

**Wyższa Szkoła Rehabilitacji
z siedzibą w Warszawie
Kierunek: Ratownictwo Medyczne**

Mariusz Waruszewski

Nr albumu: 7865

Tytuł: Witamina C wsparciem w walce z sepsą

Praca licencjacka
napisana pod kierunkiem
dr Dariusza Kossona

Recenzent:
prof. dr hab. Krzysztof Bielecki

Warszawa, 2020 r.

Od Autora

Kilka lat temu mój brat trafił na oddział intensywnej terapii. Bezsilność jaka wtedy mi towarzyszyła patrząc jak ten krzepki czterdziestoletni mężczyzna, będący w stanie śpiączki farmakologicznej, umiera z powodu sepsy, zmieniła mnie na zawsze. Jego ciało zostało dosłownie w ciągu kilku dni zmienione przez sepsę w zespół rozkładających się narządów. Tak dzieje się, aż z 11 milionami ludzi na całym świecie. Oznacza to, że co niecałe 3 sekundy ktoś na naszym globie umiera z powodu sepsy. Są to bardzo smutne statystyki. Każda z ofiar to nie tylko cyfry, to ludzie których ktoś kochał, to ojcowie i matki, bracia i siostry, dziadkowie oraz również dzieci. Najbardziej boli śmierć najmniejszych dzieci, którym niedane było doświadczyć uroków życia. Zaraz po śmierci mojego brata postanowiłem zgłębić temat tego schorzenia, wobec którego medycyna bywa bezsilna i ma niewiele do zaoferowania.

Sepsa nie jest chorobą, a sieje śmierć. Może przytrafić się każdemu. Sepsa nie zważa na status społeczny, zasobność portfela, wiek, płeć, rasę czy religię. Jest bardzo demokratyczna i zabija częściej niż nowotwory. [Wielu celebrytów i postaci publicznych zostało dotkniętych sepsą.](#) Niektórzy przeżyli jej atak, inni niestety zmarli. Dla nas Polaków chyba najważniejszą ofiarą sepsy jest nasz rodak Jan Paweł II.

Jest mi niezmiernie miło przekazać Państwu do rąk efekt mojej pracy. **Publikację tę adresuje nie tylko do osób z wykształceniem medycznym,** ale również do zainteresowanych tematyką zakażeń i sepsy. Lektura ponad 200 różnych publikacji (w większości anglojęzycznych), kilkunastu książek medycznych z zakresu intensywnej terapii, interny, biochemii i fizjologii zmotywowała mnie do uporządkowania wiedzy na temat wykorzystania antyoksydantów (zwłaszcza witaminy C) w leczeniu sepsy. Uważam, że witamina C jest niedocenianą przez środowisko medyczne molekułą, a jej stosowanie może przynieść dobre rezultaty. Ufam, że dzięki tej lekturze wielu lekarzy w Polsce, przekona się do stosowania antyoksydantów w swej codziennej praktyce klinicznej. Staralem się zachować rzetelność i wiarygodność informacji podając bogatą literaturę przedmiotu na poparcie przedstawionych w pracy tez. Jestem niezwykle wdzięczny mojemu promotorowi dr Dariuszowi Kossonowi oraz recenzentowi prof. Krzysztofowi Bieleckiemu za okazane wsparcie i pomoc.

Udostępniam efekt swojej pracy całkowicie bezpłatnie. Proszę w celach prywatnych drukować, przekazywać i kopiować niniejsze opracowanie z zachowaniem informacji o autorze. Jeśli ta publikacja w jakikolwiek sposób pomoże Tobie lub twoim bliskim, to będzie to dla mnie największa nagroda za poświęcony trud w jej stworzenie.

Zachęcam do odwiedzenia witryny: www.SepsaBezTajemnic.pl. Zapraszam również do kontaktu ze mną. Jestem otwarty na wszelkie komentarze, uwagi i propozycje.

E-mail: mariusz.waruszewski@gmail.com

Życzę miłej lektury i zapraszam do podzielenia się swoimi opiniami oraz sugestiami!

Mariusz Waruszewski

Jak cytować tę pracę?

Waruszewski M. „Witamina C wsparciem w walce z sepsą”, Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie, Praca licencjacka na kierunku Ratownictwo Medyczne, Warszawa 2020.

Uwaga

Konieczna jest pisemna zgoda autora na jakiegokolwiek komercyjny wykorzystanie niniejszej pracy.

Streszczenie

Sepsa jest wyniszczającym stanem organizmu związanym z ogromnym bagażem ludzkiego cierpienia i śmierci. Rozwiązania problemu leczenia sepsy nie zapewniło ponad 100 opracowanych nowoczesnych środków farmakologicznych oddziałujących na określone cząsteczki lub szlaki przemian biochemicznych. Wciąż niedoceniane jest znaczenie antyoksydantów w terapii sepsy, choć obecnie uznaje się, że stres oksydacyjny odgrywa znaczącą rolę w patogenezie tego zespołu chorobowego. Wstępne dane wskazują, że podanie samej witaminy C lub jednoczesne zastosowanie hydrokortyzonu, witaminy C i tiaminy (terapia **HAT** ang.: **H**ydrocortisone, **A**scorbic Acid and **T**hiamine) jako terapia wspomagająca, może skutkować łagodzeniem niewydolności narządowej u pacjentów, u których występuje sepsa i wstrząs septyczny. Terapia HAT oparta jest na założeniu, że kombinacja łatwo dostępnych, bezpiecznych i tanich środków farmakologicznych oddziałujących na liczne składniki odpowiedzi organizmu na obecność czynnika zakaźnego, w sposób synergistyczny wpływa na naprawę rozregulowanego układu odpornościowego, zapobiegając niewydolności narządowej i śmierci. W tej pracy dokonano przeglądu przesłanek przemawiających za stosowaniem terapii HAT w sepsie, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę witaminy C.

Słowa kluczowe: sepsa; posocznica; wstrząs septyczny; hydrokortyzon; witamina C; kwas askorbinowy; tiamina; witamina B1, kwas alfa liponowy, melatonina;

SPIS TREŚCI

Od Autora	2
Streszczenie	4
Wstęp	6
Definicja sepsy	7
Patogeneza sepsy	8
Śródbłonek jako główny cel ataku w sepsie	10
W poszukiwaniu „magicznego pocisku”	12
Witamina C - właściwości i funkcje	16
Witamina C jako “hormon stresu”	20
Stres oksydacyjny w sepsie	21
Rola witaminy C w sepsie	24
Witamina C w ARDS w infekcji koronawirusem	36
Witamina C a powstawanie kamieni nerkowych	40
Hydrokortyzon	41
Tiamina	44
Hydrokortyzon, kwas askorbinowy i tiamina (HAT) w skojarzeniu	46
Kwas alfa-liponowy jako sprzymierzeniec witaminy C w walce z sepsą	51
Wpływ melatoniny na proces zapalny w sepsie	53
Podsumowanie	55

Wstęp

Zgodnie z najnowszymi danymi na sepsę umiera rocznie więcej pacjentów niż z powodu choroby nowotworowej. Sepsa jest aż co piątą przyczyną zgonów. Do niedawna sądzono, że sepsa na świecie rozwija się u 30 mln ludzi i powoduje 6-9 mln zgonów rocznie.^[1] Najnowsza publikacja na łamach pisma "Lancet" ze stycznia 2020 roku wskazuje na 49 mln zachorowań i 11 mln zgonów na całym świecie^[2]. Oznacza to, że co niecałe 3 sekundy z jej powodu umiera jedna osoba^[3]. Ekspertki podkreślają, że w swoim najnowszym raporcie uwzględnili dane pochodzące ze 195 krajów, w tym również tych o najmniejszym i średnim dochodzie. Ocenia się, że to właśnie w krajach o niskim poziomie zarobków dochodzi do sepsy częściej niż w państwach bogatszych. Odsetek zachorowań na sepsę w uboższych regionach świata może sięgać nawet 85%.

W zależności od kraju śmiertelność w sepsie utrzymuje się na poziomie od 15 do nawet 50%. Około 3 miliona noworodków oraz 1,2 miliona dzieci cierpi z powodu sepsy na całym świecie każdego roku. Uważa się, że trzy na dziesięć zgonów z powodu sepsy u noworodków spowodowana jest przez oporne patogeny.^[4] Dane dotyczące USA i Australii wskazują, że w okresie ostatnich dwóch dziesięcioleci roczna ilość przypadków sepsy wzrosła o około 13%, przy jednoczesnym spadku odsetka zgonów w warunkach szpitalnych z około 35% do 20%^[5]. W roku 2013 w USA hospitalizowano ponad 1,3 miliona pacjentów, u których postawiono rozpoznanie sepsy. Ponad 300 tysięcy z nich zmarło^[6]. Ilość przypadków sepsy w Polsce szacuje się na około 50 tys. rocznie, zgodnie z wynikami badań na oddziałach intensywnej terapii na które powinni trafić pacjenci z sepsą.^[7] Niestety mamy również bardzo wysoki współczynnik śmiertelności z jej powodu – na oddziałach intensywnej terapii umiera około 40-50% pacjentów z sepsą. Świadomość zagrożenia sepsą jest ciągle bardzo niska nie tylko w społeczeństwie, ale również wśród lekarzy, pielęgniarek oraz innych pracowników

[1] Global Sepsis Alliance <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>

[2] Kempker K., Martin G. S.: [A global accounting of sepsis](#). The Lancet, 2020.

[3] 31 536 000 sekund/11 000 000 zgonów = 2,86 sekundy/zgon z powodu sepsy na świecie.

[4] Według World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> dostęp 12.02.2020

[5] Gaieski, D.F.; Edwards, J.M.; Kallan, M.J.; Carr, B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit. Care Med. 2013, 41, 1167–1174.

[6] Torio, C.M.; Moore, B.J. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2013: Statistical Brief #240; Healthcare Costs and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs; Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2016.

[7] Nauka w Polsce, serwis PAP, dostęp 12.02.2020

<http://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C30955%2Cekspertki-co-3-4-sekundy-ktos-na-swiecie-umiera-na-sepse.html>

opieki medycznej. Okazuje się, że wiele osób, których śmierć mylnie przypisuje się komplikacjom związanym z drobnymi infekcjami lub urazami, AIDS, zapaleniami płuc, nowotworami lub chorobami trzustki czy wątroby – faktycznie umiera z powodu uogólnionego zakażenia, czyli sepsy. Sepsa przez wiele lat nie figurowała w międzynarodowej klasyfikacji przyczyn zgonów ICD-10. Dlatego, mimo że jest często bezpośrednią przyczyną śmierci, lekarze podają inną – na przykład zapalenie płuc, AIDS, nowotwór, powikłania po zabiegu.

Poza śmiertelnością bezpośrednią, pacjenci z sepsą narażeni są na liczne długookresowe powikłania prowadzące do obniżenia ich jakości życia i podwyższenia ryzyka zgonu w okresie pięciu lat od chwili wystąpienia ostrego epizodu tej choroby^[8]. U około 50% pacjentów, którzy przeżyli epizod sepsy pojawia się zespół poseptyczny, charakteryzujący się występowaniem zaburzeń psychicznych i deficytów poznawczych^[9]. Zespół poseptyczny pod wieloma względami przypomina zespół stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder - PTSD). Pacjenci cierpią na zaburzenia pamięci i wyższych funkcji wykonawczych, koszmary senne, stany lękowe i depresję^[10]. Poza ogromnymi kosztami finansowymi leczenia sepsy, także koszty ludzkie związane z tą chorobą są oszałamiająco wysokie. Pilnie potrzebne są więc nowe sposoby leczenia, które pozwoliłyby na ograniczenie spustoszeń powodowanych przez sepsę.

Definicja sepsy

Sepsa nie jest klasyczną chorobą, lecz stanem zagrożenia życia. Rozwija się w odpowiedzi na zakażenie i prowadzi do uszkodzenia w wyniku niedotlenienia (hipoksji). Najczęściej uszkodzane są ważne dla organizmu narządy takie jak płuca, serce, wątroba i nerki. Według aktualnej medycznej definicji sepsa to zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana niewłaściwą (rozregulowaną) reakcją ustroju na zakażenie.^[11]

U pacjentów z sepsą niewydolność narządowa i zgon są zwykle raczej wynikiem odpowiedzi organizmu gospodarza na obecność zakażenia, niż wynikiem działania samego

[8] Karlsson, S.; Ruokonen, E.; Varpula, T.; Ala-Kokko, T.I.; Pettila, V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 1268–1274.

[9] Shah, F.A.; Pike, F.; Alvarez, K.; Angus, D.C.; Newman, A.B. Bidirectional relationship between cognitive function and pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, 188, 586–592.

[10] Prescott, J.C.; Angus, D.C. Enhancing recovery from sepsis. *JAMA* 2018, 319, 62–75.

[11] Kübler A., "Sepsa – nowa uzgodniona definicja 2016"- *Medycyna Praktyczna*, 29.09.2017 (dostęp 13.02.2020) <https://www.mp.pl/chirurgia/wytyczne-przegladowe/167604,sepsa-nowa-uzgodniona-definicja-2016>

patogenu. Jako pierwszy dostrzegł to **Sir William Osler** w 1904 roku, który napisał, że "w większości przypadków pacjent zdaje się umierać z powodu reakcji organizmu na infekcję, niż z powodu samej infekcji"^[12].

Rozwój sepsy może nastąpić w wyniku infekcji układu oddechowego, moczowego lub innych zakażeń. Jest jedną z głównych przyczyn zgonów wśród krytycznie chorych pacjentów. Szczególnym rodzajem zakażenia jest sepsa rozwijająca się po zabiegach operacyjnych lub inwazyjnych badaniach diagnostycznych. Do czynników wywołujących zakażenie należą bakterie chorobotwórcze o dużej zjadliwości, takie jak: meningokoki, pneumokoki, pałeczka hemofilna, salmonella, paciorkowce czy gronkowce (najczęściej *Staphylococcus aureus*). Innymi drobnoustrojami odpowiadającymi za wystąpienie zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej **SIRS (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome)** mogą być wirusy, grzyby lub pasożyty^[13]. Do najczęstszych miejsc powodujących zakażenia w sepsie zaliczamy kolejno: infekcje dróg oddechowych (zapalenie płuc), zakażenie jamy brzusznej, zakażenie układu moczowego, pierwotne i odcewnikowe zakażenie krwi, infekcje skóry i tkanki podskórnej, infekcje ran pooperacyjnych, zakażenie ośrodkowego układu oddechowego oraz wsierdza. U dzieci występuje z podobną częstością co u dorosłych, daje też podobną śmiertelność. Wbrew powszechnym opiniom sepsa nie jest związana głównie z infekcjami szpitalnymi. Większość, bo aż 80 proc. zakażeń wywołujących sepsę występuje w warunkach pozaszpitalnych.

Patogeneza sepsy

Do sepsy dochodzi w wyniku niewłaściwej reakcji organizmu na zakażenie. Istotą patogenezy sepsy, czyli mechanizmu jej powstawania, jest zmiana reakcji organizmu pod wpływem zakażenia z prawidłowej na niewłaściwą, rozregulowaną (ang. dysregulated). Prawidłowa reakcja organizmu na zakażenie jest procesem złożonym, ale kontrolowanym. Czynniki zakaźne aktywują w organizmie procesy prozapalne, zmierzające do eliminacji patogenu, natomiast organizm aktywuje procesy antyzapalne, zmierzające do naprawienia szkód, co ostatecznie prowadzi do wyleczenia. W sepsie dochodzi do rozbieżności w rozmiarze i rodzaju reakcji organizmu na patogen^[14]. Między czynnikiem zakaźnym a

^[12] Osler, W. *The Evolution of Modern Medicine*; Yale University Press: New Haven, CT, USA, 1921. Cytat: "Except on few occasions, the patient appears to die from the body's response to infection rather than from the infection."

^[13] Jurkiewicz B., *Sepsa jako powikłanie drobnego zranienia*, *Pediatr Med Rodz* 2010, 6 (4), p. 324-327

^[14] Kübler A. - *Sepsa* – Wydawnictwo Edra Urban & Partner Sp. z o.o. Wrocław 2017.

organizmem zachodzą liczne i bardzo skomplikowane reakcje. Z nie do końca poznanych przyczyn, w części zakażeń zostaje uruchomiony łańcuch zdarzeń prowadzący do masywnego systemowego uwalniania mediatorów i rozwoju zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej SIRS i sepsy.^[15] Uogólniona reakcja zapalna w przebiegu sepsy prowadzi do produkcji wolnych rodników tlenowych. Substancje te bardzo łatwo wchodzą w reakcje z białkami strukturalnymi i enzymatycznymi komórki, DNA oraz lipidami błon komórkowych, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki.

Postęp wiedzy biologicznej i medycznej wnosi w ostatnich latach ogromną ilość nowych informacji. W przeglądzie *Intensive Care Medicine: Annual Update 2009* pod redakcją Jean-Louis Vincenta zacytowano badanie Calvano i wsp.^[16] w którym wykazano, że narażenie białych krwinek na działanie endotoksyny bakteryjnej w sepsie (lipopolisacharydu - LPS) **prowadzi do zmiany ekspresji aż 3714 genów**. Jest to imponująco duża liczba, ponieważ reprezentuje ponad 14% genów kodujących białka w ciele człowieka. Co więcej, badacze Ci wykazali podczas dalszej obserwacji profilu genowego ochotników z indukowaną sepsą, że następowała dalsza zmiana i skomplikowana interakcja pomiędzy genami. Wśród tych genów są cytokiny pro- i przeciwzapalne, chemokiny, cząsteczki adhezyjne, czynniki transkrypcyjne, enzymy, czynniki krzepnięcia, białka stresu i cząsteczki przeciwapoptotyczne^[17]. Obecność tych mediatorów stanu zapalnego ma szerokie konsekwencje patofizjologiczne, obejmujące m.in. wstrząs wazoplegiczny (dystrybucyjny), zakłócenie czynności mięśnia sercowego, zmiany przepływu krwi w naczyniach mikrokrążenia oraz rozproszone uszkodzenia śródbłonna. Całość pokazuje jak bardzo skomplikowanym i złożonym stanem chorobowym jest sepsa. Niektórzy z badaczy zaryzykowali stwierdzenie, iż sepsa jest najbardziej tajemniczą i najmniej poznaną przypadłością ze wszystkich znanych medycynie.

