

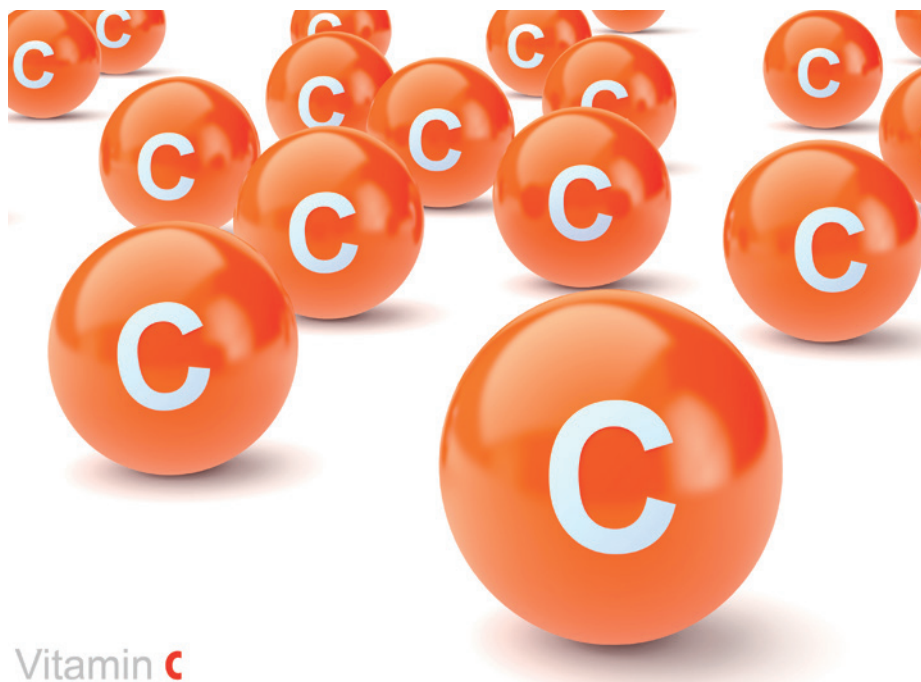
Role vitamínu C v prevenci a komplementární léčbě covidu-19

Pandemie onemocnění covid-19, způsobeného koronavirem SARS-CoV-2, postavila medicínu před dosud nevyřešený problém terapie a prevence této choroby. V současnosti probíhá celá řada klinických studií, které ověřují účinnost a bezpečnost nejrůznějších léčiv u pacientů s covidem-19. Vzhledem ke zcela zásadní roli zánětlivého procesu spojeného s takzvanou cytokinovou bouří v patogenezi covidu-19 je jedním z testovaných léčiv kyselina askorbová (vitamin C), látka s protizánětlivými, antioxidačními a imunostimulačními účinky, jež může ovlivnit průběh tohoto onemocnění, ale může být účinná i v jeho prevenci. Touto problematikou se zabývá článek, publikovaný v roce 2020 v časopise Nutrition.¹

Patogenetická role cytokinové bouře

Covid-19 představuje, vzhledem k dosud nevyřešeným problémům s účinnou a bezpečnou léčbou i ke stále se proměňující povaze viru, nebezpečné onemocnění, které pacienty ohrožuje rozvojem akutního syndromu respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Přibližně 5 % pacientů postižených covidem-19 se dostává do kritického stavu vyžadujícího hospitalizaci na jednotkách intenzivní péče s mechanickou ventilací, přičemž podle některých údajů je u 42 % z těchto pacientů průběh onemocnění fatální.² Bohužel není zatím k dispozici žádná specifická léčba tohoto onemocnění, přestože se řada léčiv zkouší a probíhá mnoho studií. Předběžně (v režimu nouzového použití) byla lékovými agenturami povolena některá léčiva (například ze skupiny antivirotik a monoklonálních protilátek), která mají zabránit progresi onemocnění do těžkého stadia.

Důležitou součástí patogeneze covidu-19 je takzvaná cytokinová bouře, která představuje neadekvátně výraznou reakci organismu na virus SARS-CoV-2 s vysokým stupněm produkce prozánětlivých cytokinů. Právě tato cytokinová bouře souvisí s častým výskytem závažné pneumonie, která je příčinou ARDS, nejnebezpečnějšího projevu covidu-19. Vysoké hladiny prozánětlivých cytokinů výrazně zhoršují prognózu pacientů. Významnou roli v této neadekvátní zánětlivé reakci hrají cytokiny IL-6 (interleukin 6) a GM-CSF (granulocyte-



Vitamin C

-macrophage colony-stimulating factor). Kromě toho hraje v cytokinové bouři (a rozvoji ARDS) značnou roli aktivace Th1 lymfocytů.³ Z těchto zjištění plyne předpoklad, že právě ovlivnění těchto procesů by mohlo být důležitou složkou léčby kriticky nemocných s covidem-19.

