

ROLE VITAMINU C V LÉČBĚ BOLESTI:

nové pohledy na možnosti uplatnění a mechanismy účinku

*Vitamin C je látka nepostradatelná pro celou řadu funkcí lidského organismu; deficit tohoto vitamínu se proto projevuje řadou patologických příznaků. Jedním ze symptomů, jimiž se projevuje výrazný nedostatek vitamínu C, je bolest. Je známo, že muskuloskeletální bolest patří k základním příznakům skorbutu; především jde o artralgie, ale i bolesti svalů. V současnosti jsou k dispozici důkazy, že podávání vitamínu C pacientům s deficitem askorbátu v dávkách a ve formě, která umožňuje odstranění tohoto deficitu, vede také k vymizení bolesti. V časopise *Translational Medicine* byl v roce 2017 publikován článek, v němž autoři přehledně shrnují výsledky studií účinnosti vitamínu C v léčbě bolesti a definují nově i některé mechanismy tohoto analgetického účinku.¹ Článek ukazuje na základě rychle rostoucího množství studií (autoři uvádějí celkem 133 citací!), že uplatnění vitamínu C v léčbě stavů spojených s bolestí je aktuální téma a možnosti praktické aplikace se stále rozšiřují.*

Deficit vitamínu C a zvýšená potřeba suplementace

V úvodu se autoři zaměřují na deficit vitamínu C a jeho výskyt u pacientů s některými chorobami. Deficit vitamínu C (definovaný jako plazmatická hladina nižší než 11 mikromolů/litr) není ani v rozvinutých zemích tak vzácným úkazem; např. v USA se udává prevalence v populaci 6 %. Značný deficit až na skorbutické úrovni se vyskytuje u starších hospitalizovaných pacientů,² hospitalizovaných v kritickém stavu,³ a onkologických pacientů.⁴ Hospitalizovaní obecně mají vyšší výskyt hypovitaminózy C (definované jako plazmatická hladina pod 23 mikromolů/litr).⁵ V této souvislosti je zajímavé zmínit, že zvířata, která jsou schopna syntetizovat kyselinu askorbovou, v situaci stresu, nemoci, či pokud jsou jim podávány léky, zvyšují vnitřní syntézu vitamínu C.

Analogicky lze pozorovat u hospitalizovaných pacientů zvýšenou spotřebu vitamínu C, která se projevuje plazmatickým deficitem. Zatímco běžná potřeba vitamínu C u zdravých odpovídá přibližně 100–200 mg/den, u operovaných či závažně nemocných pacientů je potřeba vitamínu C mnohem vyšší.⁶ Např. u onkologických pacientů nestačí běžná suplementace k obnovení fyziologických hladin; důvodem je skutečnost, že plazmatickou hladinu vitamínu snižuje nejen onemocnění, ale i podávaná léčba, nejen chemoterapeutika,⁷ biologická léčiva,⁸ ale např. i kyselina acetylsalicylová.⁹

Vitamin C a bolest u onemocnění pohybového systému

Perzistující muskuloskeletální bolest a s ní spojený komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS) u onemocnění pohybového systému souvisí se senzitivací periferních i centrálních nociceptivních neuronů. Deficit vitamínu C je spojen např. se spinální bolestí.¹⁰ Vitamin C se vyznačuje schopností ovlivňovat činnost buněk muskuloskeletálního sys-

tému.¹¹ K mechanismu tohoto působení patří vliv na expresi určitých genů (např. prostřednictvím transkripčních či epigenetických faktorů). U pacientů po operacích zápěstí a kotníku suplementace vitamínu C vedla k poklesu bolestivosti, rep. výskytu CRPS.¹²

Obdobný efekt vitamínu C potvrdily i metaanalýzy u pacientů s operacemi kostních fraktur.¹³ Jako výhodná se z tohoto hlediska jevila profylaxe bolesti suplementací vitamínu C u pacientů po operaci osteoartrózy (0,5 g/den).¹⁴ U pacientů s osteoartrózou kyčle a/nebo kolene se významně snížila bolestivost po profylaxi vitamínem C (1 g/den p.o. po dobu 2 týdnů) oproti placebo.¹⁵ Velmi výrazné bylo snížení bolesti ve studii u pacientů s revmatoidní artritidou po podávání infuzního vysokodávkovaného vitamínu C dvakrát týdně.¹⁶ V této souvislosti je třeba uvést, že pacienti s revmatoidní artritidou mají v průměru výrazně sníženou plazmatickou hladinu než zdraví, udává se, že méně než poloviční.¹⁷