Jednakże u podstaw, sepsę charakteryzuje nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species - ROS) zachodząca w wyniku indukcji takich enzymów, jak oksydaza dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NOX) oraz rozpręgnięcia mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Poza tym, ROS są produkowane przez oksydazę ksantynową, lipooksygenazę i cyklooksygenazę. Do ROS odgrywających ważną rolę w patogenezie sepsy należą: nadtlenuk wodoru (H^2O^2), rodniki ponadtlenkowy ($O^2\cdot$)

^[15] Jedynek M., Siemiątkowski A., Rygasiewicz K. - "Molekularne podstawy rozwoju sepsy" praca pogładowa, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2012

^[16] Calvano, S.E.; Xiao, W.; Richards, D.R.; Felciano, R.M.; Baker, H.V.; Cho, R.J.; Moldawer, L.L.; Lowry, S.F. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005, 437, 1032–1037.

^[17] Tang, B.M.; Huang, S.J.; McLean, A.S. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: A systematic review. *Crit Care* 2010, 14, R237.

i hydroksylowy ($\text{HO}\cdot$), nadtlenoazotyn ($\text{ONOO}\cdot$) i kwas podchlorawy (HOCl). Rodnik hydroksylowy uważany jest za najbardziej toksyczny wolny rodnik.

Śródbłonek jako główny cel ataku w sepsie

Śródbłonek uważany jest za osobny narząd w ludzkim organizmie. Tworzy go pojedyncza warstwa komórek (w liczbie 1×10^{13}), układająca się na wewnętrznej powierzchni wszystkich naczyń krwionośnych. Szacuje się, że komórki śródbłonka mają sumaryczną wagę około 1,5 kg i pokrywają szacunkową powierzchnię około 300-400 m² (w zależności od źródła)^[18]. Śródbłonek jest aktywnym metabolicznie elementem układu naczyń krwionośnych, biorącym udział w aktywnym transporcie oraz utrzymaniu prawidłowego przepływu substancji chemicznych. Ponadto komórki śródbłonka wydzielają szereg substancji aktywnych biologicznie. Do najważniejszych należą:

- trombomodulina – hamuje krzepnięcie krwi,
- prostacyklina i tlenek azotu – rozszerzają naczynia, hamują agregację płytek krwi,
- czynnik VIII krzepnięcia – pobudza agregację płytek krwi,
- selektyna P – aktywuje przyleganie granulocytów obojętnochłonnych.

Narząd ten odgrywa kluczową rolę w transporcie substancji chemicznych, reguluje proces krzepnięcia krwi (hemostaza i fibrynoliza) oraz wazomotorycznej kontroli funkcji naczyń, a co za tym idzie, wpływa na prawidłowe ukrwienie i natlenowanie tkanek oraz regulację ciśnienia tętniczego. Ponadto bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, procesie apoptozy i równowagi osmotycznej. Sepsa w zasadniczy sposób zaburza funkcje i integralność śródbłonka.^[19] Endotoksyny, cytokiny, wolne rodniki tlenowe i inne mediatory uwalnianie w przebiegu sepsy prowadzą do uszkodzenia błony komórkowej śródbłonka (glikokaliks – shedding).

Cytokiny są białkami syntetyzowanymi i uwalnianymi przez różne komórki (leukocyty, fibroblasty, komórki śródbłonka i inne) pod wpływem wielu bodźców. Uczestniczą one w wielu ważnych dla ustroju procesach biologicznych, m.in. inicjują i regulują zjawiska immunozapalne w przebiegu zakażeń. Pod wpływem endotoksyny bakterii makrofagi tkankowe syntetyzują i uwalniają różne cytokiny, w tym czynnik martwicy

^[18] Trojan P., Janik M., Przybyło M., - Śródbłonek - niedoceniany organ. 1. budowa i rola w procesach fizjologicznych., Problemy nauk biologicznych. 2014, 63, 4 305, s. 555-568

^[19] Kübler A. - Sepsa – Wydawnictwo Edra Urban & Partner Sp. z o.o. Wrocław 2017.

nowotworów TNF (Tumor Necrosis Factor) oraz interleukiny IL-1, IL-6 i IL-8^[20]. Dodatnie sprzężenie zwrotne między cytokinami a komórkami odpornościowymi zawartymi we krwi określane jest jako **“burza cytokin” (ang. cytokine storm, cytokine cascade)** i prowadzi do gwałtownego wzrostu aktywności komórek odpornościowych, takich jak makrofagi. Burza cytokin powoduje niebezpieczne podwyższenie poziomu innych cytokin, które z kolei pobudzają pozostałą część układu odpornościowego do jeszcze większego działania. Tworzy się wówczas obrzęk ze śródbłonkowym uwalnianiem tlenu azotu, zaburzeniami motorycznych funkcji naczyń krwionośnych i wzrostem ich przepuszczalności. W przebiegu sepsy śródbłonek zmienia swą funkcję z anykoagulacyjnej na prokoagulacyjną na skutek indukowanej sepsą zmiany czynności układu krzepnięcia. Aktywacja procesów krzepnięcia krwi połączona z zahamowaniem fibrynolizy znane jest pod pojęciem **rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego** (ang. DIC, Disseminated Intravascular Coagulation). Uwolnione przez proces septyczny mediatory prowadzą do nasilonej apoptozy komórek śródbłonka. Najbardziej znanym efektem uszkodzenia śródbłonka w sepsie jest wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych i tworzenie się obrzęków tkankowych. **Uszkodzenie funkcji śródbłonka pod wpływem procesu septycznego stanowi podstawową przyczynę niewydolności narządowych.** Dysfunkcja poszczególnych narządów zaczyna się od niewydolności śródbłonka naczyń dostarczających krew do tych organów. Śródbłonek jest organem szczególnie wrażliwym na zmiany czynności organizmu wywołane przez sepsę i wydają się być **głównym celem ataku sepsy**. Dlatego niektórzy badacze nazywają sepsę chorobą śródbłonka.^[21]

Reasumując, to właśnie w śródbłonku dochodzi do stymulacji mediatorów procesu zapalnego, poszerzenia łożyska naczyniowego, zmniejszonej przepuszczalności tlenu, a tym samym do niedotlenienia narządów.

^[20] Windyga J.- Rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe w przebiegu posocznicy: patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2/2003, s. 126-131

^[21] Kübler A. - Sepsa – Wydawnictwo Edra Urban & Partner Sp. z o.o. Wrocław 2017.

W poszukiwaniu „magicznego pocisku”

W okresie ostatnich trzech dziesięcioleci przeprowadzono ponad 100 badań klinicznych fazy II i III dotyczących różnorodnych, nowych środków farmakologicznych i sposobów leczenia pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym. Wszystkie te wysiłki nie doprowadziły jednak do opracowania nowego środka farmakologicznego, który łagodziłby niewydolność narządową i poprawiał przeżywalność pacjentów z sepsą^[22]. Rosnąca lekooporność patogenów oraz brak nowych opcji terapeutycznych wzmacnia pilność w opracowaniu skutecznej terapii w sepsie.

Wielu naukowców poszukuje „magicznego pocisku” (ang. magic bullet), który byłby w stanie odwrócić dramatyczną sekwencję zdarzeń w sepsie. Jednakże liczba nieudanych prób eksperymentalnych i klinicznych z lekami na sepsę jest tak duża, że ten dział badań określono jako „cmentarz dla firm farmaceutycznych”^[23]. We wszystkich tych badaniach stosowano pojedynczy środek oddziałujący na określoną cząsteczkę lub szlak metaboliczny. Jednak, biorąc pod uwagę istnienie tysięcy działających mediatorów oraz nadmiarowość wielu szlaków, podejście takie było z góry skazane na niepowodzenie. Ponadto, **w badaniach tych zignorowano centralną rolę reaktywnych form tlenu (ang. ROS - Reactive Oxygen Species) oraz stresu oksydacyjnego**. Dr Aird zauważył, że *"największe nadzieje na postęp w leczeniu [sepsy] związane są z wpływaniem na szerokie podstawy choroby, polegającym na jednoczesnym oddziaływaniu na wiele różnorodnych składników procesu chorobowego"*^[24].

Opublikowane w lutym 2017 roku retrospektywne badanie obserwacyjne prof. Paula Marika dotyczące stosowania witaminy C, hydrokortyzonu oraz tiaminy u chorych z sepsą^[25] wzbudziło wiele emocji. Cudowny „koktajl Marika” podzielił społeczność lekarzy na zagorzałych zwolenników i sceptycznych przeciwników podawania witaminy C w sepsie. Prof. Marik porównał się^[26] do Ignaza Semmelweisa, węgierskiego lekarza, który był

[22] Artenstein, A.W.; Higgins, T.L.; Opal, S.M. Sepsis and scientific revolutions. Crit. Care Med. 2013, 41, 2770–2772

[23] Kubler A. - Sepsa – Wydawnictwo Edra Urban & Partner Sp. z o.o. Wrocław 2017.

[24] Aird, W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Blood 2003, 101, 3765–3777.

[25] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. - Chest 2017 Jun;151(6):1229-1238. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. –(dostęp 11.02.2020) - http://www.isepsis.com/wp-content/uploads/2017/05/Hydrocortisone_Vitamin_C_and_Thiamine.pdf

[26] The Cure for Sepsis - Paul Marik - prezentacja , (dostęp 13.02.2020) <https://www.criticalcarereviews.com/index.php/meetings/485-ccr-meetings/ccr-meeting-2017/2896-the-cure-for-sepsis-with-paul-marik>

wyśmiewany za promowanie mycia rąk i higieny jako środka zapobiegania infekcjom i śmierci matek po porodzie (z powodu gorączki poporodowej).^[27] I choć historia pokazała, że Semmelweis miał rację, to zmarł on w izolacji i zamknięciu, o ironio, na sepsę, którą próbował zwalczać całe swoje życie.

Prof. Paul Marik jest obecnie ordynatorem Oddziału Intensywnej Terapii i Chorób Płuc w Eastern Virginia Medical School w Norfolk (USA). Jest doświadczonym intensywiście, autorem 4 książek z zakresu intensywnej opieki medycznej. Opublikował ponad 400 recenzowanych artykułów w prestiżowych czasopismach medycznych, był cytowany ponad 25 000 razy. Wygłosił ponad 300 wykładów na międzynarodowych konferencjach naukowych jako profesor wizytujący.^[28] Prof. Marik znany jest ze sceptycznego podejścia wobec wytycznych Surviving Sepsis Campaign (SSC). Pakiet zadań do wykonania w pierwszej godzinie – „Pakiet 1h”^[29] (sepsis bundle) - od stwierdzenia objawów sepsy zaleca szybkie przetoczenie dożylnego bolusu krystaloidów w objętości 30 ml/kg m.c. u wszystkich pacjentów ze wstrząsem septycznym, jeśli występuje hipotensja i podniesiony poziom mleczanów (powyżej 4 mmol/l) we krwi (zalecenie silne, ale jakość dowodów niska). Prof. Marik twierdzi, że nie ma jednak wiarygodnych danych na poparcie tego zalecenia. Dotyczy to również pacjentów z zapaleniem płuc oraz ostrą niewydolnością oddechową ARDS (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome). Nadmierna płynoterapia we wstrząsie septycznym jest częstym zjawiskiem.^[30] W rzeczywistości ostatnie randomizowane badania kliniczne wykazują lepsze wyniki dzięki indywidualnemu i bardziej restrykcyjnemu podejściu do resuscytacji płynowej. Zgromadzone dowody wskazują, że agresywna resuscytacja płynami jest szkodliwa. Paradoksalnie nadmiar płynu może pogorszyć wstrząs.

Prof. Marik zaproponował zmianę paradygmatu w leczeniu sepsy^[31], której istotę przedstawiono na poniższej rycinie. Autorzy zalecają jak najszybsze włączenie

^[27] https://pl.wikipedia.org/wiki/Ignaz_Semmelweis (dostęp 13.02.2020)

^[28] „Kim jest Prof. Paul Marik – twórca „koktajlu” witaminowego na sepsę?” (dostęp 13.02.2020)

<https://sepsabeztajemnic.pl/kim-jest-prof-paul-marik-tworca-koktajlu-witaminowego-na-sepse/>

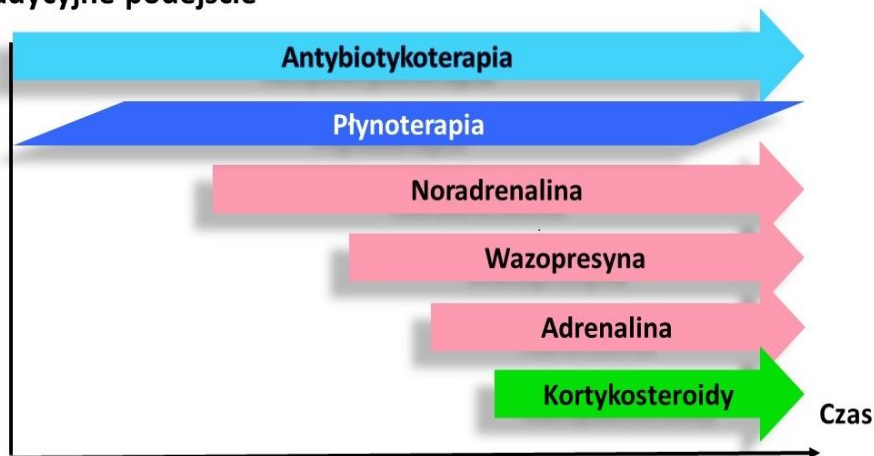
^[29] Górka J., Szczeklik W., Sepsa - nowy pakiet zadań. Najważniejsza pierwsza godzina, Medycyna Praktyczna, 30.05.2018 Na podstawie: Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med 44, 925–928 (2018).

^[30] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. Shock. 2015; 43(1): 68–73, doi:

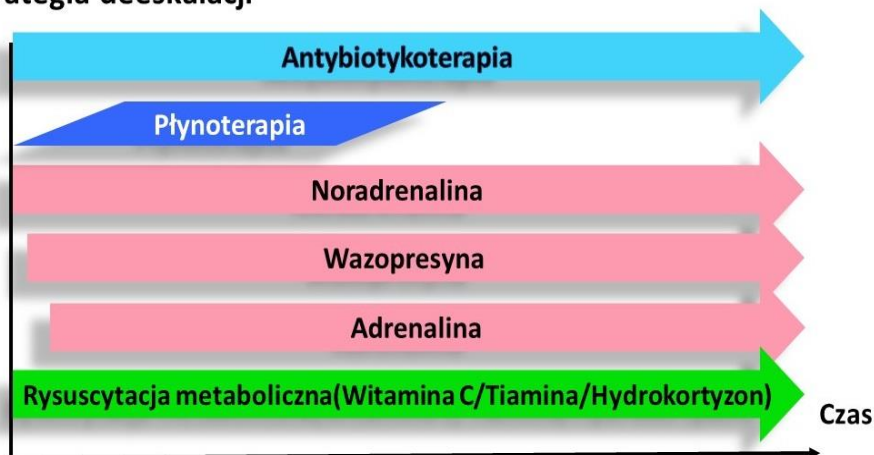
^[31] Marik, Paul E. MD, FCCM; Farkas, Joshua D. MD - The Changing Paradigm of Sepsis: Early Diagnosis, Early Antibiotics, Early Pressors, and Early Adjuvant Treatment

antybiotykoterapii, razem z noradrenaliną (dodatkowe wazopresory włączane w miarę potrzeb po ocenie odpowiedzi układu krążenia), restrykcyjną płynoterapią (“less is more”) oraz wspomaganie przez terapię HAT, która jest tematem niniejszej pracy.

Tradycyjne podejście



Strategia deeskalacji



Rycina. 1 Proponowana przez prof. Marika i dr Farkasa zmiana paradygmatu w leczeniu sepsy zakłada jak najszybszą diagnozę oraz podanie antybiotyków wraz z noradrenaliną (jako wazopresor pierwszego rzutu), restrykcyjną i dostosowaną indywidualnie płynoterapię oraz wdrożenie protokołu metabolicznej resuscytacji (terapia HAT) jako adjuwantowe wsparcie procesu leczenia sepsy. Źródło: Marik, Paul E. MD, FCCM; Farkas, Joshua D. MD - The Changing Paradigm of Sepsis: Early Diagnosis, Early Antibiotics, Early Pressors, and Early Adjuvant Treatment. Za zgodą wyd. Wolters Kluwer Health.

Wspomniana wcześniej publikacja prof. Marika i wsp. dotyczyła retrospektywnego badania (“before - after”) w której porównał wyniki pacjentów z sepsą, których tradycyjna terapia była wspierana protokołem HAT.

Skład “koktajlu Marika”, który był podawany pacjentom, jako terapia wspierająca standardowe leczenie sepsy był następujący:

- **Witamina C (askorbinian sodu)** – 1,5 g IV co 6 h przez 4 dni lub do momentu wypisu z OIT,
- **Hydrokortyzon** – 50 mg IV co 6 h przez 4 dni lub do momentu wypisu z OIT,
- **Tiamina:** 200 mg IV co 12 h przez 4 dni lub do momentu wypisu z OIT.