Role interleukinu 6

Jedním z důležitých cytokinů, jehož zvýšená hladina je součástí cytokinové bouře u pacientů se závažnou formou covidu-19 (ale i dřívější koronavirové infekce SARS a

MERS), je klíčová multifunkční prozánětlivá molekula IL-6.⁴ Hladina IL-6 je u závažně nemocných s covidem-19 vysoká a u vyléčených postupně klesá k normě. Studie ukázaly, že vitamin C snižuje hladinu IL-6 v endotelu. Mezi probíhajícími studiemi zaměřenými na léčbu covidu-19 je i klinická studie zabývající se tímto klíčovým cytokinem, s použitím monoklonální protilátky proti receptoru IL-6 sarolimabu.

Zajímavé je, že IL-6 hraje pravděpodobně roli i v tom, že starší pacienti s covidem-19 jsou častěji postiženi závažnou pneumo-

nií.² Zdálnivě je to paradoxní jev, protože reaktivita imunitního systému s věkem klesá, proto by „cytokinová bouře“, tedy jakási „přehnaná reakce imunity na infekci“ měla seniory postihovat méně často. Důvodem je nejspíše právě hladina IL-6, která s věkem stoupá, proto vzniká prozánětlivý stav a činí starší osoby pro závažnou formu covidu-19 zranitelnější (již v epidemii SARS-CoV-1 byla prokázána výraznější cytokinová bouře právě u seniorů).

Zvýšená hladina IL-6 je spojena s vyšší frekvencí syndromu multiorgánové dysfunkce.⁴ Právě IL-6 hraje roli i v tom, že pneumonií jsou při covidu-19 častěji postiženi muži a jedinci s obezitou a hypertenzí. Průměrná hladina IL-6 u mužů je vyšší než u žen (testosteron tuto hladinu zvyšuje a estrogény snižují). Pokud jde o vliv obezity, ukázalo se, že adipocyty jsou ve významném množství IL-6, proto obézní mívají vyšší hladinu tohoto cytokinu a proto je obezita prozánětlivým stavem. A je známo, že zvýšená hladina IL-6 je významným prediktorem závažnosti průběhu covidu-19, včetně rizika potřeby mechanické ventilace.⁵

Pleiotropní působení vitamínu C

Vitamin C (kyselina askorbová, askorbát) je významný nutrient s pleiotropním působením. Je nejen silným antioxidantem, ale hraje roli také v celé řadě vitálně důležitých oblastí, například v syntéze kolagenu, energetickém metabolismu, vstřebávání železa, syntéze hormonů, neurotransmiterů a v mnoha dalších fyziologických procesech. Důležitá je jeho role v

antimikrobiální a protivirové imunitě, má velmi podstatné imunomodulační účinky, především pokud je podáván ve vyšších dávkách.⁶ Podpůrné působení vitamínu C na imunitu má celou řadu komponent. Například přispívá k inhibici nukleárního faktoru kappa-B (NFκB), důležitého prozánětlivého transkripčního faktoru, a hraje základní roli v protiiinfekční (ale i protinádorové) imunitě, v genetické regulaci produkce cytokinů, chemokinů, adhezních molekul. Vitamin C inhibuje například tvorbu prozánětlivých cytokinů TNF-alfa (tumor necrosis factor alpha). Tento účinek je závislý na dávce, snižuje prozánětlivou signalizaci prostřednictvím faktoru GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), řadou mechanismů přispívá k tlumení prozánětlivých procesů.⁶ Navíc vitamin C ve vyšších dávkách má schopnost regulovat proliferaci a funkci T lymfocytů, B lymfocytů a NK buněk (natural killers).⁷

Právě tento multifaktoriální, především protizánětlivý a protiiinfekční vliv na imunitu vedl k předpokladu, že by tato látka mohla významně pomoci v tlumení cytokinové

Vysoké hladiny prozánětlivých cytokinů výrazně zhoršují prognózu pacientů.

bouře a zlepšení stavu imunity u pacientů s covidem-19. Důležité je také antioxidantní působení vitamínu C. Oxidativní stres totiž hraje v rozvoji covidu-19 významnou roli⁸ a vede k poškození plicní tkáně i ke snížení bariérové funkce sliznic, tedy té složky vrozené imunity, která tvoří základní bariéru v obraně proti bakteriím a virům.⁷