Pagetova choroba je lokalizovanou poruchou remodelace kosti, při které dochází k nadměrné kostní resorpci, následované kompenzatorně zvýšenou novotvorbou strukturálně neplnohodnotné kosti s následným vznikem fraktur, bolestí kostí a kloubů. Studie, do které byli zařazeni pacienti s touto chorobou, ukázala, že podávání vitamínu C ve velkých dávkách (3 g/den p.o. po dobu 2 týdnů) snížilo kostní a kloubní bolest u 50 % pacientů a u 20 % došlo dokonce k úplnému vymizení bolesti.¹⁸ U těchto pacientů byla pozorována nejvyšší exkrece hydroxyprolinu, což by svědčilo pro souvislost analgetického efektu vitamínu C s jeho rolí jako kofaktoru hydroxyláz zodpovědných za syntézu kolagenu. V jiné studii byl pacientům s touto chorobou podáván vitamin C v dávce 3 g/denně spolu s kalcitoninem; u responderů ve skupině, kde byla podávána kombinace s vitamínem C, byla míra analgezie vyšší.¹⁹

Podávání vitamínu C představuje bezpečnou a účinnou komplementární terapii při stavech spojených s akutní či chronickou bolestí; výhodou je, že podávání snižuje potřebu opioidních analgetik, omezuje tím riziko vzniku nežádoucích účinků i riziko vzniku závislosti na opioidech.

Vitamin C a bolest při virových infekcích

Virové infekce jsou často spojené s myalgii, artralgiemi nebo neuralgiemi.²⁰ Příkladem může být infekce herpes zoster, která se projevuje bolestivým exantémem. U některých pacientů se objevuje navíc postherpetická neuralgie, která může přetrvávat měsíce až roky a jejíž příčinou je virem způsobené poškození neuronů. Bolest může být středního až intenzivního stupně, může být pálivá, bodavá, svědivá, spojená s hypersenzitivitou a parestéziemi.²¹ Bylo zjištěno, že tito pacienti postižení postherpetickou neuralgií mívají hypovitaminózu C.²² V řadě studií se prokázalo, že při

intravenózním podáváním vitamínu C (v dávce 2,5–15 g/den denně nebo obden po dobu 5–14 dní) se intenzita bolesti výrazně snižuje.²³⁻²⁷

Ve follow-up studii s pacienty s herpes zoster byl podáván intravenózně vitamin C 2-4krát týdně v dávce 7,5 g celkem po dobu 2 týdnů.²⁸ Bolest se snížila v průměru na méně než poloviční intenzitu, poklesla u 92 % pacientů. Pokles výskytu postherpetické neuralgie u pacientů s herpetickou infekcí po i.v. aplikaci vitamínu C (oproti placebo) potvrdily dvě další studie, obě v dávce 50 mg/kg hmotnosti 3 krát během 5 dnů.²⁹⁻³⁰

Obdobnou roli může sehrát vitamin C i u dalších virových infekcí spojených s bolestmi. Příkladem může být infekce virem Chikunguya, jež se projevuje závažnými artralgiemi, které trvají týdny až roky.³¹ V prospektivní studii u pacientů s touto infekcí vedlo podávání infuzí s 25–50 g vitamínu C k 60% poklesu bolesti, u 9 % bolest úplně vymizela.³²

