnou léčbou virových infekcí nebo bez této léčby.¹⁴

Na několika klinikách v Číně se vysoká dávka vitamínu C (10–20 g/infuze) úspěšně podávala pacientům s onemocněním COVID-19. Cheng¹⁵ prezentoval prvotní výsledky týkající se použití vysokých dávek vitamínu C při léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým průběhem onemocnění COVID-19: Všichni vážně nebo kriticky nemocní pacienti s onemocněním COVID-19 z oblasti Šanghaje se léčili ve zdravotnickém zařízení Shanghai Public Health Center – k 17. březnu 2020 to bylo celkem 358 pacientů s onemocněním COVID-19. V hlavní nemocnici v Šanghaji se přibližně 50 pacientů se středně závažným až závažným onemocněním COVID-19 léčilo vysokými dávkami intravenózního vitamínu C podávaného v rozmezí od 10 000 mg/den (středně závažné případy) do 20 000 mg/den (závažnější případy) po dobu 7–10 dnů. Závažnost se určila podle pulmonálního

stavu (většinou index okysličení) a koagulačního stavu. Stav všech pacientů, kterým byl podán intravenózní vitamín C, se zlepšil a nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Ve srovnání s průměrnou 30denní délkou hospitalizace pacientů s onemocněním COVID-19 byli pacienti léčení vysokými dávkami intravenózního vitamínu C hospitalizováni o 3–5 dní méně. Jeden vážně nemocný pacient, jehož stav se rychle zhoršoval, dostal bolusovou dávku 50 000 mg v průběhu čtyř hodin. Pacientův plicní stav (index okysličení) se stabilizoval a zlepšil. Žádný pacient, který byl léčen vysokými dávkami intravenózního vitamínu C, neohlásil žádné vedlejší účinky.

Probíhají další klinické studie s vysokými dávkami intravenózního vitamínu C.⁹

PŘEDCHOZÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S VYSOKÝMI DÁVKAMI VITAMINU C V LÉČBĚ VÁŽNĚ NEMOCNÝCH PACIENTŮ

Klinické studie prokázaly, že přidání vysokých dávek vitamínu C nad rámec standardní léčby pacientů závislých na umělé plicní ventilaci zkrátilo dobu strávenou na JIP a dobu trvání umělé plicní ventilace.¹⁶ Vitamín C nabízí největší přínosy pacientům, kteří jsou na umělou plicní ventilaci připojeni nejdéle, což odpovídá nejvážněji nemocným pacientům. V pěti studiích, do nichž bylo zařazeno 471 pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci během více než 10 hodin, zkrátil vitamín C podávaný v dávce 1–6 g/den dobu použití ventilace v průměru o 25 % ($p < 0,0001$).¹⁷ To potvrdili i Hill a kol. u pacientů podstupujících operaci srdce: vitamín C ovlivnil důležité výsledky klinicky i ekonomicky (např. délka pobytu na JIP a délka hospitalizace, doba použití umělé plicní ventilace) a snížil incidenci fibrilace síní.¹⁸ Podle dvojice Zhang a Jativa¹⁹ může podání intravenózního vitamínu C vést ke snížení spotřeby vazopresorů a snížení potřeby užití umělé plicní ventilace u kriticky nemocných pacientů.

V nedávné studii CITRIS-ALI u 167 pacientů se sepsí a ARDS se prokázalo, že in-

travenózní infuze vitamínu C (50 mg/kg v 5% dextróze a vodě, $n = 84$) každých 6 hodin během 96 hodin nezlepšila primární výsledek skóre dysfunkce orgánů ani nezměnila markery zánětu a vaskulárního poškození ve srovnání s placebem (pouze 5% dextróza ve vodě, $n = 83$). Ale mortalita, která představovala jeden ze 46 předem specifikovaných sekundárních koncových ukazatelů, byla při podávání vitamínu C významně nižší. Nejenže se vitamín C ve srovnání s placebem spojoval s významným snížením 28denní mortality z jakékoliv příčiny, ale spojoval se i s významně nižším počtem dní strávených na JIP během prvních 28 dní a s nižším počtem dní strávených v nemocnici v průběhu prvních 60 dní. Vitamín C zvýšil odstraňování alveolární tekutiny tím, že bránil hromadění aktivních neutrofilů v alveolárních prostorech, čímž omezil poškození alveolárního epitelu vodními kanály a podpořil jejich zvýšenou expresi. Kromě toho vitamín C zabránil tvorbě neutrofilních extracelulárních pastí, což je biologická událost v aktivovaných neutrofilech, která přispívá k vaskulárnímu poškození.²⁰ I publikované kazuistiky podporují zjištění o prospěšných účincích intravenózního vitamínu C při ARDS indukovaném virem.²¹

STRATEGICKÉ ÚVAHY

Vitamín C Injektapas 7,5 g koncentrát pro infuzní roztok je v současnosti schválen a klinicky používán k léčbě vysokými dávkami klinického nedostatku vitamínu C, který nelze změnit příjmem potravy nebo podáváním perorálních přípravků, a k léčbě methemoglobinemie u dětí. Na základě klinických zkušeností s vysokými dávkami intravenózního vitamínu C u kriticky nemocných pacientů, zejména pacientů s COVID-19, se společnost Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH snaží rozšířit indikaci tohoto přípravku o podpůrnou léčbu pacientů se středně těžkým až těžkým průběhem onemocnění COVID-19.

Převzato: Zdravotnické noviny 27/16. 8. 2020 (Slovensko)

LITERATURA

1. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6377–6381.
2. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6 Suppl):1113S–1118S.
3. 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;9:2565–2569.
4. Melhem A, Stern M, Shibolet O, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; Sep;39:737–742.
5. Long CL, Maul KI, Krishnan RS, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res* 2003;109:144–148.
6. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019;9:73–79.
7. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017;9:pii:E339.
8. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020;12:e7560.
9. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;9:pii:E1211.
10. Cai Y, Li YF, Tang LP, et al. A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. *Biomed Res Int* 2015;2015:675149.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl* 2020 Jan 30.
13. Cheng RZ, Shi H, Yanagisawa A, et al. Early Large Dose Intravenous Vitamin C is the Treatment of Choice for 2019-nCoV Pneumonia. *Orthomolecular Medicine News Service*, Feb 16, 2020.
14. Saul AW, Yanagisawa A. Hospital-based Intravenous Vitamin C Treatment for Coronavirus and Related Illnesses. *Orthomolecular Medicine News Service*, Feb 2, 2020.
15. Cheng R. Successful High-Dose Vitamin C Treatment of Patients with Serious and Critical COVID-19 Infection. *Orthomolecular Medicine News Service*, Mar 18, 2020. <https://orthomolecular.activehosted.com/index.php?action=social&chash=0a09c8844ba8f0936c20bd791130d6b6.148&s=5012cd99396debdbf55abe5af2a66c81>
16. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11:pii:E708.
17. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *J Intensive Care* 2020 Feb 7;8:15.
18. Hill A, Clasen KC, Wendt S, et al. Effects of Vitamin C on Organ Function in Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11:pii: E2103.
19. Zhang M, Jatava DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312118807615.
20. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1261–1270.
21. Fowler AA 3rd, Kim C, Lepler L, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med* 2017;6:85–90.