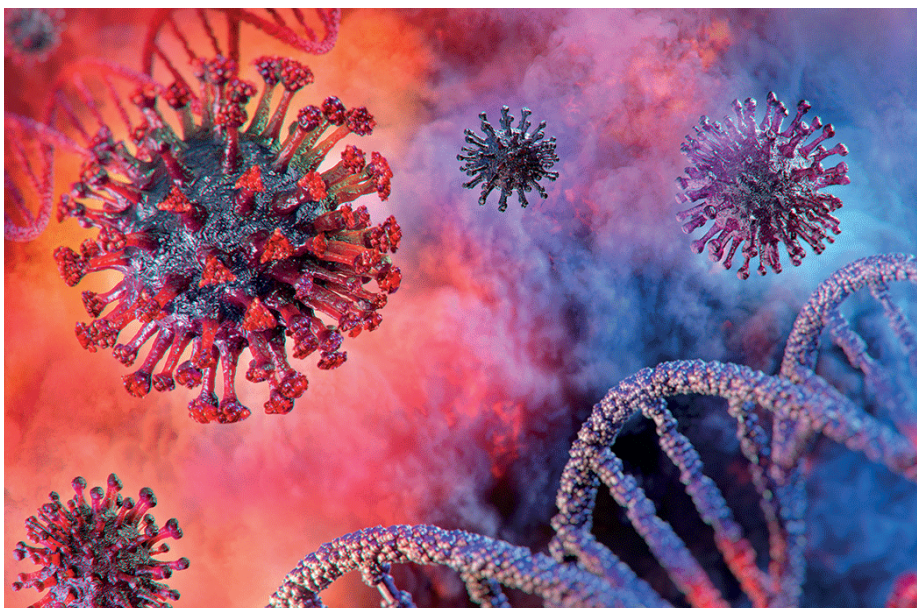
Vitamin C svým antioxidantním a protizánětlivým účinkem podporuje hojení oxidativního poškození bronchiálního epitelu. Pokud jde o vliv na morfolologii a funkci plic (což má zásadní význam u covidu-19, kde právě plíce jsou nejohroženějším orgánem), vitamin C má schopnost podporovat odtok alveolární tekutiny z plicních alveolů, a to svým epigenetickým a transkripčním působením na proteinové kanály, které regulují clearance alveolární tekutiny.⁹ Askorbát tímto účinkem může snižovat závažnost příznaků ARDS a zlepšovat funkci plic.

Vitamin C a covid-19

Vzhledem ke kritické roli IL-6 (i dalších protizánětlivých cytokinů) při rozvoji závažných forem covidu-19, schopnosti vitamínu C snižovat hladiny prozánětlivých cytokinů a s přihlédnutím k dalším, především antiinfekčním účinkům, lze předpokládat, že kyselina askorbová může hrát prospěšnou roli v prevenci a léčbě tohoto onemocnění. Svým komplexním působením na zánětlivý proces by mohl být vitamin C výhodnější než specifické blokátory jednotlivých cytokinů.

Pokud jde o ovlivnění rizikových komorbidit, které zhoršují průběh covidu-19, randomizovaná studie ukázala, že kyselina askorbová (v dávce 1000 mg/den) snižuje zánětlivou aktivitu u pacientů s obezitou a diabetem.¹⁰ To je jeden z důvodů, proč vitamin C představuje perspektivní léčivo pro komplexní terapii covidu-19. Dalším faktorem, který podporuje jeho význam v této roli, je skutečnost, že má schopnost inhibovat takzvanou netózu (NET, neutrophil extracellular traps), což je patologický proces zhoršující průběh covidu-19 a zvyšující mortalitu.⁷ Jiným důležitým účinkem vitamínu C v těchto souvislostech je prevence trombotických a tromboembolických stavů, které jsou častou komplikací u pacientů se závažnou formou covidu-19.¹¹

Některé studie ukázaly, že řádové gramové denní dávky vitamínu C výrazně zlepšují řadu imunitních funkcí.⁷ Podávání vysokých dávek vitamínu C jako antioxidantu, imunostimulační látky, která



posiluje protivirovou imunitu, bylo navrženo již v průběhu epidemie SARS-CoV-1, a objevuje se znovu s vypuknutím současné koronavirové pandemie. V animální studii se ukázalo, že vitamin C zvyšuje odolnost proti koronavirové infekci.¹ Navíc vitamin C zlepšuje odpověď na stres, zvyšuje přežití osob ve stresových situacích.¹² Studie ukázaly, že jeho podávání je prospěšné pro zlepšení stavu pacientů s pneumonií¹³, snížení potřeby mechanické ventilace a zkrácení hospitalizace pacientů na jednotkách intenzivní péče.¹⁴ Účinnost vitaminu C byla výraznější u pacientů v závažnějším stavu. Klinická studie ukázala, že u nemocných se sepsí nebo syndromem dechové tísně (ARDS) podávání vitaminu C významně snížilo výskyt multiorgánového selhání, snížilo mortalitu a zlepšilo dlouhodobou prognózu.¹⁵