Vitamin C a bolest u onkologických onemocnění

Bolest je jeden nejběžnějších příznaků u onkologických onemocnění a výrazně snižuje kvalitu života pacientů.³³ Ke vzniku bolesti může přispívat řada faktorů: samotný tumor, metastázy, ale i léčba. Může jít o směs různých typů bolesti, např. nociceptivní, neuropatickou a kostní bolest. Kostní metastázy způsobují bolest, na které se podílí neuropatická, nociceptivní a zánětlivá složka.³⁴ Onkologičtí pacienti mají typicky deficit vitamínu C³⁵⁻³⁶ a zároveň i zvýšené požadavky oproti zdravému organismu,⁷ k deficitu a zvýšeným požadavkům přispívá i onkologická léčba.⁸ Vysokodávkovaný perorální i intravenózní vitamin C je již po několik desetiletí používán jako komplementární léčba těchto pacientů.³⁷ Studie ukázaly, že vitamin C zvyšuje kvalitu života nemocných, včetně snížení bolesti, snižuje i spotřebu analgetik.³⁸⁻⁴⁰

Ve studii ze 70. let 20. století Cameron a Campbell³⁹ prokázali účinek kombinace vysokodávkovaného perorálního a infuzního vitamínu C na snížení kostní bolesti. Retrospektivní studie, do nichž byli zařazeni pa-

cienti s intenzivní bolestí způsobenou kostními metastázami, ukázaly že u některých pacientů vede podávání 2,5 g vitamínu C jedenkrát týdně intravenózně k potlačení či vymizení bolesti.^{41,42}

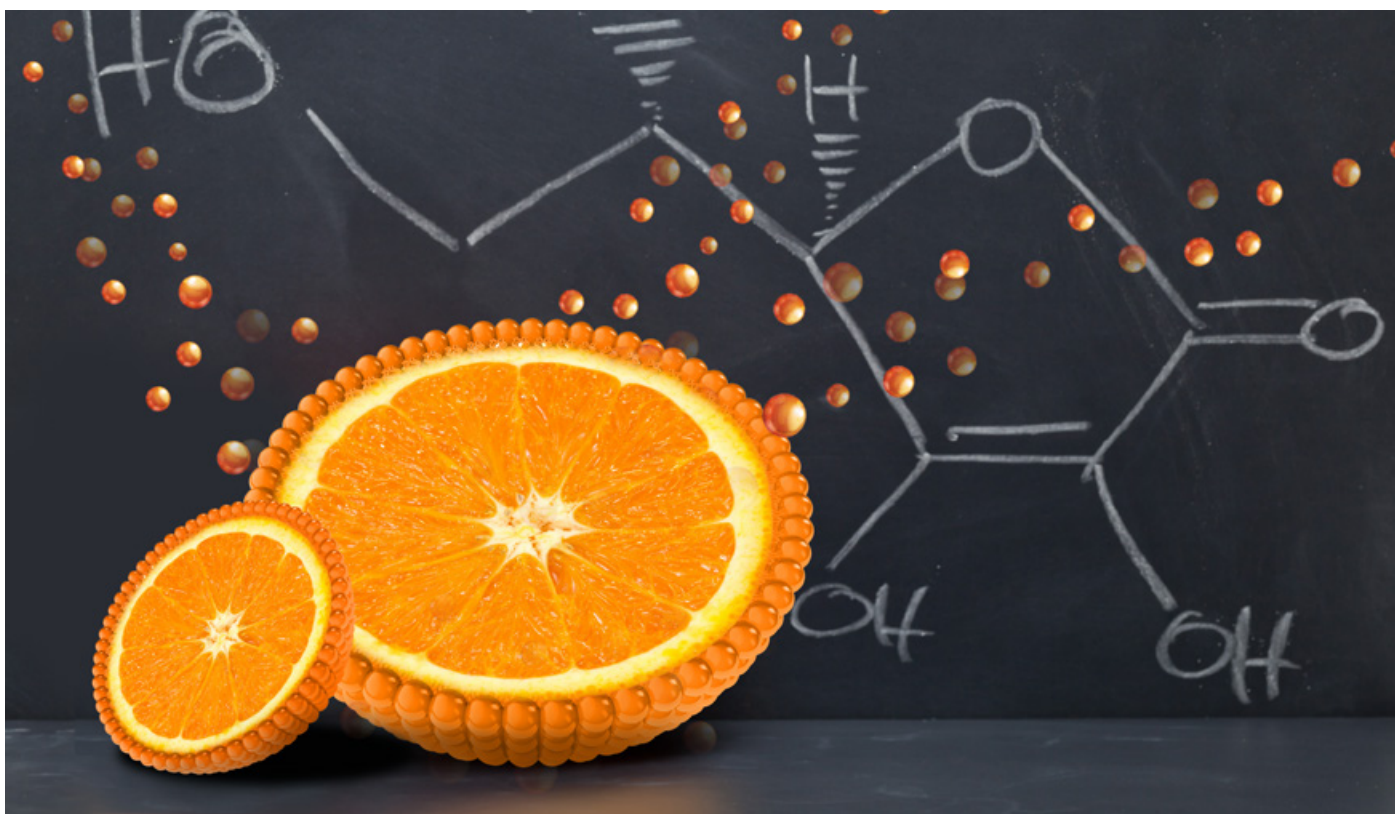
Během poslední dekády byla publikována řada studií zaměřených na význam vysokodávkovaného vitamínu C na příznaky spojené s onkologickým onemocněním včetně bolesti.⁴³⁻⁴⁴ Většina podobně zaměřených klinických studií prokázala více než minimálně 30% snížení intenzity bolesti.⁴⁵ Ve dvou prospektivních studiích (Yeom, Takashi) u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním vedlo podávání vysokodávkovaného vitamínu C (10–100 g 2krát týdně) k 30–44% poklesu intenzity bolesti.⁴⁶⁻⁴⁷ Obdobný účinek vysokodávkovaného vitamínu C u onkologicky nemocných potvrdila i kontrolovaná studie I.fáze.⁴⁸