Uwagi: alternatywne dawkowanie Tiaminy: 100 mg IV co 6 godzin / 4 dni. Witaminę C i tiaminę podawano razem w NaCl 0,9 % o pojemności 100 ml. Czas infuzji 30 minut.

Badacze porównali 2 grupy pacjentów (po 47 osób każda) i okazało się, że śmiertelność szpitalna wynosiła 8,5% (4 z 47) w grupie, w której zastosowano koktajl witaminowy w porównaniu z 40,4% (19 z 47) w grupie kontrolnej. Co istotne, żaden z pacjentów w grupy leczonej nie zmarł z powodu sepsy. Wszyscy ci pacjenci zmarli z powodu powikłań choroby podstawowej (zaawansowana demencja, ciężka niewydolność serca, zaawansowana sarkoidoza i ciężka POChP).

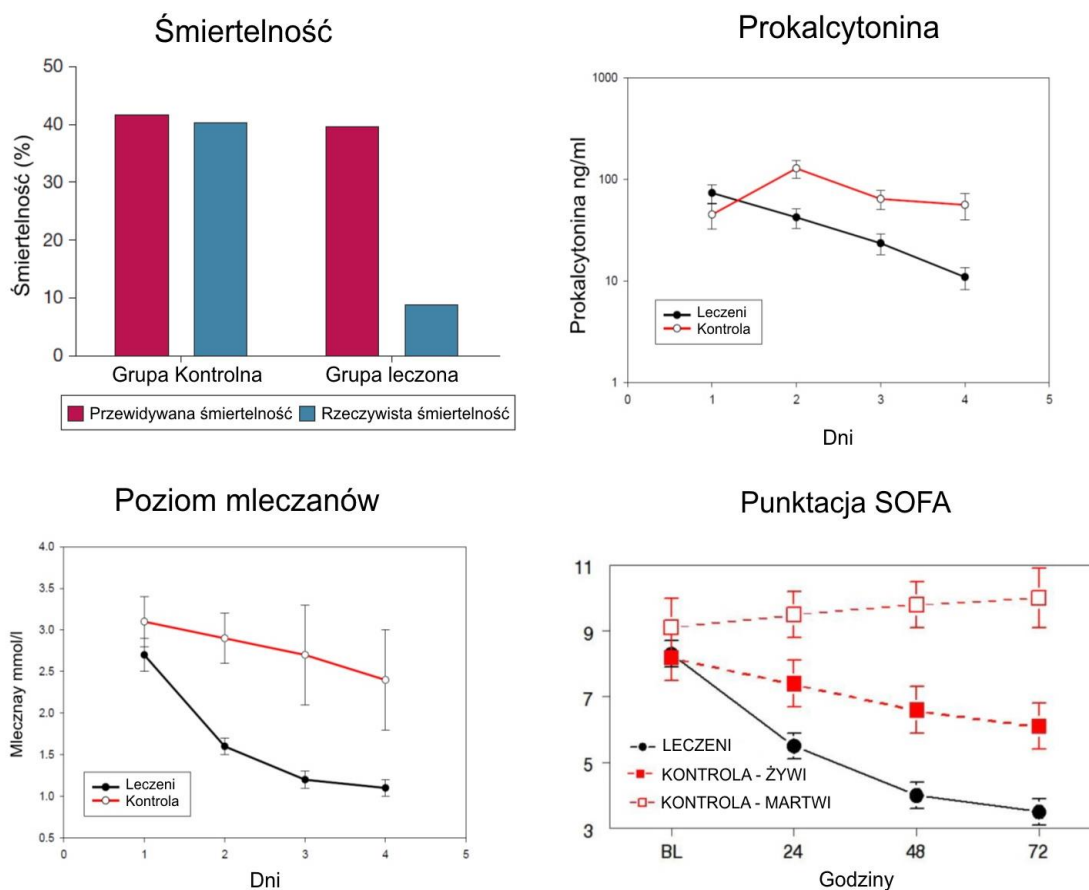
Wynik oceny niewydolności narządowej u sepsy w skali SOFA zmniejszył się u wszystkich pacjentów w grupie poddanej eksperymentowi, przy czym u żadnego nie wystąpiła postępująca niewydolność narządów. Wszyscy pacjenci w grupie leczonej mieli wyraźnie obniżony poziom prokalcytoniny oraz mleczanów (patrz rycina na następnej stronie).

Bazując na swoim doświadczeniu zmieniony protokół leczenia sepsy z terapią HAT został wdrożony na oddziale intensywnej terapii, której szefem jest prof. Marik. W ten sposób przeleczono już ponad 1500 pacjentów (bez efektów ubocznych) i wyeliminowano problem sepsy w tym szpitalu^[32].

Z powodu uderzająco niższej śmiertelności wiele ośrodków medycznych na świecie, nie czekając na wynik randomizowanych badań klinicznych, zaczęło stosować “koktail Marika” w leczeniu sepsy.^[33] W dalszej części niniejszej pracy zostaną omówione poszczególne składniki wykorzystane w eksperymentalnej terapii prof. Marika, ze szczególnym omówieniem roli witaminy C.

^[32] VITAMINS Trial: Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock - An oral editorial from Paul Marik, MD, of East Virginia Medical School <https://youtu.be/sF2ktY00dqs?t=2411> (dostęp 14.02.2020)

^[33] Khaled Sewify, Alshaer AR. New sepsis cocktail – thanks for the new marik protocol. J Anesth Crit Care Open Access. 2018;10(2):73–74. DOI: 10.15406/jaccoa.2018.10.00362



Rycina 2. Śmiertelność, punktacja SOFA oraz poziom prokalcytoniny i mleczanów wraz ze zmianą w czasie w badaniu Prof. Marika. Źródło: Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. - Chest 2017 Jun;151(6):1229-1238. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study.

Witamina C - właściwości i funkcje

Witamina C jest najbardziej znaną i popularną witaminą o wielokierunkowym działaniu na organizm człowieka. Została wyodrębniona po raz pierwszy z papryki przez węgierskiego biochemika Alberta Szenta-Görgyiego w 1928 r., za co został on, prawie 10 lat później wyróżniony nagrodą Nobla. Metoda syntezy kwasu askorbinowego została opracowana w 1933 roku przy współudziale Tadeusza Reichsteina, szwajcarskiego uczonego polskiego pochodzenia. Witaminę C nazwano kwasem askorbinowym, ponieważ jej niedobór w organizmie powoduje szkorbut (scorbutus).^[34]

Większość gatunków zwierząt, dzięki posiadaniu w wątrobie enzymu oksydazy L-gulonolaktonej, jest zdolna do syntezowania w organizmie kwasu L-askorbinowego.

^[34] Janda K., Kasprzak M., Wolska J. - Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i występowanie - Pom J Life Sci 2015, 61, 4, 419–425

Wyjątek stanowią małpy, świnki morskie, nietoperze owocożerne, pstrągi, łososie, niektóre ptaki oraz niektóre rasy psów (np. dalmatyńczyk). Zdolność biosyntezy tego związku posiadają rośliny. Człowiek natomiast nie posiada szlaków metabolicznych prowadzących do syntezy tej witaminy, w związku z czym musi być ona dostarczana na bieżąco z zewnątrz, głównie pożywienia.

Witamina C jest najbardziej znany antyoksydantem. Jest bardzo aktywna biologicznie i bierze udział w wielu niezwykle ważnych reakcjach i przemianach. Unikalna struktura chemiczna kwasu askorbinowego, czyni tę cząsteczkę doskonałym donorem wodoru lub elektronów. Może być dawcą dwóch elektronów, w związku z tym bierze udział jako kofaktor w wielu reakcjach enzymatycznych zachodzących w organizmie, stymulując różne procesy biochemiczne. Powszechnie uważana jest za mikroelement wymagany do syntezy kolagenu oraz zapobieganiu szkorbutu. Lecz jest ona również ważna dla prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego, gdyż uczestniczy w procesach immunomodulacyjnych oraz stymuluje syntezę interferonu. Ponadto zwiększa (in vivo) odporność poprzez aktywność komórek NK (ang. natural killer), a także aktywność limfocytów B i T, które oprócz zwalczania patogenów eliminują także komórki nowotworowe. Kwas askorbinowy wpływa także na migrację i aktywność granulocytów, makrofagów i monocytów oraz tworzenie się niektórych klas immunoglobulin.

Witamina C jest niezbędna do prawidłowego przebiegu wielu różnych procesów w ludzkim organizmie. Przyczynia się do prawidłowego działania układu krążenia, immunologicznego i nerwowego, jak również utrzymania prawidłowego stanu skóry i układu ruchu.^[35] Witamina C jest kluczowym składnikiem w procesie syntezy kolagenu. Jej niedobór powoduje w związku z tym nieprawidłowości w funkcjonowaniu naczyń krwionośnych (zasinienia, wybroczyny), osłabienie chrząstki stawowej, dziąseł, skóry i zębów. Przy znacznych niedoborach nieprawidłowości związane z syntezą kolagenu są na tyle duże, że pojawiają się oznaki szkorbutu. Odpowiedni poziom witaminy C jest wymagany do prawidłowej absorpcji żelaza, szczególnie tego pochodzenia roślinnego (niehemowego), do właściwego przebiegu procesów krzepnięcia krwi, jak również do prawidłowej przemiany mineralnej w układzie kostnym. Bierze ona też udział w syntezie lipidów skóry, przyczyniając się w ten sposób do prawidłowego funkcjonowania tego organu, a także karnityny, warunkującej prawidłowe działanie mięśni. Jedną z najbardziej znanych funkcji

^[35] Zawada K. Znaczenie witaminy C dla organizmu człowieka - Herbalism nr 1(2)/2016 - Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej.

witaminy C jest jej działanie antyoksydacyjne, czyli ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym. Uczestniczy ona również w metabolizmie energetycznym komórki. Dokładny mechanizm działania witaminy C w organizmie człowieka wciąż jest przedmiotem licznych badań.

Poza wymienionymi powyżej witamina C pełni w organizmie wiele dodatkowych funkcji:

- wspomaga powstawanie nadtlenu wodoru, co ma kluczowe znaczenie w niszczeniu wielu szkodliwych patogenów.
- powoduje zwiększenie przepuszczalności ścian bakterii, co często prowadzi do zmniejszenia oporności bakterii na antybiotyki, jednocześnie obniżając uszkodzenia oksydacyjne^{[36][37]}
- bierze udział w syntezie hormonów i neurotransmiterów, takich jak noradrenalina, do której syntezy konieczny jest jej kwas askorbinowy jako dawca elektronów,
- wzmacnia funkcjonowanie fagocytów,
- spowalnia degradację T-limfocytów,

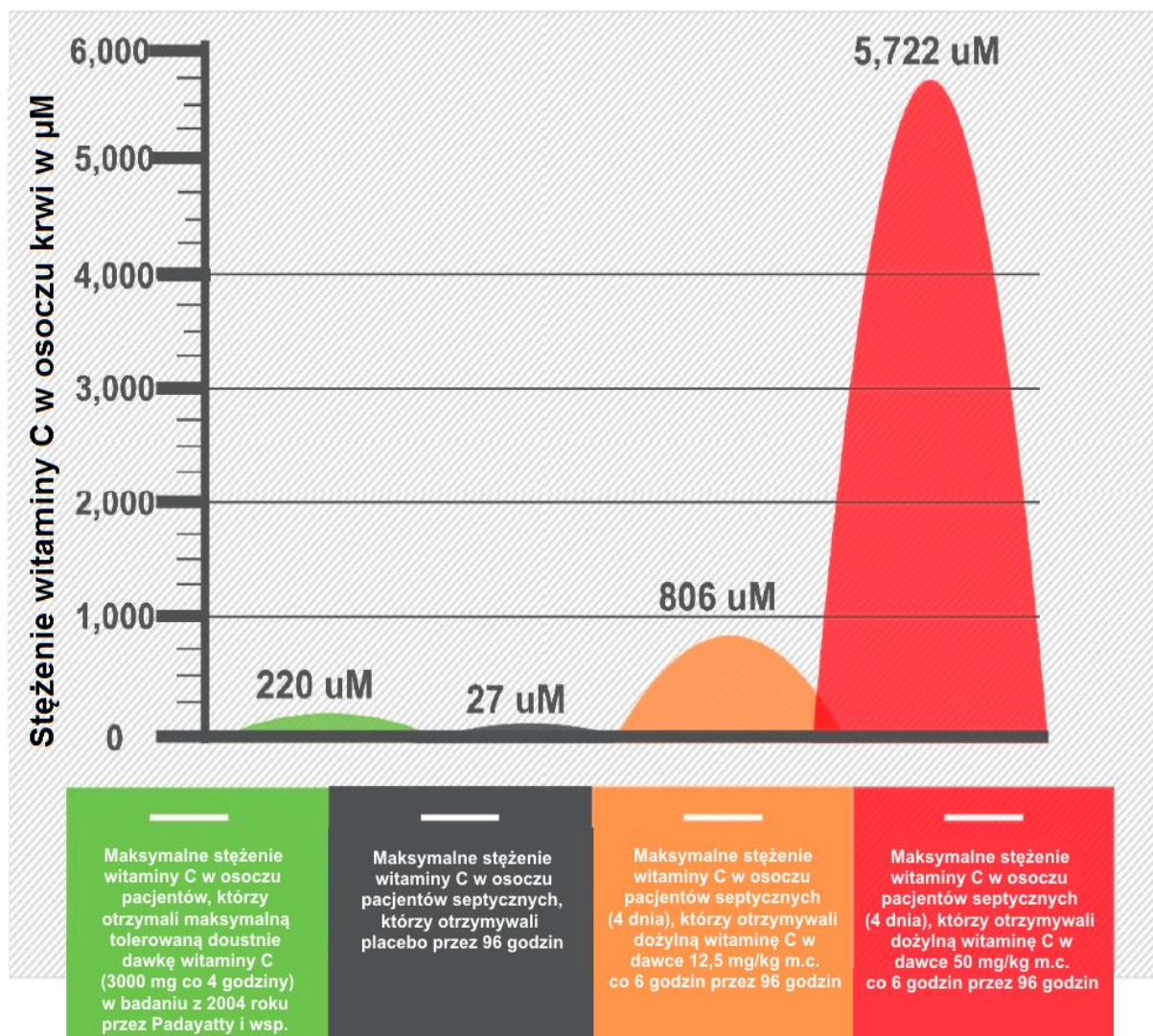
Witamina C jest z łatwością wchłaniana z przewodu pokarmowego. Jej absorpcja odbywa się w procesie aktywnego transportu zależnego od sodu, z wykorzystaniem transporterów specyficznych dla witaminy C (SVCT, sodium-dependent vitamin C transporter). W przypadku doustnego podania kwasu askorbinowego w dawce co najmniej 400 mg dziennie uzyskuje się jego stężenie fizjologiczne we krwi w granicach 60-100 $\mu\text{mol/l}$. Doustna podaż maksymalnie tolerowanej dawki witaminy C (3000 mg x 3 dziennie) nie pozwala na uzyskanie jej wyższych stężeń we krwi niż 220 $\mu\text{mol/l}$. Z kolei podanie witaminy C w postaci wlewów dożylnych w dużych, farmakologicznych dawkach prowadzi do znacznego wzrostu jej stężenia we krwi, sięgającej nawet 20 mmol/l .^[38] Przeprowadzone badania farmakokinetyczne wykazały, że dożylnie podawanie witaminy C pacjentom septycznym przez 4 dni pozwala osiągnąć stężenie sięgające nawet powyżej 5 mmol/l .^[39]

^[36] Somrita D., Biswadev B., Killing of *S. aureus* in murine peritoneal macrophages by Ascorbic acid along with antibiotics Chloramphenicol or Ofloxacin: Correlation with inflammation, *Microbial Pathogenesis*, Volume 115, 2018, Pages 239-250, ISSN 0882-4010,

^[37] Luciana Cursino I, II; Edmar Chartone-Souza I; Andréa Maria Amaral Nascimento I, - "Synergic interaction between ascorbic acid and antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*" - dostęp 11.02.2020
<http://www.scielo.br/pdf/babt/v48n3/24759.pdf>

^[38] Padayatty S.J., Sun H., Wang Y., Riordan H.D., Hewitt S.M., Katz A., Wesley R.A. i Levine M., Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use., *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140,

^[39] Szymańska-Pasternak J., Janicka A., Bober J. Witamina C jako oręż w walce z rakiem. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 1, 9–23.



Rycina 3. Infografika pokazująca zróżnicowanie maksymalnych stężeń witaminy C w osoczu w zależności od dawkowania i drogi podania. Źródło ryciny: Kashiouris, M.G.; L'Heureux, M.; Cable, C.A.; Fisher, B.J.; Leichtle, S.W.; Fowler, A.A. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020, 12, 292. (Wykorzystano na zasadach Open Access (OA) opartych na licencji Creative Commons).