Ze studií využití vysokých infuzních dávek vitaminu C v onkologii je známo, že dávky do 1,5 g/kg jsou pacienty při dodržování příslušných pravidel dobře tolerovány.¹⁶ Pro takové dávky je vhodná parenterální cesta podání. Je ale známo, že tolerance podané perorální dávky se u mnoha pacientů zvyšuje se závažností onemocnění souvisejících s deficitem askorbátu. Pro účely prevence, ale i pro pacienty, u kterých není možné z nějakých důvodů podat vysokou dávku intravenózně, je vhodnou formou perorální liposomální léková forma, která umožňuje vstřebání výrazně vyšších dávek. V současné době probíhá více než deset klinických studií komplementárního použití vysokodávkovaného vitaminu C (v kombinaci s některými jinými léčivy) u pacientů s covidem-19.¹⁷ Podávané dávky jsou v řádu gramů, ve velikosti dávky, kritériích zařazení do studie i v hodnocených parametrech se jednotlivé studie liší. Například v čínské randomizované, placebem kontrolované studii, jejíž popis byl publikován,¹⁸ byl pacientům s diagnostikovaným onemocněním covid-19, kteří byli přijati na jednotku intenzivní péče, podáván vitamin C po dobu sedmi dní v dávce 12 gramů dvakrát denně (v odstupu 12 hodin) formou čtyřhodinové infuze. Kontrolní skupina dostávala placebo. Jiná farmakoterapie nebyla užívána, pouze standardní podpůrná péče. Výsledky studie dosud nebyly publikovány. Souhrnně se aplikací vitaminu C v prevenci a léčbě zabývá řada odborných publikací.^{1,19}

Vitamin C svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem podporuje hojení oxidativního poškození bronchiálního epitelu.

Závěr

V etiologii závažné formy onemocnění covid-19 se zánětlivým poškozením plic a progresí do respiračního selhání hraje zásadní roli extrémní reakce imunity s takzvanou cytokinovou bouří, jejíž součástí je zvýšení hladin interleukinu 6 a dalších prozánětlivých cytokinů. Z řady studií je známo, že zánětlivé stavy jsou spojeny s nedostatkem vitaminu C v organismu a že tento vitamin ve vysokých dávkách má schopnost snížit hladinu prozánětlivých cytokinů, tlumit intenzitu zánětlivého procesu a zlepšit stav pacientů v závažném klinickém stavu, například sepse. Vzhledem k těmto klinickým důkazům účinnosti kyseliny askorbové u závažných stavů a s přihlédnutím k tomu, že jde o bezpečné a dostupné léčivo, je podle autorů referovaného článku (ale i další dostupné literatury k této tematické) vitamin C látkou vhodnou jak pro profylaxi covidu-19 (v dávce 1 až 2 g denně perorálně, výhodná je liposomální forma, která umožňuje podstatně vyšší vstřebávání a vysokou biologickou dostupnost kyseliny askorbové), tak pro komplementární léčbu tohoto onemocnění (ve vysokých dávkách v řádu gramů, podávaných intravenózně). Výsledky řady takto zaměřených klinických studií, zahájených v roce 2020, poskytnou detailnější důkazy v této oblasti. ■

Literatura

1. Fejaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 2020;79-80:110948.
2. Intensive Care National Audit & Research Centre. ICNARC report on COVID-19 in critical care. Available at: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>. Accessed 21.2.2021.

3. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
4. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020:102452.
5. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:769-77.
6. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol* 2019;9:73-9.
7. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
8. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 2020;51:384-7.
9. Bharara A, Grossman C, Grinnan D, et al. Intravenous vitamin C administered as adjunctive therapy for recurrent acute respiratory distress syndrome. *Case Rep Crit Care* 2016;2016:1-4.
10. Ellulu MS, Rahmat A, Patimah I, et al. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: A randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3405-12.
11. Sathler PC, Louren, co AL, Saito MS, et al. The antihemostatic profile of vitamin C: Mechanisms that underlie the technical application of a physiological molecule. *Arch Biol Sci* 2016;68:325-31.
12. Marik PE. Vitamin C: An essential "stress hormone" during sepsis. *J Thorac Disease* 2020;12:S84-8.
13. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system. Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12:236.
14. Hemila H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: A meta-analysis. *Nutrients* 2019;11:708.
15. Fowler AA, Truwit 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. *JAMA* 2019;322:1261.
16. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. PDQ high-dose vitamin C. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389504/>. Accessed 21.2.2021.
17. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vitamin+c+AND+COVID-19&Search=Search>. Accessed 21.2.2021.
18. Liu F, Zhu Y, Zhang J, et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e039519.
19. Holford P, Carr AC, Jovic TH, et al. Vitamin C – an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients* 2020;12:3760.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.