Vitamin C a léčba opioidními analgetiky

Terapie opioidními analgetiky je užívána u stavů spojených s bolestí střední až vysoké intenzity. Opiáty mají řadu nežádoucích účinků od nauzey, zvracení a zácpy po útlum dýchacího centra.⁴⁹ Protože účinky opioidních analgetik (včetně těch nežádoucích) jsou závislé na dávce, je žádoucí používat co nejnižší účinných dávek. Prospěšné je proto užívání koanalgetik, která umožňují snížení dávek opiátů při zachování dostatečného účinku.

Již v sedmdesátých letech 20. století prokázali Cameron a Pauling, že u onkologických pacientů umožňuje podávání vysokých dávek vitamínu C snížit spotřebu opiátů, které se obvykle k léčbě nádorové bolesti užívají, a tím i snížit výskyt jejich nežádoucích účinků opioidních analgetik.^{39,50} Dokonce u některých pacientů bylo možno opiáty vysadit, aniž by se u nich projevil abstinenci příznaky.

V další studii⁴⁰ byla prokázána u onkologických pacientů v terminálním stadiu na dávce závislá souvislost mezi podáváním dávek vitamínu C a potřebou opioidních analgetik (opiáty vyžadovalo pouze 17 % pacientů, kteří dostávali vitamin C v dávce 5–30 g denně, zatímco v kontrol-



ní skupině 79 % pacientů). V placebem kontrolované studii u pacientů užívajících opioidy pro pooperační bolest vedlo intravenózní podávání vitamínu C (50 mg/kg hmotnosti) k poklesu intenzity bolesti a snížení potřeby morfinu. Obdobné výsledky přinesly i další studie.⁵¹⁻⁵²

Nejde jen o aditivní působení vitamínu C a opioidy, ale synergický účinek.⁵³ Vitamin C má tedy potenciál umožňující snížení dávek opioidů (někdy až jejich vysazení) a tím i omezuje riziko vzniku závislosti.

Způsob aplikace a farmakokinetika

Vzhledem k uvedenému značnému deficitu vitamínu u různých skupin pacientů je třeba pro dosažení analgetického efektu (ale i dalších prospěšných účinků) podávání relativně vysokých dávek vitamínu C. Protože v některých studiích byl používán perorální a v jiných intravenózní způsob aplikace vitamínu C, je vhodné připomenout některá farmakokinetická fakta. Po perorálním podání běžných lékových forem je vitamin C transportován střevním epitelem prostřednictvím saturabilních transportérů. Dávka 200 mg vitamínu C se absorbuje u běžných perorálních forem kompletně, dávka 500 mg z méně než 75 % a dávka 1250 mg z méně než 50 %. Plazmatická koncentrace vitamínu C většinou nepřesáhne 80 mikromolů/l. Po intravenózním podání lze dosáhnout až 250násobné plazmatické koncentrace.⁵⁴ Kompromisním řešením je perorální aplikace lipozomálních forem vitamínu C; vstřebávání není u nich omezeno střevními transportéry SVCT, proto jsou dosažitelné výrazně vyšší plazmatické hladiny vitamínu C oproti běžným perorálním lékovým formám.