Witamina C jako “hormon stresu”

Zapotrzebowanie na witaminę C jest zróżnicowane i zależne od wielu czynników, takich jak wiek, płeć i stan fizjologiczny. Zwiększone zapotrzebowanie na witaminę C występuje u osób z nadciśnieniem tętniczym, palaczy (o 40 mg większe zapotrzebowanie niż u osób niepalących), alkoholików, diabetyków, kobiet w ciąży i karmiących, a także u ludzi stosujących pewne leki i będących pod wpływem ciągłego stresu.^[40] Zaobserwowano wpływ kwasu askorbinowego na parametry stanu zapalnego w przypadku schorzeń związanych z nadmiernym pobudzeniem układu immunologicznego. Według Mikirovej i wsp.^[41] dożylnie podawanie witaminy C obniża poziom markerów stanu zapalnego we krwi pacjentów onkologicznych. Pozytywną odpowiedź na leczenie wykazano u 75% pacjentów. Dożylnie podawana witamina C w dawce od 7,5 do 50 gramów korelowała ze znacznym obniżeniem poziomu cytokin prozapalnych typu: interleukiny IL-1 α , IL-2, IL-8, TNF- α , CCL11 i CRP. Według Kodamy i wsp.^[42] terapia taka umożliwia zmniejszenie dawki leków przeciwzapalnych w przypadku chorób reumatycznych, a także działa antyhistaminowo (hamuje syntezę histaminy), zmniejszając w ten sposób nasilenie reakcji alergicznej. Działanie antyhistaminowe potwierdzili Hagel i wsp.^[43]. Stwierdzano też pozytywny wpływ witaminy C na funkcje układu oddechowego przy narażeniu na alergeny, choć nie we wszystkich badaniach.

Zaobserwowano również przeciwnowotworowe działanie kwasu askorbinowego. Nie potwierdzono takiego efektu przy podawaniu doustnym, natomiast opisano przypadki poprawy stanu pacjentów z chorobami nowotworowymi przy podawaniu dużych dawek dożylnie (jako uzupełnienia chemioterapii). Autorzy publikacji^[44] na oficjalnej stronie Amerykańskiego Narodowego Instytut Nowotworów, NCI (ang. National Cancer Institute),

^[40] Janda K., Kasprzak M., Wolska J. - Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i występowanie - *Pom J Life Sci* 2015, 61, 4, 419–425

^[41] Mikirova N., Casciari J., Rogers A. i Taylor P., Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients, *Journal of Translational Medicine*, 2012,10, s. 189–189. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-189>

^[42] Kodama M. i Kodama T., Autoimmune disease and allergy are controlled by vitamin C treatment, [Case Reports] *In Vivo*, 1994,8, s. 251–257

^[43] Hagel A.F., Layritz C.M., Hagel W.H., Hagel H.J., Hagel E., Dauth W., Kressel J., Regnet T., Rosenberg A., Neurath M.F., Molderings G.J. i Raithel M., Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic - dostęp 12.02.2020 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-013-0880-1>

^[44] Cantley L., Yun J. Intravenous High-Dose Vitamin C in Cancer Therapy - January 24, 2020 - National Cancer Institute. Dostęp (20.03.2020) <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/ras/ras-central/blog/2020/yun-cantley-vitamin-c>

doszli do wniosku, iż z powodu bardzo wysokich kosztów nowych leków onkologicznych, sensowne wydaje się zwiększenie skuteczności dostępnych obecnie terapii antynowotworowych poprzez badanie ich klinicznych interakcji z witaminą C. Dodano do tego pogląd, że wprowadzenie witaminy C do leczenia może przynieść korzyści wielu chorym na raka. Na tej samej stronie^[45] możemy znaleźć informacje o badaniu zdrowych ochotników i pacjentów z rakiem, w którym witamina C była bezpieczna w dawkach do 1,5 g/kg u pacjentów, którzy nie mają kamieni nerkowych, innych chorób nerek lub niedoboru enzymu G6PD (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej).

Jak wspomniano wcześniej człowiek jest jednym z niewielu gatunków, który nie potrafi syntetyzować endogennej witaminy C. Dla kontrastu koza o średniej wadze 70 kg w swojej wątrobie potrafi wyprodukować 13 gramów witaminy C na dobę (około 200 mg/kg m.c.). W sytuacji stresowej potrafi zwiększyć tę produkcję znacząco.^[46] Dzikie zwierzęta produkują więcej witaminy C niż zwierzęta udomowione. Być może to tłumaczy fakt, dlaczego psy i koty również zapadają na nowotwory podobnie jak ludzie. Tak duża produkcja witaminy C przez skórę stoi w jaskrawą sprzecznością z dziennymi zalecanymi dawkami podaży witaminy C dla ludzi na poziomie zaledwie 200 mg (do niedawna nawet 90 mg).

Stres oksydacyjny w sepsie

Reaktywne formy tlenu (ROS) w warunkach homeostazy pełnią bardzo istotną rolę w różnorodnych procesach biologicznych. ROS są wykorzystywane przez organizm do obrony przed patogenami oraz jako cząsteczki sygnałowe. Jednakże z powodu ich dużej reaktywności zbyt duże stężenia ROS może stanowić poważne zagrożenie dla równowagi organizmu. Reaktywne formy tlenu gromadzą się w ciele człowieka pod wpływem działania wielu czynników prowadząc do zaburzenia równowagi oksydoredukcyjnej. Są to zarówno wewnętrzne (powstające w metabolizmie komórki) jak i zewnętrzne czynniki (stres, palenie tytoniu). Każda komórka organizmu jest narażona na niszczyielskie działanie ROS, wywołując m.in. zmiany w DNA (mutacje i błędy replikacyjne), czy zapoczątkowanie procesu kancerogenezy. Witamina C, dzięki bardzo silnym zdolnościom antyoksydacyjnym, "wymiat" wolne rodniki, ograniczając ilość uszkodzeń na poziomie DNA, ale również uszkodzeń lipidów i białek, minimalizując ryzyko rozwoju schorzeń.

^[45] High-Dose Vitamin C (PDQ®)–Patient Version – (dostęp 13.03.2020) <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/patient/vitamin-c-pdq>

^[46] Chatterjee, I. B., A. K. Majumder, B. K. Nandi, and N. Subramanian. "Synthesis And Some Major Functions Of Vitamin C In Animals." *Annals of the New York Academy of Sciences* 258.1 Second Confer (1975): 24-47.

Nadmierna produkcja ROS leży u podstaw wielu procesów patologicznych charakterystycznych dla sepsy^[47]. Wykazano, że ROS modulują szlak sygnałowy lipopolisacharyd - receptor toll-podobny 4 (LPS-TLR4). ROS aktywują jądrowy czynnik kappa-B (NF-κB) poprzez aktywację hamującego białka kinazy kappa-B (IκB kinase). NF-κB powoduje intensyfikację transkrypcji wielu mediatorów prozapalnych. Po wyczerpaniu zasobów obrony antyoksydacyjnej organizmu gospodarza, ROS mogą indukować uszkodzenia lipidów, białek i kwasów nukleinowych, czego skutkiem jest szeroka dysfunkcja śródbłonna, mitochondriów, komórek i zakłócenie czynności wielu narządów.

Badacze Kumar i wsp. stwierdzili w swojej pracy obecność podwyższonych stężeń oksydantów u pacjentów z sepsą, na co wskazywało powstawanie adduktu nitronowego DMPO i stopień aktywności mieloperoksydazy (MPO)^[48]. W badaniu tym, wyniki SOFA i APACHE II wykazywały korelację liniową ze stężeniem MPO oraz odwrotnie proporcjonalną zależność ze stężeniem antyoksydantów. Badanie to potwierdza prawdziwość koncepcji mówiącej o tym, że zakłócenie równowagi pomiędzy oksydantami i antyoksydantami odgrywa ważną rolę w patofizjologii niewydolności narządowej obserwowanej w przebiegu sepsy.

Nieźrównoważona produkcja mitochondrialnych ROS zaburza strukturę mitochondriów, czynność enzymów i biogenezę. W sepsie mitochondria są zarówno celem, jak i źródłem ROS. Korzystając z modelu in vitro uszkodzenia nerek wywołanego przez sepsą, Quoilin i wsp. wykazali, że LPS indukuje ekspresję oksydazy NADPH i indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS). Następnie badacze ci zaobserwowali rozprężenie mitochondrialnego łańcucha oddechowego związane z inhibicją kompleksu IV, oraz spadek stężenia ATP^[49]. Dysfunkcja mitochondriów była związana z uwalnianiem cytochromu c i spadkiem potencjału błonowego mitochondriów. Charakterystyczną cechą dysfunkcji mitochondriów w przebiegu sepsy wydają się być zmiany metabolizmu kwasów tłuszczowych ze spadkiem beta-oksydacji, oraz anomalie cyklu kwasu cytrynowego^{[50][51]}.

^[47] Prauchner, C.A. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns* 2017, 43, 471–485.

^[48] Kumar, S.; Gupta, E.; Kaushik, S.; Kumar Srivastava, V.; Mehta, S.K. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status: Correlation with the severity of sepsis. *Scand. J. Immunol.* 2018, 87, e12653.

^[49] Quoilin, C.; Mouithys-Mickalad, A.; Lecart, S.; Fontaine-Aupart, M.P.; Hoebeke, M. Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury. *Biochim. Biophys. Acta* 2014, 1837, 1790–1800.

^[50] Langlely, R.J.; Tsalik, E.L.; van Velkinburgh, J.C.; Glickman, S.W. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci. Transl. Med.* 2013, 5, 195 ra195.

Zmiany te prowadzą do obniżenia produkcji ATP. W sercu, uszkodzeniu oksydacyjnemu miocytów towarzyszą zwiększona proteoliza, uszkodzenie mitochondriów, rozregulowanie metabolizmu tlenu azotu, spowolnienie beta-adrenoceptora oraz nieprawidłowe wykorzystanie wapnia^{[52][53][54]}. Niezrównoważona produkcja mitochondrialnych ROS zaburza strukturę mitochondriów, czynność enzymów i biogenezę, a także odgrywa rolę w zapaści metabolicznej występującej w toku sepsy. Dane te sugerują, że nadmierna produkcja ROS może odgrywać zasadniczą rolę w patofizjologii sepsy, a także że sposoby leczenia prowadzące do neutralizacji oksydantów mogą mieć działanie ochronne.

Założeniem leżącym u podstaw terapii HAT jest zastosowanie powszechnie dostępnych, bezpiecznych i tanich środków oddziałujących jednocześnie na różnorodne składniki reakcji organizmu na obecność czynnika zakaźnego, tak aby umożliwić im synergistyczną naprawę rozregulowanej odpowiedzi immunologicznej, neutralizację wyrządzających szkody oksydantów i odbudowę czynności mitochondriów. To nowe i świeże podejście może ograniczyć obciążenie powodowane przez sepsę, ograniczyć występowanie zespołu poseptycznego bez działań ubocznych, i być rozwiązaniem korzystnym kosztowo. Analiza kosztów wskazuje, że terapia HAT może zaoszczędzić miliardy dolarów i miliony lat życia w USA^[55]. W tej pracy dokonano przeglądu przesłanek przemawiających za stosowaniem terapii HAT, ze szczególnym zwróceniem uwagi na rolę witaminy C.

[51] Langley, R.J.; Tipper, J.L.; Bruse, S.; Baron, R.M.; Tsalik, E.L.; Huntley, J.; Choi, A.M. Integrative “omic” analysis of experimental bacteremia identifies a metabolic signature that distinguishes human sepsis from systemic inflammatory response syndromes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, 190, 445–455

[52] Beesley, S.J.; Weber, G.; Sarge, T.; Nikravan, S. Septic cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* 2018, 46, 625–634.

[53] Haileselassie, B.; Su, E.; Pozios, I.; Nino, D.F.; Liu, H.; Lu, D.Y.; Ventoulis, I. Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of sepsis. *Intensive Care Med. Exp.* 2017, 5, 21

[54] Galley, H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br. J. Anaesth.* 2011, 107, 57–64

[55] Blythe, R.; Cook, D.; Graves, N. Septicemia: The impact on the health system and patients of deallying new treatments with uncertain evidence: A case study of the sepsis bundle. *F1000Research* 2018, 7, 500.

Rola witaminy C w sepsie

Już od prawie 25 lat wiadomo, że zarówno u pacjentów w ostrym stanie choroby^{[56][57]}, jak i w modelach eksperymentalnych sepsy, występuje ostry niedobór witaminy C, charakteryzujący się niskim stężeniem tej witaminy w surowicy krwi i w środowisku międzykomórkowym^[58]. Pacjenci z sepsą będący w stanie krytycznym zwykle mają bardzo niskie lub wręcz niewykrywalne stężenie witaminy C, prowadzące do ostrej postaci awitaminozy (szkorbutu).

W niedawno przeprowadzonym badaniu, Carr i wsp. wykazali^[59], że 100% pacjentów z sepsą miało niskie stężenie witaminy C, 88% miało hipowitaminozę C (<23 μmol/l), podczas gdy u 38% występował poważny niedobór (<11 μmol/l). Uważa się, że optymalne stężenie witaminy C we krwi powinno wynosić około 70-85 μmol/l, przy czym zależy ono od diety, pory roku czy stanu zdrowia.^[60] Niskie stężenie witaminy C u pacjentów w stanie krytycznym związane jest ze zwiększonym zapotrzebowaniem na wazopresory, uszkodzeniem nerek, niewydolnością wielonarządową (wyższe wyniki w skali SOFA) i wyższym odsetkiem śmiertelności^[61]. Prawdopodobną przyczyną niedoboru witaminy C jest zwiększone utlenianie (zużywanie metaboliczne), spadek wchłaniania, a także szybsze wydalanie tej witaminy z moczem. Pacjenci ze wstrząsem septycznym mieli niższe stężenia witaminy C i wyższe stężenia białka C-reaktywnego niż pacjenci nieseptyczni (P <0,05). Prawie 40% pacjentów z wstrząsem septycznym miało niedobór witaminy C, w porównaniu z 25% pacjentów bez sepsy. Te niskie poziomy witaminy C były widoczne pomimo otrzymywania zalecanych dawek poprzez dojelitową i/lub pozajelitową terapię żywieniową

^[56] Galley, H.F.; Davies, M.J.; Webster, N.R. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: Effect of ascorbate loading. *Free Radic. Biol Med.* 1996, 20, 139–143.

^[57] Borrelli, E.; Roux-Lombard, P.; Grau, G.E.; Girardin, E.; Ricou, B.; Dayer, J.; Suter, P.M. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit. Care Med.* 1996, 24, 392–397.

^[58] Rojas, C.; Cadenas, S.; Herrero, A.; Mendez, J.; Batja, G. Endotoxin depletes ascorbate in the guinea pig heart. Protective effects of vitamins C and E against oxidative stress. *Life Sci.* 1996, 59, 649–657.

^[59] Carr Anita C., Patrice C. Rosengrave, Simone Bayer, Steve Chambers, Jan Mehrrens & Geoff M. Shaw - "Critical Care volume 21, Article number: 300 (2017) Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes", źródło (dostęp 12.03.2020): <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1891-y>

^[60] Padayatty S.J., Sun H., Wang Y., Riordan H.D., Hewitt S.M., Katz A., Wesley R.A. i Levine M., Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use., *Annals of Internal Medicine*, 2004,140, s. <https://annals.org/aim/fullarticle/717329/vitamin-c-pharmacokinetics-implications-oral-intravenous-use>

^[61] Borrelli, E.; Roux-Lombard, P.; Grau, G.E.; Girardin, E.; Ricou, B.; Dayer, J.; Suter, P.M. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit. Care Med.* 1996, 24, 392–397.

(średnio 125 mg/dzień). To badanie pokazuje, że wszyscy krytycznie chorzy pacjenci mają niedobór witaminy C. Należy zauważyć, że to odkrycie opublikowano w 1996 roku. Ponadto cytowane badanie przeprowadzone przez Carr i wsp. wykazało, że u 40% pacjentów ze wstrząsem septycznym poziom witaminy C w diagnostyce biochemicznej jest bardzo niski (szkorbut). Ponadto niskie poziomy w surowicy są związane z ciężkim niedoborem w komórkach. U pacjentów w stanie krytycznym poziom witaminy C jest odwrotnie proporcjonalny do ciężkości choroby i ryzyka niewydolności narządów i śmierci. Prawdopodobną przyczyną niedoboru witaminy C jest wspomniane zużycie metaboliczne. Biorąc pod uwagę rolę witaminy C w wielu reakcjach biochemicznych i szlakach istotnych dla sepsy, odkrycia te stanowią mocne uzasadnienie leczenia wszystkich pacjentów z sepsą za pomocą dożylną witaminy C^[62].

Prowadząc badania na mysim modelu ligacji i perforacji kątnicy (caecal-ligation and perforation model - CLP), Armour i wsp. stwierdzili, że stężenie askorbinianów w osoczu spadało gwałtownie o 50%, co było związane z 1000% wzrostem stężenia askorbinianów w moczu^[63]. Wywołana przez sepsę hiperfiltracja kłębuszkowa i/lub dysfunkcja kanalików prowadzi do spadku resorpcji kanalikowej odfiltrowanej witaminy C i jej wyższej utraty z moczem^[64].

W swojej zbiorczej metaanalizie danych z kilkunastu badań Hamila i wsp.^[65] wykazała, że podawanie witaminy C pacjentom w ciężkim stanie skróciło czas spędzony na oddziale intensywnej terapii od ok. 8 do 18%. Zważywszy na niski koszt oraz prozdrowotne właściwości witaminy C, warto jest wziąć pod uwagę możliwość skrócenia pobytu ciężko chorych pacjentów na oddziałach intensywnej terapii choćby o 8% - podsumowali autorzy metaanalizy.

Witamina C jest silnym przeciwutleniaczem, bezpośrednio zmiatającym wolne rodniki tlenowe, przyczyniającym się do przywracania prawidłowych poziomów innych komórkowych przeciwutleniaczy, takich jak tetrahydrobiopteryna i α - tokoferol, a także

[62] Marik, P.E., Hooper, M.H. Doctor—your septic patients have scurvy!. *Crit Care* **22**, 23 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1950-z>

[63] Armour, J.; Tyml, K.; Lidington, D.; Wilson, J.X. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J. Appl. Physiol.* 2001, 90, 795–803.

[64] De Grooth, H.J.; Manubulu-Choo, W.P.; Zandvliet, A.; Spoelstra-de Man, A.M.; Swart, E. Oudermans-van Straaten HM. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: A randomized trial of four intravenous regimens. *Chest* 2018, 153, 1368–1377.

[65] Hemilä, H.; Chalker, E. References to “Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis” *Nutrients*. 2019 Mar 27;11(4). pii: E708. doi: 10.3390/nu11040708.

stanowi niezbędny kofaktor enzymów zawierających żelazo i miedź^{[66][67]}. Witamina C jest kluczowym przeciwutleniaczem komórkowym, detoksykującym egzogenne rodniki, które przedostały się do wnętrza komórki lub które powstały w komórce w wyniku nadmiernej produkcji ponadtlenku przez metabolizm mitochondrialny, w wyniku działania oksydazy NADPH, oksydazy ksantanowej, lub niesprężonej syntazy tlenu azotu (NOS)^[68]. Niski potencjał redoks zarówno witaminy C, jak i rodnika askorbylowego będącego produktem jej utleniania jednoelektronowego, umożliwiając im redukcję większości rodników i oksydantów mających znaczenie kliniczne.

Kwas dehydroaskorbinowy, produkt utleniania dwuelektronowego kwasu askorbinowego, jest transportowany przez transporter GLUT1 do mitochondriów, gdzie jest przekształcany w kwas askorbinowy i działa jako silny przeciwutleniacz, ograniczający uszkodzenia oksydacyjne mitochondrium^{[69][70]}. Biorąc pod uwagę fakt, że mitochondrialny łańcuch oddechowy stanowi główne źródło ROS w żywych komórkach, a dysfunkcja mitochondriów odgrywa ważną rolę w patogenezie sepsy, przeciwutleniacze oddziałujące na środowisko wewnątrzmitochondrialne powinny odgrywać zasadniczą rolę w leczeniu sepsy.

Ponadto, kwas askorbinowy konieczny jest do syntezy karnityny, która z kolei jest niezbędna do transportu kwasów tłuszczowych do macierzy mitochondrialnej i beta-oksydacji^{[71][72]}. Niedobór karnityny może występować w kontekście sepsy, a wstępne dane sugerują, że wlew z L-karnityny może korzystnie oddziaływać na pacjentów z szokiem septycznym^[73].

^[66] May, J.M.; Harrison, F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 2068–2083.

^[67] Wilson, J.X. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 2129–2140.

^[68] May, J.M.; Harrison, F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 2068–2083.

^[69] Sagun, K.C.; Carcamo, J.M.; Golde, D.N. Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (Glut1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *FASEB J.* 2005, 19.

^[70] Lowes, D.A.; Webster, N.R.; Galley, H.F. Dehydroascorbic acid as pre-conditioner: Protection from lipopolysaccharide induced mitochondrial damage. *Free Radic. Res.* 2010, 44, 283–292.

^[71] Langley, R.J.; Tsalik, E.L.; van Velkinburgh, J.C.; Glickman, S.W. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci. Transl. Med.* 2013, 5, 195ra195.

^[72] Sagun, K.C.; Carcamo, J.M.; Golde, D.N. Vitamin C enters mitochondria via facilitative glucose transporter 1 (Glut1) and confers mitochondrial protection against oxidative injury. *FASEB J.* 2005, 19, 1657–1667.

^[73] Puskarich, M.A.; Kline, J.A.; Krabill, V.; Claremont, H.; Jones, A.E. Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: A randomized control trial. *JPEN* 2014, 38, 736–743.

Na modelu eksperymentalnym, Dhar-Mascareno i współpracownicy wykazali, że witamina C hamowała uszkodzenia mitochondriów powodowane przez oksydanty oraz apoptozę w ludzkich komórkach śródbłonna^[74]. Pracując na modelu sepsy CLP, Kim i wsp. podawali 100 mg/kg kwasu askorbinowego natychmiast po wywołaniu sepsy^[75]. W tym badaniu, witamina C łagodziła wzrost poziomu aminotrasferaz w surowicy i obniżała wątrobowe stężenia nadtlenków lipidów.

Niezwykle cenne dane na temat bezpieczeństwa dożylnego podawania witaminy C oraz jej wpływu na biomarkery w sepsie dostarcza opublikowane w 2014 r. badanie Fowler i wsp.^[76] Przed rozpoczęciem interwencji badacze zaobserwowali znacznie obniżony poziom askorbinianów (głęboka awitaminoza) w osoczu u pacjentów septycznych wynoszący średnio 17,9 $\mu\text{mol/l}$ dla całej kohorty. Interwencja polegała na dożylnym podawaniu jednej grupie niskiej dawki witaminy C (Lo-AscA) określonej jako 50 mg/kg/24h podawane w podzielonych dawkach co 6 godzin. Druga grupa leczona otrzymywała dawkę 200 mg/kg/24h (Hi-AscA). Głównymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo kwasu askorbinowego oraz tolerancja, oceniana jako częstotliwość i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Ponadto badane były takie markery jak punktacja SOFA, poziom kwasu askorbinowego, CRP, prokalcytonina i trombomodulina. Wlew witaminy C bardzo szybko i znacząco podniósł stężenie witaminy C w osoczu krwi. Przy czym **nie odnotowano żadnych skutków ubocznych**. Zaobserwowano również szybkie obniżenie punktacji SOFA pacjentów w obu grupach leczonych. Pacjenci otrzymujący kwas askorbinowy, w odróżnieniu do grupy placebo, wykazywali szybkie zmniejszenie punktacji SOFA. Kwas askorbinowy znacznie zmniejszał prozapalne biomarkery białka C-reaktywnego, prokalcytoniny oraz trombomoduliny, która jest markerem uszkodzenia śródbłonna.

Na osobne omówienie również zasługuje opublikowane pod koniec 2019 roku randomizowane badanie Fowler i wsp. CITRIS-ALI^[77] w którym badano wpływ podawania

^[74] Dhar-Mascareno, M.; Carcamo, J.M.; Golde, D.W. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells inhibited by vitamin C. *Free Radic. Biol. Med.* 2005, 38, 1311–1322.

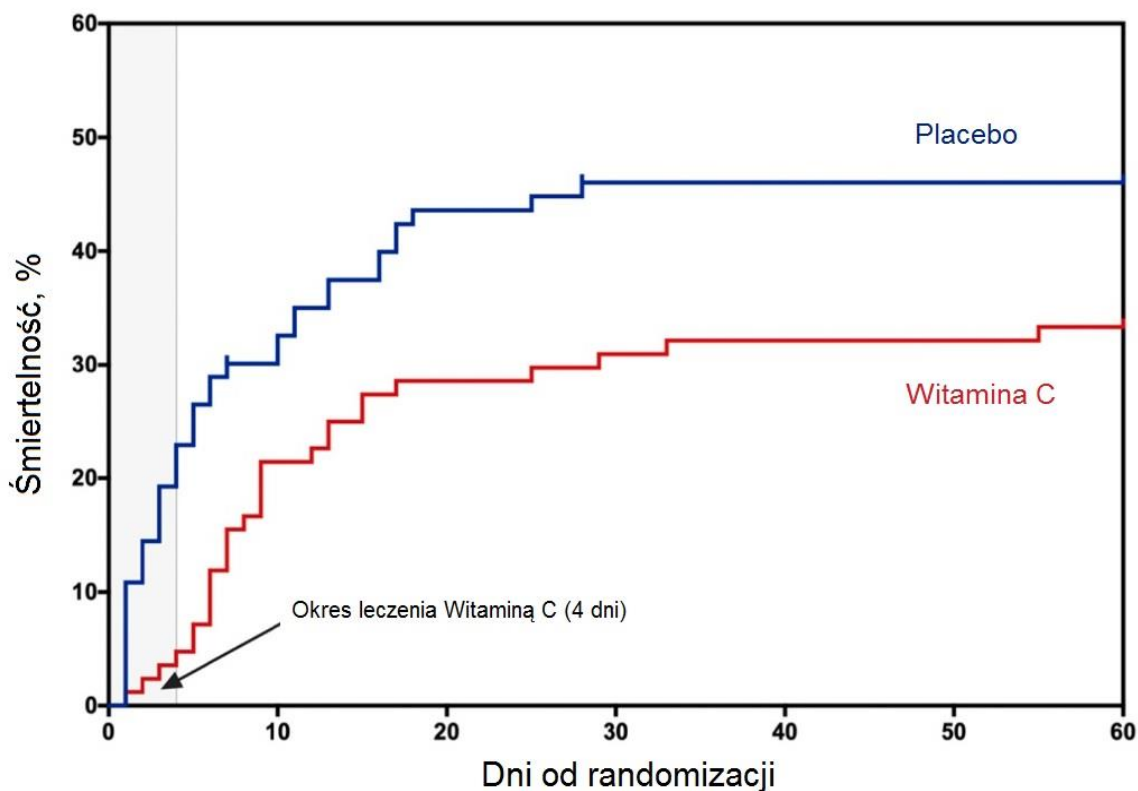
^[75] Kim, J.Y.; Lee, S.M. Effect of ascorbic acid on hepatic vasoregulatory gene expression during polymicrobial sepsis. *Life Sci.* 2004, 75, 2015–2026.

^[76] Fowler, A.A., Syed, A.A., Knowlson, S. *et al.* Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* **12**, 32 (2014). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>

^[77] Fowler AA, Truitt JD, Hite RD i wsp. 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(13):1261–1270. - Omówienie *Medycyna Praktyczna* 04.11.2019. - Jakub Fronczek, Zakład Intensywnej Terapii UJCM

wlewów witaminy C na stopień niewydolności narządów oraz poziom biomarkerów zapalenia i uszkodzenia naczyń u pacjentów z sepsą i ARDS. Było to kontrolowane badanie kliniczne, wieloośrodkowe, randomizowane z podwójną ślepą próbą. Do badania włączono 167 pacjentów z sepsą (90 mężczyzn, 77 kobiet) w 7 oddziałów intensywnej terapii rozlokowanych w różnych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Badanie było prowadzone od września 2014 do listopada 2017. Pacjentów podzielono na dwie grupy: placebo (83) oraz leczoną witaminą C (84). Interwencja medyczna w grupie witaminy C polegała na dożylnym wlewie witaminy C w dawce 50 mg/kg rzeczywistej masy ciała co 6 h przez 96 h. (Dla przykładu typowy 70 kg pacjent otrzymywał 3,5 grama witaminy C co 6 godzin, czyli dobową dawkę wynoszącą 14 gramów). Grupa placebo otrzymywała analogicznej objętości wlew 5% roztworu glukozy.

Badacze w pierwszym rzędzie (tzw. pierwotny punkt końcowy) skupili się na ocenie trzech różnic w biomarkerach zapalenia, były to: poziom w zmodyfikowanej sali SOFA (Δ 0-96 h), stężenie białka C-reaktywnego (CRP w 168 h), stężenie trombomoduliny (w 168 h). Choć końcowe wnioski mówią o tym, że nie udało się wykazać korzystnego wpływu podawania witaminy C na stopień niewydolności narządowej oraz poziom biomarkerów zapalenia i uszkodzenia naczyń to jednak witamina C spektakularnie poprawiła inny ważny parametr – 28-dniową śmiertelność, która wyniosła odpowiednio - w grupie interwencyjnej 29,8% (25/84) vs grupa placebo 46,3% (38/82); różnica: 16,58%. Ta różnica jest najbardziej uderzająca w ciągu pierwszych 96 godzin dożylnego podawania witaminy C. **Śmiertelność w grupie placebo wynosiła około 23% vs 4% w grupie witaminy C**, co doskonale widać na poniższym wykresie. Można jedynie podejrzewać, iż kontynuowanie terapii witaminą C, przez więcej niż zakładane w badaniu 4 dni mogłoby jeszcze bardziej przyczynić się do redukcji śmiertelności w grupie leczonej.



Rycina 4. Krzywe umieralności Kaplana – Meiera u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową ARDS wywołaną sepsą, którzy w wyniku randomizacji otrzymali 4-dniowy cykl wysokich dawek dożylną witaminę C (HDIVC) w porównaniu z placebo. Źródło ryciny: Kashiouris, M.G.; L’Heureux, M.; Cable, C.A.; Fisher, B.J.; Leichtle, S.W.; Fowler, A.A. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020, 12, 292. (Wykorzystano na zasadach Open Access (OA) opartych na licencji Creative Commons (CC BY))

Co bardzo ważne, badanie nie wykazało szkodliwości witaminy C. W szczególności pacjenci z grupy witaminy C nie mieli zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek (w oparciu o składnik nerkowy wyniku SOFA). Należy wziąć pod uwagę, że w badaniu brali udział pacjenci z ARDS (do 48 godzin od postawienia diagnozy) w przebiegu sepsy, których bardzo poważny stan utrzymywał się przez kilka dni. W dyskusji badacze podkreślali, że właśnie późny wlew witaminy C, który rozpoczęto dopiero 48 godzin po rozpoznaniu ARDS, mógł istotnie wpływać na brak znaczących różnic w zakresie pierwotnych punktów końcowych.

W kolejnym badaniu Ichim i wsp.^[78] sprawdzano czy dożylna witamina C może zapobiegać sepsie związanej z nowotworem. We wnioskach stwierdzono, że podawanie kwasu askorbinowego może być bardzo korzystne w zwalczaniu zapalenia związanego z rakiem, zwłaszcza progresji do ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej zespół (SIRS) i niewydolności wielonarządowej. Badacze doszli do wniosku, że pacjenci z zaawansowanym

^[78] Thomas E Ichim, Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? 2011 Mar 4. doi: 10.1186/1479-5876-9-25 PMID: 21375761

nowotworem mają awitaminozę C. Gdy w tej grupie pacjentów wystąpią objawy sepsy, następuje dalszy spadek poziomów kwasu askorbinowego. Biorąc pod uwagę znaną rolę askorbinianu w utrzymywaniu śródbłonna i tłumieniu markerów zapalnych; ochronie przed sepsą w modelach zwierzęcych oraz bezpośrednie efekty przeciwnowotworowe, autorzy wspomnianego badania proponują stosowanie askorbinianu jako uzupełnienie istniejących sposobów leczenia i zapobiegania sepsie związanej z nowotworem.

Witamina C hamuje aktywację NF- κ B poprzez inhibicję fosforylacji hamującej kinazy kappa-B (kinazy I κ B) indukowanej przez czynnik martwicy nowotworów α (TNF α)^[79]. Kwas askorbinowy obniża wydzielanie ruchliwego białka HMGB1 (high mobility group box 1)^[80]. HMGB1 jest ważną, późną cytokiną prozapalną. Wykazano, że histamina odgrywa ważną rolę w patogenezie sepsy^[81]. Jest aktywatorem reakcji zapalnej i uwalniania z komórek tucznych jest identyfikowana jako czynnik pośredniczący w promowaniu rozwoju uszkodzeń narządów w sepsie. Witamina C może obniżać syntezę histaminy i inaktywować ją^[82]. Badacze dowiedli wyraźny spadek poziomu histaminy po wlewie 7,5 grama dożylniej witaminy C w surowicy krwi sugerując takie postępowanie jako opcję terapeutyczną u pacjentów z chorobami związanymi z patologicznie zwiększonym stężeniem histaminy. Do takich bez wątpienia należy sepsa.

Ponadto witamina C jest niezbędnym kofaktorem w syntezie endogennej dopaminy, noradrenalina i adrenaliny. Jej niedobór powoduje uszkodzenie współczulnego układu nerwowego. Przemiany i szlaki biochemiczne przy syntezie katecholamin prezentuje poniższa rycina.^[83]

^[79] Carcamo, J.M.; Pedraza, A.; Borquez-Ojeda, O.; Golde, D.W. Vitamin C suppresses TNF-alpha induced NFkB activation by inhibiting I κ B-alpha phosphorylation. *Biochemistry* 2002, 41, 12995–13002.