Mechanismy analgetického působení vitamínu C

Autoři připomínají, že k analgetickému účinku vitamínu C přispívá několik mechanismů. Vitamin C jako silný antioxidant působí proti oxidativnímu stresu a tím i proti bolesti související s poškozením kyslíko-

vými radikály. Další mechanismus souvisí s protizánětlivým účinkem vitamínu C; tím, že snižuje produkci prozánětlivých cytokinů, podporujících rozvoj chronického zánětu s bolestí jako nedílným příznakem, působí analgeticky.

Autoři však upozorňují na nepříliš známý další mechanismus: vitamin C je kofaktorem syntézy katecholaminových neurotransmiterů, ovlivňuje tedy neuromodulaci.⁵⁵ Je kofaktorem enzymu dopamin-beta-hydroxylázy, která zajišťuje konverzi dopaminu na noradrenalin,⁵⁶ dále umožňuje syntézu dopaminu recyklováním kofaktoru tetrahydrobiopterinu, potřebného pro funkčnost enzymu tyrozin hydroxylázy;⁵⁷ obdobným mechanismem přispívá vitamin C i k syntéze neurotransmiteru serotoninu.⁵⁸ Důležitým faktem je, že inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu i noradrenalinu mají významný analgetický účinek.⁵⁹ Podávání vitamínu C osobám s deplecí askorbátu může tedy i svým působením na endogenní syntézu neurotransmiterů přispívat k analgetickému účinku, který byl v řadě studií prokázán.

Dalším mechanismem, který může přispívat k analgetickému účinku vitamínu C, je role v syntéze opioidních peptidů. Vitamin C je kofaktorem enzymu peptidylglycin-alfa-amidující mono-oxygenázy (PAM),⁶⁰ který umožňuje amidaci prekurzorů neuropeptidových hormonů, podstatnou pro jejich stabilitu a účinnost.⁶¹ Řada amidovaných neuropeptidů má výraznou opioidní aktivitu, např. endomorfín-1 a -2, které jsou široce exprimovány v CNS a imunitním systému a mají výrazný analgetický účinek, zvláště proti neuropatické bolesti, vykazují i protizánětlivou aktivitu. Nervová a neuroendokrinní tkáň, kde dochází k syntéze monoaminových neurotransmiterů a amidovaných neuropeptidů, obsahuje nejvyšší koncentrace vitamínu C z celého lidského organismu.⁶² Byl zjištěna deplece amidovaných neuropeptidů a zároveň vitamínu C u osob se závažnými infekcemi; z toho lze usuzovat, že deplece vitamínu C přispívá ke vzniku bolestivých symptomů díky snížené syntéze endogenních analgeticky působících neurotransmiterů a neuropeptidových hormonů. Pozorování, že aplikace vitamínu C snižuje potřebu opioidních analgetik,

zdravotnický prostředek



URO C-KONTROL

Diagnostická metoda stanovení deficitu vitamínu C v moči

- dostupná
- rychlá
- komfortní

potvrzuje tuto hypotézu. Podle některých zjištění může vitamin C působit analgeticky nejen svým přímým působením na syntézu uvedených látek, ale také zprostředkovaně, např. zvyšováním syntézy kalcitoninu, který kromě svého působení na kostní resorpci má i analgetický efekt, protože zvyšuje produkci beta-endorfinu.⁶³