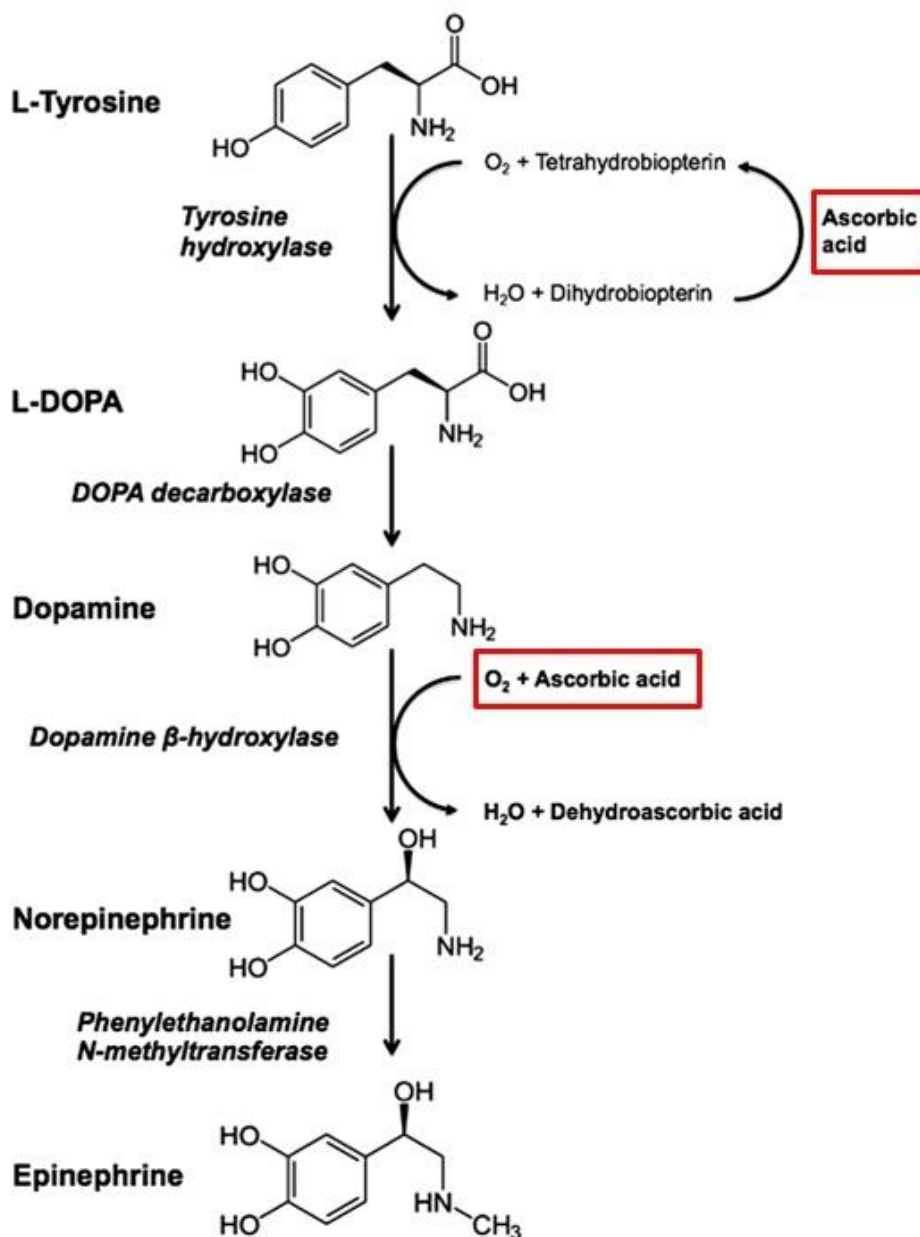
^[80] Kim, S.R.; Kim, Y.M.; Park, E.J.; Kim, J.W.; Park, S.W.; Kim, H.J. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals. *Biochem. Pharmacol.* 2015, 95, 279–289.

^[81] Hattori, M.; Yamazaki, M.; Ohashi, W.; Tanaka, S.; Hattori, K.; Todoroki, K. Critical role of endogenous histamine in promoting end-organ tissue injury in sepsis. *Intensive Care Med. Exp.* 2016, 4, 36.

^[82] Hagel, A.F.; Layritz, C.M.; Hagel, W.H.; Hagel, H.J.; Hagel, E.; Dauth, W.; Kressel, J.; Regnet, T. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2013, 386, 789–793.

^[83] Zipursky JS1, Alhashemi A1, Juurlink D2. - A rare presentation of an ancient disease: scurvy presenting as orthostatic hypotension. *BMJ Case Rep.* 2014 May 23;2014. pii: bcr2013201982. doi: 10.1136/bcr-2013-201982. Źródło (dostęp 12.02.2020): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859547>

Witamina c jest niezbędna do syntezy katecholamin



Zipursky JS et al. *BMJ Case Rep* 2014; PMID 24859547

Rycina 5. Przebieg biosyntezy katecholamin z udziałem kwasu askorbinowego (Ascorbic Acid -AA). Witamina C jest niezbędnym kofaktorem w syntezie endogennej dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny. Źródło: Zipursky JS1, Alhashemi A1, Juurlink D2. - A rare presentation of an ancient disease: scurvy presenting as orthostatic hypotension

Kwas askorbinowy jest niezbędny do syntezy m.in. noradrenaliny jako dawca elektronów. Askorbinian zwiększa syntezę wazopresyny i noradrenaliny działając jako kofaktor dla ich odpowiednich enzymów biosyntetycznych. Można postawić hipotezę, że podawanie dużych dawek askorbinianu w warunkach hipowitaminozy C może wspierać

syntezę endogenną tych związków wazoaktywnych, a tym samym łagodzi potrzebę egzogennie podawanych wazopresorów. Ten mechanizm został potwierdzony w badaniu klinicznym Mohammadi i wsp.^[84], w którym podawano pacjentom septycznym witaminę C w dawce 7 g/dzień przez 3 dni czym udało się znacząco zmniejszyć dzienną dawkę i średni czas podawania noradrenaliny. Choć nie potwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem długości pobytu na oddziale intensywnej terapii, to jednakże 28-dniowa śmiertelność w grupie witaminy C była znacznie niższa niż w grupie placebo (odpowiednio 14,28% vs. 64,28%; P = 0,009).

Synteza wazopresyny zależna od askorbinianu reprezentuje wiarygodny mechanizm fizjologiczny, dzięki któremu askorbinian może działać jako leczenie uzupełniające w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym. Poza tym, witamina C zwiększa przekąźnictwo adrenergiczne^[85].

Witamina C może łagodzić immunosupresję związaną z sepsą. Od ponad 60 lat wiadomo, że witamina C ma właściwości immunostymulujące. W roku 1949 dr Fred Klenner z Reidsville w Karolinie Północnej opisał zastosowanie dożylnie podawanej witaminy C w leczeniu polio i innych chorób wirusowych^[86]. Początkowo zakładano, że witamina C posiada bezpośrednie właściwości wirusobójcze (in vivo). Ten mylny pogląd leżał u podstaw zalecenia sformułowanego przez Linusa Paulinga, aby podawać wysokie dawki witaminy C (do 18 g/dobę) doustnie w celu zapobiegania i leczenia przeziębień^[87]. Liczne randomizowane badania kliniczne wykazały, że suplementacja witaminy C nie ma wpływu na występowanie przeziębienia^[88]. Jednakże, wykazano wpływ witaminy C na spadek występowania przeziębienia, gdy osoba badana znajdowała się pod wpływem wzmożonego stresu, np. niskich temperatur i/lub stresu fizycznego^[89]. Choć w wysokich dawkach witamina C ma właściwości wirusobójcze in-vitro^{[90][91]}, nie ma danych ani przesłanek fizjologicznych,

[84] Zabet, M.H.; Mohammadi, M.; Ramezani, M.; Khalili, H. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016, 5, 94–100.

[85] Carr, A.C.; Shaw, G.; Fowler, A.A.; Natarajan, R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis- a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care* 2015, 19, 418.

[86] Klenner, F.R. The treatment of poliomyelitis and other virus diseases with vitamin C. *South. Med. Surg.* 1949, 111, 209–214.

[87] Pauling, L. Ascorbic acid and the common cold. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971, 24, 1294.

[88] Hemila, H.; Chalker, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 1, CD000980.

[89] Hemila, H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold?—A review of current evidence. *Scand. J. Infect. Dis.* 1994, 26, 1–6.

[90] Furuya, A.; Uozaki, M.; Yamasaki, H.; Arakawa, T.; Arita, M.; Koyama, A.H. Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro. *Int. J. Mol. Med.* 2008, 22, 541–545.

[91] Madhusudana, S.N. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int. J. Infect. Dis.* 2004, 8, 21–25.

które sugerowałyby obecność takich właściwości *in vivo*. Raczej jest tak, że "przeciwwirusowy" wpływ witaminy C wynika z faktu, że ma ona swoiste działanie immunostymulujące.

Autorzy metaanalizy^[92] badający wpływ witaminy C na leczenie pacjentów z ciężkimi oparzeniami doszli do wniosków, że podaż dużych dawek witaminy C (powyżej 10 g przez pierwsze 24h) ma istotny wpływ na zwiększenie szans przeżycia takich pacjentów. Pacjenci otrzymujący dawki powyżej 10 gramów witaminy C w ciągłym wlewie dożylnym umierali średnio 20 % rzadziej niż pacjenci otrzymujący mniejsze dawki lub nieotrzymujący witaminy C wcale. Ponadto zaznaczono, że witamina C powstrzymuje utratę osocza krwi oraz białek przez rany oparzeniowe i wykazuje skuteczność w zmniejszeniu zapotrzebowania płynów w ostrej fazie po oparzeniu. Ponadto witamina C skraca czas niezbędnej wentylacji mechanicznej. Postępujący katabolizm, który nieodzownie występuje w rozległych i ciężkich oparzeniach, powoduje obniżenie poziomu immunoglobulin i albumin w osoczu krwi. Taka sytuacja sprzyja zmniejszeniu ogólnej odporności całego organizmu na infekcje i zakażenia, dlatego też celowe wydaje się podawanie witaminy C w tych przypadkach klinicznych. Oparzonych dotyczą również takie powikłania jak: zespół ostrej niewydolności oddechowej, sepsa czy niewydolność wielonarządowa.

Witamina C gromadzona jest w leukocytach, limfocytach i makrofagach, osiągając w tych komórkach wysokie stężenia, nawet 100 razy wyższe niż w osoczu^{[93][94]}. Wysokie stężenie witaminy C w neutrofilach uważa się za zasadniczy czynnik dla ich funkcji i aktywności. Uważa się to za jeden z mechanizmów, dzięki któremu witamina C wspomaga funkcje odpornościowe. Ponadto witamina C poprawia chemotaksję^[95], zwiększa zdolności neutrofilów do fagocytozy i oksydacyjnego uśmiercania, stymuluje produkcję interferonu i wspomaga namnażanie limfocytów oraz tworzenie przeciwciał^[96]. Kwas askorbinowy wpływa także na migrację i aktywność granulocytów i monocytów oraz tworzenie się niektórych klas immunoglobulin. Ponadto witamina C jest obecna w wielu ludzkich tkankach. Największe jej ilości występują w narządach o dużej aktywności metabolicznej:

^[92] Nakajima, M., Kojiro, M., Aso, S. *et al.* Effect of high-dose vitamin C therapy on severe burn patients: a nationwide cohort study. *Crit Care* **23**, 407 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2693-1>

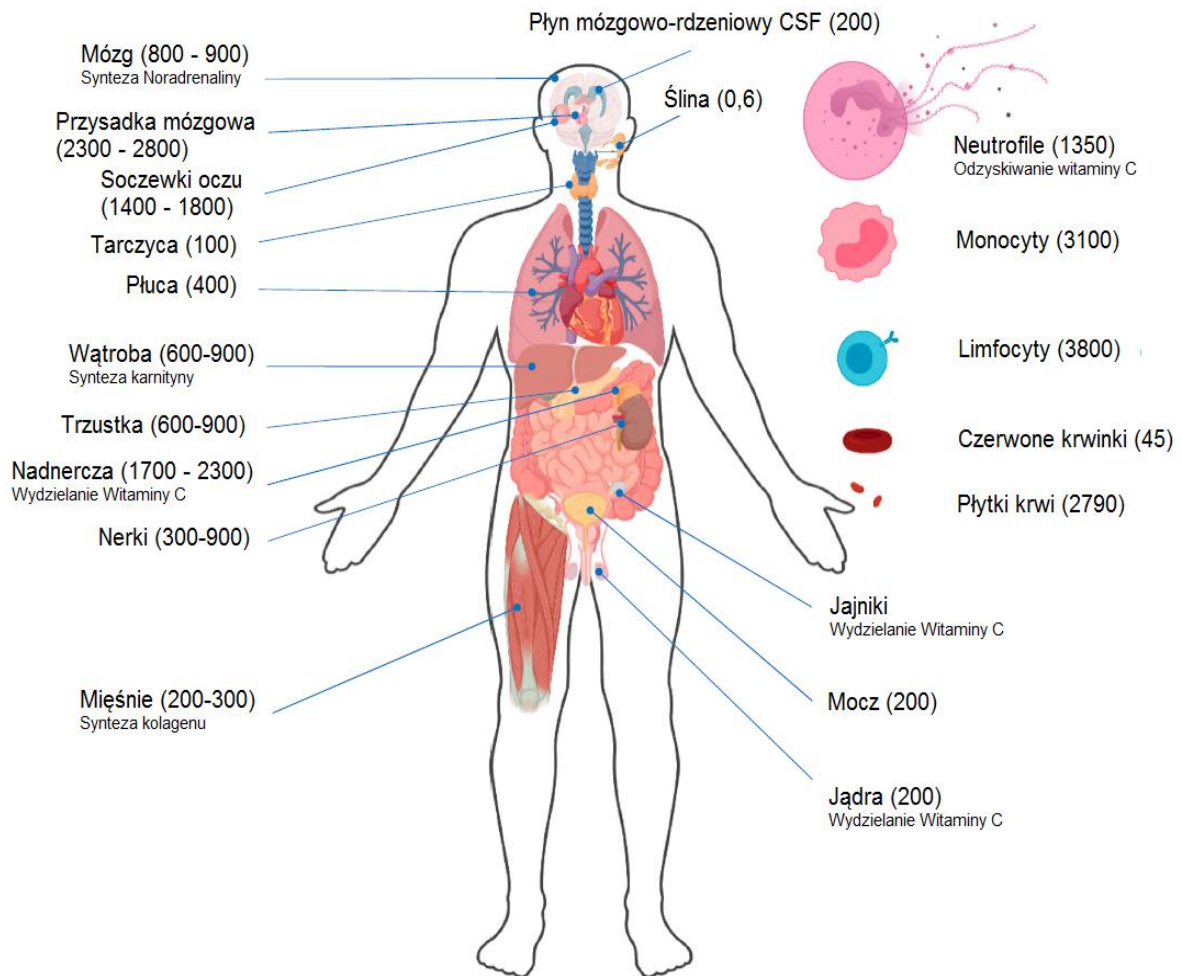
^[93] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. Published 2017 Nov 3.

^[94] Kantorska A. - Witamina C rola i znaczenie dla organizmu - 2018 - Praca poglądowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej.

^[95] Bozonet SM, Carr AC, Pullar JM, Vissers MC. Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit. *Nutrients*. 2015;7(4):2574–2588. Published 2015 Apr 9. doi:10.3390/nu7042574

^[96] Siegel, B.V. Enhancement of interferon production by poly(rI)-poly(rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature* 1975, 254, 531–532.

w nadnerczach, żołądku, mózgu, wątrobie, trzustce, grasicy, siatkówce oka, śledzionie i w płucach. Wysokie ilości tej witaminy C pobierają płytki krwi i limfocyty. Erytrocyty są jedynymi komórkami krwi, u których stężenie witaminy C jest niższe niż w osoczu. Wydalenie nadmiaru kwasu askorbinowego odbywa się głównie z moczem i potem, a u kobiet w okresie laktacji także z mlekiem. Poniższa rycina przedstawia stężenie kwasu askorbinowego oraz dehydroaskorbinowego (DHA) w ludzkich narządach i komórkach w μM (μmol).



Rycina 6. Stężenie kwasu askorbinowego (AA) i kwasu dehydroaskorbinowego (DHA) w ludzkich narządach i komórkach w μM (μmol). Pokazane wartości należy uznać za przybliżone, ponieważ zostały uzyskane z tkanek pobranych w niejednorodnych warunkach, w tym próbek klinicznych i pośmiertnych. Wartości mogą się różnić w zależności od wieku i stanu organizmu. Źródło: Kashiouris, M.G. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020, 12, 292. Open Access (OA). Zainspirowane pracą Padayatty, S.J.; Levine, M. Vitamin C: The known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016, 22, 463–493.

Główne zakładane korzystne oddziaływania witaminy C u pacjentów z sepsą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Podsumowanie kluczowych ról witaminy C w sepsie

Kluczowa rola	Mechanizm
Przeciwutleniacz	Zmiana ROS pozakomórkowe, wewnątrzkomórkowe i mitochondrialne; ogranicza utlenianie białek mitochondrialnych, enzymów, lipoprotein, błony komórkowej, itp.
Działanie przeciwzapalne	Hamuje aktywację NFκB, obniża HMGB1, hamuje histaminę, zapobiega NETozie, dezaktywuje HIF-1 a
Rola w mikrokrążeniu	Zwiększa stężenie eNOS, obniża stężenie iNOS, chroni szczelność połączeń ścisłych nabłonka (tight junctions)
Funkcja odpornościowa	Wspiera namnażanie limfocytów, wspomaga działanie bakteriobójcze neutrofilii, poprawia chemotaksję, stymuluje produkcję interferonu, hamuje regulatorowe limfocyty T (Tregs)
Działanie przeciwzakrzepowe	Obniża aktywację płytek krwi i ekspresję czynników tkankowych, zwiększa stężenie trombomoduliny
Synteza katecholamin	Działa jako kofaktor w syntezie epinefryny, dopaminy i wazopresyny. Zwiększa wrażliwość adrenergiczną
Gojenie ran	Hydroksylacja prokolagenu, zwiększona ekspresja mRNA kolagenu

Objaśnienie użytych w tabeli skrótów: ROS = reaktywne formy tlenu; NFκB = jądrowy czynnik κB; HIF-1a = indukowany niedotlenieniem czynnik transkrypcyjny -1a; HMGB1 = ruchliwe białko high mobility group box 1; eNOS - śródbłonkowa syntetaza tlenku azotu; iNOS = indukowalna syntetaza tlenku azotu; HO-1 = oksygenaza hemu-1; HIF-1 a = indukowany niedotlenieniem czynnik transkrypcyjny-1 a2. Witamina C: Reakcja na dawkę i działanie pro-oksydacyjne. Źródło tabeli: Marik, P.E. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. Nutrients 2018, 10, 1762. Użycie na mocy licencji Creative Commons Attribution.