Závěr

Akutní a chronická bolest významně snižuje kvalitu života pacientů. V posledních letech přináší výzkum stále větší množství důkazů, že podávání vitaminu C má u různých onemocnění analgetický účinek a tím zlepšuje kvalitu života pacientů.⁶⁴ Vzhledem ke značnému deficitu vitaminu C u pacientů trpících chorobami spojenými s bolestivými stavy je třeba pro dosažení analgetického efektu (ale i dalších prospěšných účinků) podávání relativně vysokých dávek, přičemž aplikace běžných perorálních forem vitaminu C vzhledem k jejich omezenému vstřebávání nestačí. Dosažení vyšších plazmatických hladin umožňuje podávání lipozomálních forem vitaminu C, nejvyšších hladin pak parenterální cesta aplikace. Autoři uvedeného článku definují nově jeden z mechanismů analgetického působení vitaminu C – zvyšování syntézy endogenních opioidů. Tato zjištění jsou podporována výsledky studií, které ukázaly snížení spotřeby opioidních analgetik u pacientů s bolestivými stavy, jimž byl podáván vysokodávkovaný vitamin C. Článek autoři uzavírají konstatováním, že podávání vitaminu C představuje bezpečnou a účinnou komplementární terapii při stavech spojených s akutní či chronickou bolestí; výhodou je, že podávání snižuje potřebu opioidních analgetik, omezuje tím riziko vzniku nežádoucích účinků i riziko vzniku závislosti na opioidech.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

Literatura

- Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *Transl Med* (2017) 15:77.
- Raynaud-Simon A, Cohen-Bittan J, Gouronnet A, et al. Scurvy in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2010;14:407–10.
- Holley AD, Osland E, Barnes J, et al. Scurvy: historically a plague of the sailor that remains a consideration in the modern intensive care unit. *Intern Med J* 2011;41:283–5.
- Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scurvy in patients with cancer. *BMJ* 1998;316:1661–2.
- Fain O, Paries J, Jacquart B, et al. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:419–25.
- Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:669–76.
- Mikirova N, Casciari J, Riordan N, et al. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients. *J Transl Med* 2013;11:191.
- Marcus SL, Dutcher JP, Paietta E, et al. Severe hypovitaminosis C occurring as the result of adoptive immunotherapy with high-dose interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. *Cancer Res* 1987;47:4208–12.
- Basu TK. Vitamin C-aspirin interactions. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982;23:83–90.
- Dionne CE, Laurin D, Desrosiers T, et al. Serum vitamin C and spinal pain: a nationwide study. *Pain* 2016;157(11):2527–35.
- Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, et al. The roles and mechanisms of actions of vitamin C in bone: new developments. *J Bone Miner Res* 2015;30:1945–55.
- Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, et al. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1424–31.
- Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, et al. Efficacy and safety of high-dose vitamin C on complex regional pain syndrome in extremity trauma and surgery—systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg* 2013;52:62–6.
- Zollinger PE, Ellis ML, Unal H, et al. Clinical outcome of cementless semi-constrained trapeziometacarpal arthroplasty, and possible effect of vitamin C on the occurrence of complex regional pain syndrome. *Acta Orthop Belg* 2008;74:317–22.
- Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeger* 2003;165:2563–6.
- Carr AC, Vissers MCM, Cook J. Parenteral vitamin C relieves chronic fatigue and pain in a patient presenting with rheumatoid arthritis and mononeuritis multiplex secondary to CNS vasculitis. *Case Rep Clin Path* 2015;2:57–61.
- Lunec J, Blake DR. The determination of dehydroascorbic acid and ascorbic acid in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Free Radic Res Commun* 1985;1:31–9.
- Basu TK, Smethurst M, Gillett MB, et al. Ascorbic acid therapy for the relief of bone pain in Paget's disease. *Acta Vitaminol Enzymol* 1978;32:45–9.
- Smethurst M, Basu TK, Gillett MB, et al. Combined therapy with ascorbic acid and calcitonin. *Acta Vitaminol Enzymol* 1981;3:8–11.
- Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, et al. The impact of varicella zoster virus: chronic pain. *J Clin Virol* 2010;48(Suppl 1):S8–13.
- Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000;61:2437–44.
- Chen JY, Chu CC, Lin YS, et al. Nutrient deficiencies as a risk factor in Taiwanese patients with postherpetic neuralgia. *Br J Nutr* 2011;106:700–7.
- Chen JY, Chu CC, So EC, et al. Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C. *Anesth Analg* 2006;103:1616–7.
- Geber WD, Müller D, et al. Vysokodávkovaná infuzní terapie vitamínem C. Praha: Edukafarm, 2012
- Schencking M, Sandholzer H, Frese T. Intravenous administration of vitamin C in the treatment of herpetic neuralgia: two case reports. *Med Sci Monit* 2010;16:CS58–61.
- Schencking M, Kraft K. Cantharidin patches and intravenous administration of vitamin C in the concomitant treatment of herpes zoster: a case report. *J Chinese Integrative Med* 2011;9:410–3.
- Byun SH, Jeon Y. Administration of vitamin C in a patient with Herpes Zoster—a case report. *Korean J Pain* 2011;24:108–11.
- Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2012;18:CR215–24.