Witamina C w ARDS w infekcji koronawirusem

Wybuch pandemii koronawirusa był zaskoczeniem dla globalnego systemu ochrony zdrowia. Pierwsze ogniska zachorowań na chorobę znaną obecnie jako COVID-19 zostały odnotowane w grudniu 2019 w Wuhan w Chinach. Czynnikiem etiologicznym okazał się nowy betakoronawirus obecnie znany pod nazwą SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2)^[97]. Częste są postaci choroby o przebiegu bezobjawowym i łagodnym z gorączką, kaszlem oraz dusznością. W bardziej zaawansowanych postaciach pojawiają się śródmiąższowe zmiany zapalne w płucach. W najcięższej postaci choroby dochodzi do rozwoju objawów ostrej niewydolności oddechowej ARDS, która postępując doprowadza do niewydolności wielonarządowej (nasilona hipoksemia) i zgonu chorego w wyniku wstrząsu septycznego^[98]. Tak, więc chorzy na COVID-19 mieli objawy sepsy i zmarli z jej powodu. Podejmowane są próby stosowania leków zarejestrowanych w innych wskazaniach, ale ich skuteczność nie została potwierdzona. Trwają wysiłki nad opracowaniem skutecznej szczepionki, jednakże proces jej zatwierdzenia będzie wymagał przeprowadzenia długotrwałych prób klinicznych. W kilku ośrodkach podjęto próby podawania witaminy C w leczeniu infekcji koronawirusa.

Wstępne dane dotyczące klinicznego zastosowania witaminy C w ARDS uzyskano na modelach zwierzęcych. Następnie kilka zakończonych badań klinicznych dostarczyło dowodów na terapeutyczne działanie witaminy C w leczeniu ARDS w przebiegu sepsy u ludzi. W pierwszym badaniu^[99], opublikowanym w 1986 r., leczono 16 pacjentów z ARDS dożylną witaminą C (1000 mg. co 6 godzin) plus przeciwutleniacze (N-acetylocysteina, selen i witamina E) w porównaniu z 16 pacjentami z ARDS, którzy otrzymywali wtedy standardową opiekę (tj. grupa kontrolna). Nastąpiło znaczne zmniejszenie śmiertelności w grupie otrzymującej witaminę C - 37% w porównaniu do 71% w grupie leczonej standardowo ($p < 0,01$).

Pionierem w podawaniu dużych dawek witaminy C w zakażeniu koronawirusem jest zespół medyczny z chińskiego szpital Xi'an Jiaotong University, który poinformował o

^[97] Flisiak R., Horban A., i inni. - Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych - wersja 24-03-2020

^[98] Szczeklik W, 5-Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie. - Przebieg zachorowania na COVID-19 - 17.03.2020. Medycyna Praktyczna.

^[99] Sawyer, M.A.J.; Mike, J.J.; Chavin, K.; Marino, P.L. Antioxidant therapy and survival in ARDS. Crit. Care Med. 1989, 17, S153.

udanym leczeniu pacjentów z koronawirusem wlewami z witaminy C^[100]. W przypadku pacjentów krytycznie chorych oraz osób z ciężkim zapaleniem płuc, podawanie witaminy C należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu do szpitala. Podawano 100 mg/ kg m.c. pierwszego dnia co 12 godzin (pacjentom w stanie ciężkim), która była kontynuowana raz na dobę od 2 do 5 doby hospitalizacji. Krytycznie chorzy pacjenci otrzymywali 200 mg/ kg m.c. co 12 godzin.

W kolejnym badaniu opublikowanym^[101] przez Shanghai Medical Association przedstawiono kompleksowe możliwości leczenia koronawirusa. Na podstawie badania klinicznego z udziałem 300 pacjentów, przeprowadzonego przez 30 specjalistów zajmujących się leczeniem koronawirusowego zapalenia płuc, wykazano, że terapia wysokimi dawkami witaminy C jest zalecana nawet dla tych, którzy wskazują tylko lekkie oznaki zakażenia. Witamina C w dawce 100-200 mg/kg m.c. wraz z dawką niefrakcjonowanej heparyny jest używana w protokole tego szpitala do zatrzymania burzy cytokinowej. W lutym 2020 roku rozpoczęto rekrutację pacjentów do randomizowanego badania klinicznego^[102], w którym sprawdzana będzie skuteczność wlewu witaminy C. Uniwersytet w Palermo także rozpoczął badania klinicznie skuteczności witaminy C w przebiegu COVID-19^[103].

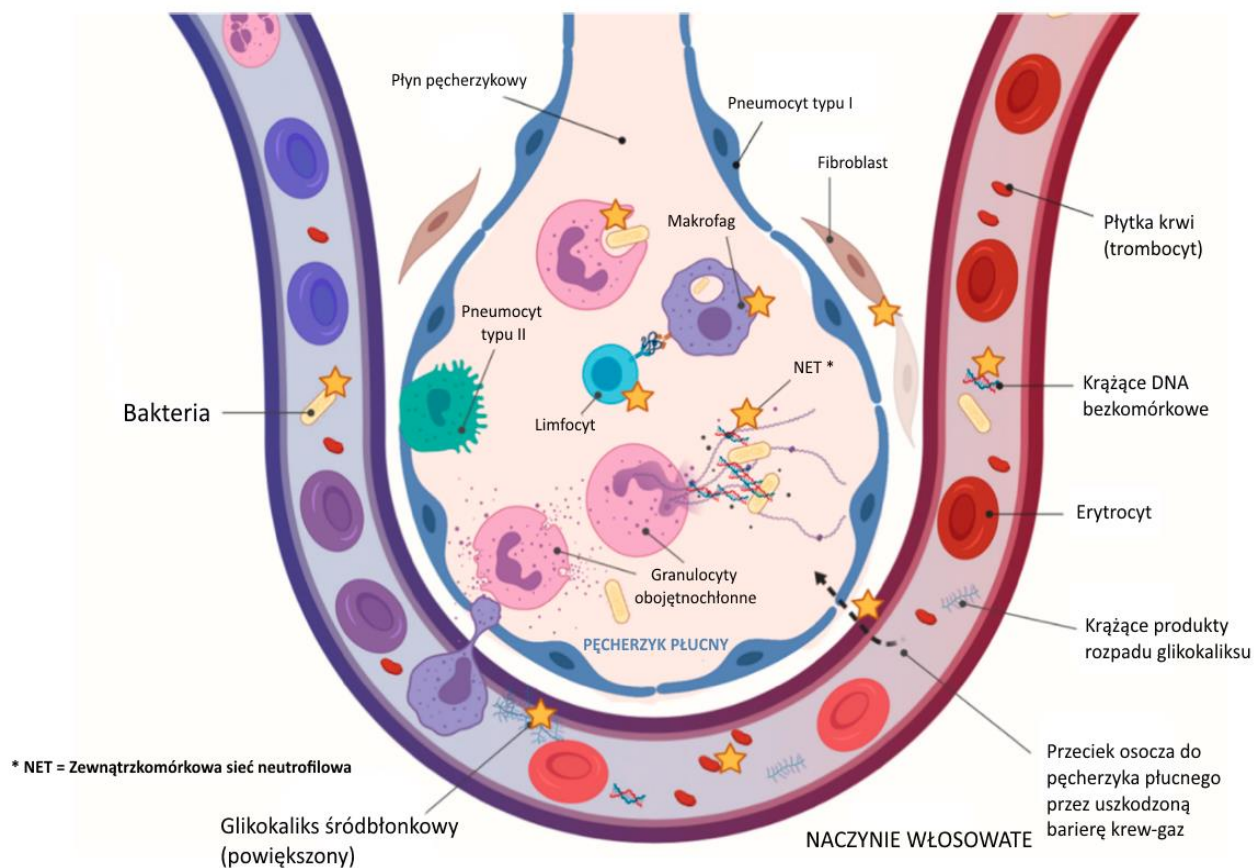
[100] Oficjalny komunikat ze szpitala: <http://2yuan.xjtu.edu.cn/Html/News/Articles/21774.html> (30.03.2020)

[101] <https://mp.weixin.qq.com/s/bF2YhJKiOfelyimBc4XwOA> (dostęp 04.04.2020)

[102] ZhiYong Peng, Zhongnan Hospital Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04264533 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>

[103] University of Palermo Use of Ascorbic Acid in Patients With COVID 19, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04323514, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514>

Mechanizm potencjalnego terapeutycznego działania witaminy C w ARDS zaprezentowali w swojej pracy Kashiouris i wsp.^[104] Zobrazowano to na poniższej rycinie,



która ilustruje pęcherzyk płucny człowieka z błoną naczynia włosowatego i barierą krew-gaz podczas sepsy. Działanie witaminy C obejmuje wzmocnienie czynności bariery nabłonkowej płuca (tj. poprzez klaudyny i okludyny) oraz epigenetyczne i transkrypcyjne wzmocnienie kanałów białkowych regulujących klirens płynu pęcherzykowego, takich jak akwaporyna-5, błonowy regulator przewodnictwa (CFTR), nabłonkowe kanały sodowe (ENaC) i Na⁺/K⁺ ATPazy. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że leczenie dużymi dawkami dożylniej witaminy C w ARDS indukowanej sepsą skutkuje znacznie niższym poziomem krążącego bezkomórkowego DNA, mającego związek z niewydolnością wielonarządową. Leczenie witaminą C spowodowało także znaczne zmniejszenie stężenia osocznego krążącego sydekanu-1 - składnika śródbłonkowego glikokaliksu, którego stężenia są ściśle skorelowane i wykazują zdolność predykcyjną śmiertelności u pacjentów z ciężką sepsą i ARDS.

^[104] Kashiouris, M.G.; L'Heureux, M.; Cable, C.A.; Fisher, B.J.; Leichtle, S.W.; Fowler, A.A. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020, 12, 292

Rycina 7. Rycina ilustruje pęcherzyk płucny człowieka z błoną naczyń włosowatych i barierą krew-gaz podczas sepsy. Plejotropowy efekt wysokiej dawki dożylną witaminy C (HDIVC) w zespole ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) wywołanej sepsą. Pomarańczowa gwiazdka [★] wskazuje na możliwe cele terapeutyczne witaminy C. Wyjaśnienie: NET^[105] - mechanizm stosowany przez neutrofile wobec patogenów – komórki te, po aktywacji, uwalniają DNA z jądra komórkowego oraz zawartość ziarnistości znajdujących się w cytoplazmie, tworząc NET – zewnątrzkomórkową sieć neutrofilów. Ta struktura jest zdolna uwięzić i zniszczyć wiele patogenów, w tym bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, grzyby, pierwotniaki i wirusy. Źródło ryciny: Kashiouris i wsp., The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020, 12, 292.

^[105] Matoszka N., Działo J., Tokarz-Deptuła B., NET i NEToza-nowe zjawisko w immunologii.- *Postępy Hig Med Dosw (online)*, 2012; 66: 437-445

Witamina C a powstawanie kamieni nerkowych

Mimo, iż witamina C była wiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kamieni nerkowych, to jednak nie ma wiarygodnych dowodów naukowych na potwierdzenie tej tezy. Badanie obserwacyjne szwedzkich uczonych z 2013^[106] roku stało się podstawą do spopularyzowania opinii o szkodliwym wpływie witaminy C na nerki. Obserwowano ponad 23 tysiące mężczyzn, z czego tylko u 31 badanych z grupy zażywającej witaminę C stwierdzono kamienie nerkowe po 11 latach. Inne wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że witamina C nie powoduje kamieni nerkowych. Trwające 14 lat prospektywne badanie obejmujące 85.557 kobiet nie wykazało na to dowodów^[107]. Osoby zażywające mniej niż 250 mg i te, które przyjmowały 1,5 grama lub więcej, podobnie często miały kamienie nerkowe. Jeszcze wcześniejsze badanie, obejmujące 45.251 mężczyzn pozwala przypuszczać, że osoby przyjmujące ponad 1,5 grama witaminy C dziennie miały wręcz niższe ryzyko formowania się kamieni nerkowych^{[108][109]}. Ponadto w literaturze medycznej opisano przypadki remisji złośliwego raka nerki i pęcherza u pacjentów, którzy zamiast standardowej chemioterapii otrzymywali wlewy dożylnie witaminy C (w dawce 15–65 g 1–2 × na tydzień przez kilka miesięcy)^[110]. Również przeprowadzone dwa badania kliniczne I fazy^{[111][112]} wykazały, że duże dawki witaminy C (do 1,5 g/kg mc. 3 × na tydzień) podawanej pozajelitowo pacjentom z zaawansowanym rakiem i prawidłowo funkcjonującymi nerkami są bezpieczne i dobrze tolerowane przez organizm.

W rzeczywistości diuretyczne działanie witaminy C oraz jej kwaśny odczyn pomagają zredukować kamienie nerkowe. Ponadto witamina C pomaga usuwać szczawiany z organizmu i zapobiega łączeniu się ich z wapniem. Jak piszą w swojej książce "Ascorbate - The Science of Vitamin C" dr Steve Hickey i dr Hilary Roberts: "(...) *tworzenie się kamieni*

^[106] Thomas LDK, Elinder C, Tiselius H, Wolk A, Åkesson A. Ascorbic Acid Supplements and Kidney Stone Incidence Among Men: A Prospective Study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(5):386–388. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2296

^[107] GARY C. CURHAN, WALTER C. WILLETT, FRANK E. SPEIZER, MEIR J. STAMPFER Intake of Vitamins B6 and C and the Risk of Kidney Stones in Women *JASN* Apr 1999, 10 (4) 840-845;

^[108] Curhan GC1, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men. *J Urol.* 1996 Jun;155(6):1847-51.

^[109] Hickey S, Saul A "Witamina C, historia prawdziwa" Rzeszów Wydawnictwo: Biały Wiatr. 2017 s. 116.

^[110] 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

^[111] Riordan H.D., Casciari J.J., González M.J. i wsp. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *PR Health Sci. J.* 2005; 24: 269–276.

^[112] Hoffer L.J., Levine M., Assouline S. i wsp. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1969–1974

nerkowych wydaje się mieć miejsce wokół ogniska zapalnego. Wysokie stężenia witaminy C są silnie bakteriobójcze i mogą zapobiec formowaniu się kamieni nerkowych poprzez usunięcie bakterii wywołujących stan zapalny(...)". W kolejnej publikacji książkowej^[113] można przeczytać: *"Wysokie dawki witaminy C stosowano zarówno doustnie, jak i dożylnie bez zajścia istotnych skutków ubocznych"*.

W książce "Biochemia lekarska"^[114] (Medical Biochemistry), której współautorem jest profesor Marek Dominiczak, napisano: *"Nie ma dowodów na to, że witamina C przyjmowana w nadmiarze jest toksyczna. Teoretycznie [...] istnieje ryzyko powstania szczawianowych kamieni nerkowych u osób podatnych, jednak praktyka nie wykazała takich przypadków"*. Z kolei w "Internie Harrisona"^[115] znajdziemy fragment: *"Witamina C może być przekształcana w szczawiany, zachodzi więc obawa, że nagminne stosowanie dużych dawek może prowadzić do kamicy nerkowej. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych u osób zdrowych"*.

Krótkotrwałe podawanie witaminy C na oddziale intensywnej terapii wiąże się z bardzo niskim ryzykiem kamicy nerkowej. Wskazane jest monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy i wskaźnika szybkości filtracji kłębuszkowej (eGFR). Ponadto w swoim udoskonalonym protokole HAT prof. Marik zaleca podaż 2 gramów magnezu podczas wlewów witaminy C, utrzymując stężenie Mg pomiędzy 2.0 - 2.4 mmol/l zapobiegając hipomagnezemi. Magnez, jako antagonistą wapnia, działa jak naturalny inhibitor tworzenia się kamieni szczawianowo-wapniowych^[116].

Hydrokortyzon

Glikokortykoidy mają różnorodne właściwości przeciwzapalne. W tej pracy dokonano jedynie ich pobieżnego przeglądu. Klasycznie, glikokortykoid wiążący się z receptorem glikokortykoidu (GR) aktywuje lub ogranicza transkrypcję genu. Glikokortykoidy pełnią funkcję regulacyjną wobec około 20% genomu^[117]. Glikokortykoidy wpływają na niemal

^[113] Combs G.F., McClung J.P., The Vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health, wyd. 5, USA 2017, s. 292.

^[114] Baynes J.W., Dominiczak M.H., Medical Biochemistry, wyd. 4, China 2014, s. 152.

^[115] Russel R.M., Stuart P.M., Niedobór i nadmiar witamin i pierwiastków śladowych w diecie [w:] Interna Harrisona, red. nauk. A.S. Fauci i in., tom I, wyd. 3, Czelej 2009, s. 488.

^[116] Charles P. McKay, MD - Kamica nerkowa - Pediaatria po Dyplomie Vol. 15 Nr 4, Sierpień 2011

^[117] Galon, J.; Franchimont, D.; Hiroi, N.; Frey, G.; Boettner, A.; Ehrhart-Bornstein, M.; O'Shea, J.J.; Chrousos, G.P.; Bornstein, S.R. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. FASEB J. 2002, 16, 61–71.

każdą komórkę w układzie odpornościowym. Glikokortykoidy hamują stan zapalny działając za pośrednictwem wielu mechanizmów, wpływających zarówno na wrodzone, jak i nabyte odpowiedzi immunologiczne. Główne działanie przeciwzapalne glikokortykoidów polega na hamowaniu dużej liczby genów prozapalnych, kodujących cytokiny, chemokiny, enzymy zapalne, cząsteczki adhezyjne, czynniki krzepnięcia i receptory. Mediuwane przez GR hamowanie aktywności transkrypcyjnej NF- κ B i AP-1 odgrywa dominującą rolę w mediacji przeciwzapalnych działań glikokortykoidów. Poza tłumieniem odpowiedzi prozapalnej, glikokortykoidy stosowane w niskich dawkach wywierają wpływ stymulujący na układ odpornościowy, czego skutkiem może być ograniczenie stanu immunosupresji przeciwzapalnej^[118]. Wpływ stymulujący na układ odpornościowy wywierany przez glikokortykoidy oraz równowaga pomiędzy immunosupresją a działaniem stymulującym układ odpornościowy w ogromnej mierze zależą od dawki zastosowanego leku i czasu trwania leczenia, a także od stanu aktywacji układu odpornościowego gospodarza.