29. Chen JY, Chang CY, Feng PH, et al. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain* 2009;25:562–9.
30. Kim MS, Kim DJ, Na CH, et al. A study of intravenous administration of vitamin C in the treatment of acute herpetic pain and postherpetic neuralgia. *Ann Dermatol* 2016;28:677–83.
31. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated longterm arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137.
32. Marcial-Vega V, Ixdian Gonzalez-Terron G, Levy TE. Intravenous ascorbic acid and hydrogen peroxide in the management of patients with chikungunya. *Bol Asoc Med Puerto R* 2015;107:20–4.
33. Buga S, Sarría JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control* 2012;19:154–66.
34. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer induced bone pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1647–54.
35. Mahdavi R, Faramarzi E, Seyedrezazadeh E, et al. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2009;130:1–6.
36. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17–20.
37. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS ONE* 2010;5:e11414.
38. Carr AC, Vissers MCM, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol* 2014;4:1–7.
39. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974;9:285–315.
40. Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982;23:103–13.
41. Kiziltan HS, Bayir AG, Demirtas M, et al. Ascorbic-acid treatment for progressive bone metastases after radiotherapy: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2014;20(Suppl 2):16–20.
42. Gunes-Bayir A, Kiziltan HS. Palliative vitamin C application in patients with radiotherapy-resistant bone metastases: a retrospective study. *Nutr Cancer* 2015;67:921–5.
43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
44. Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1713–21.
45. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *Vivo* 2011;25:983–90.
46. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 2007;22:7–11.
47. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Med Universe* 2012;2:49–53.
48. Stephenson CM, Levin RD, Spector T, et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:139–46.
49. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, et al. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 2003;19:286–97.
50. Cameron E, Baird GM. Ascorbic acid and dependence on opiates in patients with advanced disseminated cancer. *Intern Res Commun Syst* 1973;1:33.
51. Jeon Y, Park JS, Moon S, Yeo J. Effect of intravenous high dose vitamin C on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2016;2016:9147279.
52. Ayatollahi V, Dehghanpoor-Farashah S, Behdad S, et al. Effect of intravenous vitamin C on post-operative pain in uvulopalatopharyngoplasty with tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 2017;42:139–43.
53. Zeraati F, Araghchian M, Farjoo MH. Ascorbic Acid interaction with analgesic effect of morphine and tramadol in mice. *Anesthesiol Pain Med* 2014;4:e19529.
54. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3704–9.
55. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009;46:719–30.
56. Levine M. Ascorbic acid specifically enhances dopamine beta-monooxygenase activity in resting and stimulated chromaffin cells. *J Biol Chem* 1986;261:7347–56.
57. May JM, Qu ZC, Meredith ME. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;426:148–52.
58. Ward MS, Lamb J, May JM, Harrison FE. Behavioral and monoamine changes following severe vitamin C deficiency. *J Neurochem* 2013;124(3):363–75.
59. Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(Suppl 1):S15–9.
60. Prigge ST, Mains RE, Eipper BA, et al. New insights into copper monooxygenases and peptide amidation: structure, mechanism and function. *Cell Mol Life Sci* 2000;57(8–9):1236–59.
61. Merkle DJ. C-terminal amidated peptides: production by the in vitro enzymatic amidation of glycine-extended peptides and the importance of the amide to bioactivity. *Enzyme Microb Technol* 1994;16:450–6.
62. Hornig D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci* 1975;258:103–18.
63. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin in osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des* 2003;9:2659–76.
64. Carr AC, Vissers MC, Cook J. Relief from cancer chemotherapy side effects with pharmacologic vitamin C. *NZ Med J* 2014;127:66–70.