W okresie ostatnich 40 lat przeprowadzono 22 randomizowane i kontrolowane badania kliniczne, których celem było zbadanie korzystnego oddziaływania glikokortykoidów u pacjentów ze wstrząsem septycznym^[119]. Wiele z tych badań ograniczała mała populacja badana, wysoki poziom błędu systematycznego, oraz to, że zostały przeprowadzone w okresie 40 lat, w którym leczenie sepsy uległo znacznej poprawie, a śmiertelność w wyniku sepsy i wstrząsu septycznego znacząco spadła. We wcześniejszych badaniach stosowano krótkookresowo wysokie dawki kortykosteroidu (30 mg/kg metyloprednizonu, w nie więcej niż 4 dawkach). Podejście to spowodowało zwiększenie śmiertelności i występowanie powikłań, w związku z czym je zarzucono^[120]. Następnie opublikowano szereg badań dotyczących dłuższego cyklu (5-7 dni) stosowania fizjologicznych dawek "wstrząsowych" glikokortykoidów (zwykle 200-300 mg hydrokortyzonu/dobę). Wyniki tych badań były niejednoznaczne. Niektóre wykazywały korzystny wpływ terapii na przeżywalność, a inne

[118] Keh, D.; Boehnke, T.; Weber-Cartens, S.; Schulz, C.; Ahlers, O.; Bercker, S.; Volk, H.D.; Doecke, W.D.; Falke, K.J.; Gerlach, H. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167, 512–520.

[119] Rygard, S.L.; Butler, E.; Granholm, A.; Moller, M.H.; Cohen, J.; Finfer, S.; Perner, A.; Myburgh, J.; Venkatesh, B.; Delaney, A. Low-dose corticosteroids for adults with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 1003–1016.

[120] Minneci, P.C.; Deans, K.J.; Eichacker, P.Q.; Natanson, C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: An updated meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009, 15, 308–318.

nie^{[121][122]}. W roku 2018 opublikowano wyniki dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badań (ang.: randomized controlled trials - RCT) oceniających rolę hydrokortyzonu u pacjentów ze wstrząsem septycznym^{[123][124]}. Badanie zatytułowane “Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (**APROCCSS**)” wykazało spadek śmiertelności w okresie 90 dni, podczas gdy badanie “Adjunctive Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Septic Shock (**ADRENAL**)” nie wykazało korzyści w kontekście poziomu śmiertelności. Jednakże oba badania wykazały spadek zależności od wazopresorów, skrócenie czasu wentylacji mechanicznej i długości pobytu na oddziale intensywnej terapii, przy braku zwiększonego ryzyka powikłań. Badania te wskazały, że choć glikokortykoidy (same) wywierają wpływ biologiczny na pacjentów ze wstrząsem septycznym, ich wpływ na wynik leczenia jest ograniczony. Jednakże, jak jest to wskazane poniżej, glikokortykoidy działają synergistycznie zarówno z witaminą C, jak i tiaminą, co skutkuje zmniejszeniem poziomu powikłań i redukcją śmiertelności związanej z sepsą.

Ponadto w zaktualizowanej metaanalizie^[125] z września 2018 oceniającej rolę steroidów w sepsie autorzy sugerują potencjalne korzyści zastosowania kortykosteroidów w sepsie. Badacze postulują możliwość włączenia kortykosteroidów u pacjentów septycznych co może skutkować zmniejszeniem śmiertelności 30-dniowej (choć niewielkiej i niepewnej) przy stosunkowo łagodniejszych skutkach ubocznych. Równocześnie podkreślają, że powinno to być zawsze indywidualnie rozpatrywane i potencjalnie największe korzyści można uzyskać u pacjentów z najcięższą postacią sepsy i wstrząsem septycznym.^[126]

[121] Volbeda, M.; Wetterslev, J.; Gluud, C.; Zijlstra, J.G.; van der Horst, I.C.; Keus, F. Glucocorticosteroids for sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015, 41, 1220–1234.

[122] Kalil, A.C.; Sun, J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis; the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies. *Intensive Care Med.* 2011, 37, 420–429.

[123] Venkatesh, B.; Finfer, S.; Cohen, J.; Rajbhandari, D.; Arabi, Y.; Billot, L.; Glass, P.; Perner, A.; Bellomo, R.; Myburgh, J. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 797–808.

[124] Annane, D.; Renault, A.; Brub-Buisson, C.; Megarbane, Z.B.; Quenot, J.P.; Siami, S. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 809–818.

[125] Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G. - Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. - *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):1411-1420.

[126] Rola steroidów w sepsie – zaktualizowany przegląd systematyczny z metaanalizą. Omówienie badania: Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis <https://www.mp.pl/oit/artykuly-badania/badania/194974.rola-steroidow-w-sepsie-zaktualizowany-przeglad-systematyczny-z-metaanaliza#komentarze> (dostęp 13.02.2020)

Tiamina

Tiamina (witamina B1) od ponad 80 lat cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem biologów, biochemików i lekarzy ze względu na swój udział w głównych procesach biochemicznych i fizjologicznych. Była to pierwsza odkryta witamina. Jest ona syntetyzowana w komórkach mikroorganizmów, grzybów i roślin, natomiast zwierzęta i ludzie muszą pobierać ją z pożywieniem.^[127] Tiamina jest prekursorem pirofosforanu tiaminy (TPP), niezbędnego koenzymu kilku dekarboksylaz biorących udział w metabolizmie glukozy, cyklu Krebsa, produkcji ATP, szlaku pentozofosforanowym i produkcji NADPH. TPP jest zasadniczym koenzymem dla kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej, stanowiącego element warunkujący tempo zachodzenia cyklu kwasu cytrynowego^[128]. Tiamina odgrywa ważną rolę w wielu procesach enzymatycznych związanych z czynnością mózgu i zachowaniem komunikacji między neuronami^[129]. Tiamina zaangażowana jest w procesy naprawy tkanki nerwowej, syntezę mieliny i modulację sygnałów nerwowych. Związek ten odgrywa rolę w wychwycie serotoniny, która z kolei wpływa na działanie mózdzku, podwzgórza i hipokampa^[130]. Jej niedobór prowadzi do dysfunkcji neuronalnych oraz chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Dodatkowo, tiamina wywiera wpływ przeciwzapalny, hamując wywołaną przez stres oksydacyjny aktywację NF-kB.

Niedobór tiaminy często występuje u pacjentów z sepsą. Zakres występowania tego niedoboru waha się od 20% do 70%, zależnie od zastosowanej techniki pomiaru i przyjętych kryteriów włączenia ^{[131][132][133]}. Niedobór tiaminy prowadzi do obniżenia aktywności enzymów od niej zależnych, co wywołuje sekwencję zdarzeń metabolicznych prowadzących do uszczuplenia zasobów energetycznych i spadku produkcji ATP. Niedobór tiaminy

^[127] Adam Tylicki, Magdalena Siemieniuk - Tiamina i jej pochodne w regulacji metabolizmu komórek Instytut Biologii, Uniwersytet w Białymstoku - 2011.07.06

^[128] Collie, J.T.; Greaves, R.F.; Jones, O.A.; Lam, Q.; Eastwood, G.M.; Bellomo, R. Vitamin B1 in critically ill patients: Needs and challenges. Clin. Chem. Lab. Med. 2017, 55, 1652–1668.

^[129] Bubko, Irena; Gruber, Beata M.; Anuszewska, Elżbieta L. - Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych. Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej. 2015, Vol. 69, p1096-1106. 11p.

^[130] tamże.

^[131] Cruickshank, A.M.; Telfer, A.B.; Shenkin, A. Thiamine deficiency in the critically ill. Intensive Care Med. 1988, 14, 384–387.

^[132] Donnino, M.W.; Carney, E.; Cocchi, M.N.; Barbash, I.; Chase, M. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. J. Crit. Care 2010, 25, 567–581.

^[133] Donnino, M.W.; Andersen, L.W.; Chase, M.; Berg, K.M.; Tidswell, M.; Giberson, T.; Wolfe, R.; Moskowitz, A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. Crit. Care Med. 2016, 44, 360–367.

związany jest z mediowaną ekscytotoksycznie śmiercią neuronów^[134]. Ponadto, niedobór tiaminy związany jest ze zwiększoną produkcją ROS, a także z intensyfikacją ekspresji oksygenazy hemowej (HO-1) i eNOS^{[135][136]}. Tiamina ma zdolność niwelowania stresu oksydacyjnego nie związanego z niedoborem tiaminy, co sugeruje, że związek ten może działać jako lokalny przeciwutleniacz^[137]. Jest więc możliwe, że niedobór tiaminy potęguje oksydacyjne uszkodzenie mitochondriów i niewydolność bio-energetyczną powodowane przez wyczerpanie witaminy C.

W pilotażowym, randomizowanym i kontrolowanym badaniu, Donnino i wsp. w wyniku randomizacji podawali 200 mg tiaminy dwa razy na dobę przez siedem dni 88 pacjentom ze wstrząsem septycznym^[138]. W zdefiniowanej z góry podgrupie z niedoborem tiaminy, pacjenci którym podawano tiaminę wykazywali statystycznie istotnie niższy poziom mleczanów po 24 godzinach oraz niższą śmiertelność po 30 dniach. Ponadto, we wtórnej analizie tego badania stwierdzono większe zapotrzebowanie na leczenie nerkozastępcze i wyższe stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów w grupie placebo^[139]. Podobnie, w badaniu obserwacyjnym dopasowanym do częstości występowania u pacjentów z wstrząsem septycznym, Woolum i wsp. wykazali, że suplementacja tiaminy zwiększała klirens mleczanów i obniżała śmiertelność do dnia 28^[140].

^[134] Hazell, A.S.; Faim, S.; Wertheimer, G.; Silva, V.R.; Marques, C.S. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: A multifactorial targeting issue. *Neurochem. Int.* 2013, 62, 796–802.

^[135] Gibson, G.E.; Zhang, H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int.* 2002, 40, 493–504.

^[136] Gioda, C.R.; de Oliveira Barreto, T.; Primola-Gomes, T.N.; de Lima, D.C.; Campos, P.P.; Cruz, J.S. Cardiac oxidative stress is involved in heart failure induced by thiamine deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010, 298, H2039–H2045.

^[137] Gibson, G.E.; Zhang, H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem. Int.* 2002, 40, 493–504.

^[138] Donnino, M.W.; Andersen, L.W.; Chase, M.; Berg, K.M.; Tidswell, M.; Giberson, T.; Wolfe, R.; Moskowitz, A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit. Care Med.* 2016, 44, 360–367

^[139] Moskowitz, A.; Anderson, L.W.; Cocchi, M.N.; Karlsson, M.; Patel, P.V.; Donnino, M.W. Thiamine as a renal protective agent in septic shock: A secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017, 14, 737–741.

^[140] Woolum, J.A.; Abner, E.L.; Kelly, A.; Thompson Bastin, M.L.; Morris, P.E.; Flannery, A.H. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 2018, 46, 1747–1752.

Hydrokortyzon, kwas askorbinowy i tiamina (HAT) w skojarzeniu

Nakładające się na siebie właściwości przeciwzapalne glikokortykoidów i witaminy C skutkują obniżeniem produkcji mediatorów prozapalnych i ROS, związanych z uszkodzeniem śródbłonna, uszkodzeniem mitochondriów i niewydolnością narządową, charakterystycznymi dla sepsy (patrz: Rycina 4). Ponadto, obie te substancje mają działanie immunostymulujące, skutkujące ograniczeniem immunosupresji występującej u pacjentów z przedłużającą się sepsą. Środki te mogą w sposób synergistyczny naprawiać rozregulowany układ odpornościowy, charakterystyczny dla sepsy (patrz: Rycina 8). Tiamina może działać synergistycznie z glikokortykoidami i witaminą C ograniczając zakres uszkodzeń mitochondriów i przywracając ich prawidłową czynność oraz produkcję energii. Właściwości przeciwzapalne tych środków prawdopodobnie sprzyjają odbudowie aktywności PDC, tym samym intensyfikując produkcję ATP. Jednakże, interakcja pomiędzy tiaminą a kwasem askorbinowym ma złożony charakter, i prawdopodobnie zależy od kontekstu klinicznego i dawkowania kwasu askorbinowego.

Istnienie synergii pomiędzy glikokortykoidami a witaminą C zostało potwierdzone w badaniach eksperymentalnych. Barabutis i wsp.^[141] wykazali, że hydrokortyzon stosowany jednocześnie z witaminą C chronią śródbłonek naczyniowy przed uszkodzeniem pod wpływem endotoksyn, podczas gdy żaden z tych środków stosowany oddzielnie nie wywiera takiego wpływu. Azari i wsp. porównywali działanie ochronne witaminy C (w dawce 50 mg/kg), witaminy E i hydrokortyzonu stosowanych oddzielnie i w skojarzeniu, na mysim modelu niedokrwienia-reperfuzji nerek i jelit^{[142][143]}. W badaniach tych zarówno witamina C, jak i hydrokortyzon stosowane w skojarzeniu obniżały poziom uszkodzeń wywołanych niedokrwieniem-reperfuzją, wywierając synergistyczny skutek ochronny.

W podobnym badaniu obserwacyjnym, porównującym stan przed i dopasowanym do częstości występowania, Kim i wsp. wykazali znaczny spadek poziomu śmiertelności

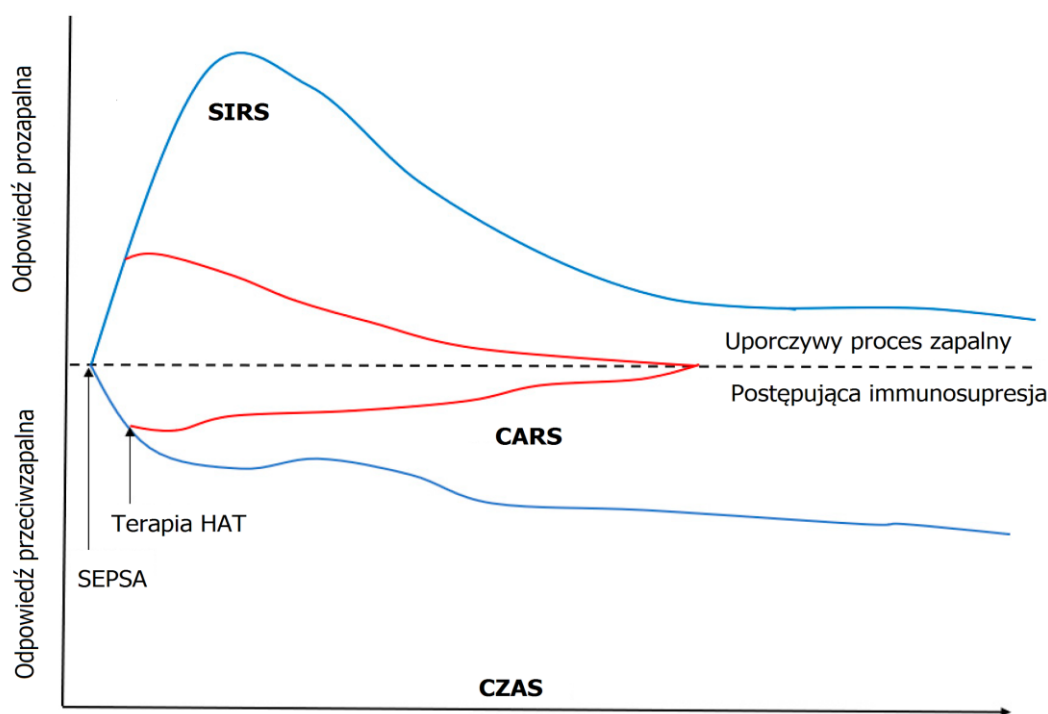
^[141] Barabutis, N.; Khangoora, V.; Marik, P.E.; Catravas, J.D. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest* 2017, 152, 954–962.

^[142] Azari, O.; Kheirandish, R.; Azizi, S.; Farajli Abassi, M.; Bidi, M. Protective effects of hydrocortisone, Vitamin C and E alone or in combination against renal-ischemia-reperfusion injury rat. *Iran. J. Pathol.* 2015, 10, 272–280.

^[143] Tavasoli, M.; Azari, O.; Kheirandish, R. Evaluation of combination therapy with hydrocortisone, vitamin C and vitamin E in a rat model of intestine ischemia-reperfusion injury. *Comp. Clin. Pathol.* 2018, 27, 433–439.

pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, u których zastosowano tę samą strategię leczenia^[144]. Wspomniane badanie przeprowadzili naukowcy z Uniwersytetu Medycznego w Pusan (Korea Płd.). Protokół leczniczy zawierający witaminę C wdrożono jako standardową farmakoterapię ciężkiego zapalenia płuc. Witaminę C podawano dożylnie w dawce 6 g. dziennie wraz z hydrokortyzonem i tiaminą, przez okres 4 dni. Częstość zgonów po zaimplementowaniu terapii HAT zmniejszyła się ponad dwukrotnie (z 39% do 17%). W grupie leczonej zaobserwowano również wyraźnie szybszą poprawę obrazu radiologicznego. Co więcej, nie zanotowano, by duże dawki witaminy C powodowały uszkodzenia nerek lub nadkażenia.

Na poniższej rycinie zaprezentowano jak leczenie z zastosowaniem hydrokortyzonu, witaminy C i tiaminy osłabia zarówno odpowiedź prozapalną, jak i przeciwapalną u pacjentów z sepsą. Środki te mogą w sposób synergistyczny naprawiać rozregulowany układ odpornościowy, charakterystyczny dla sepsy.



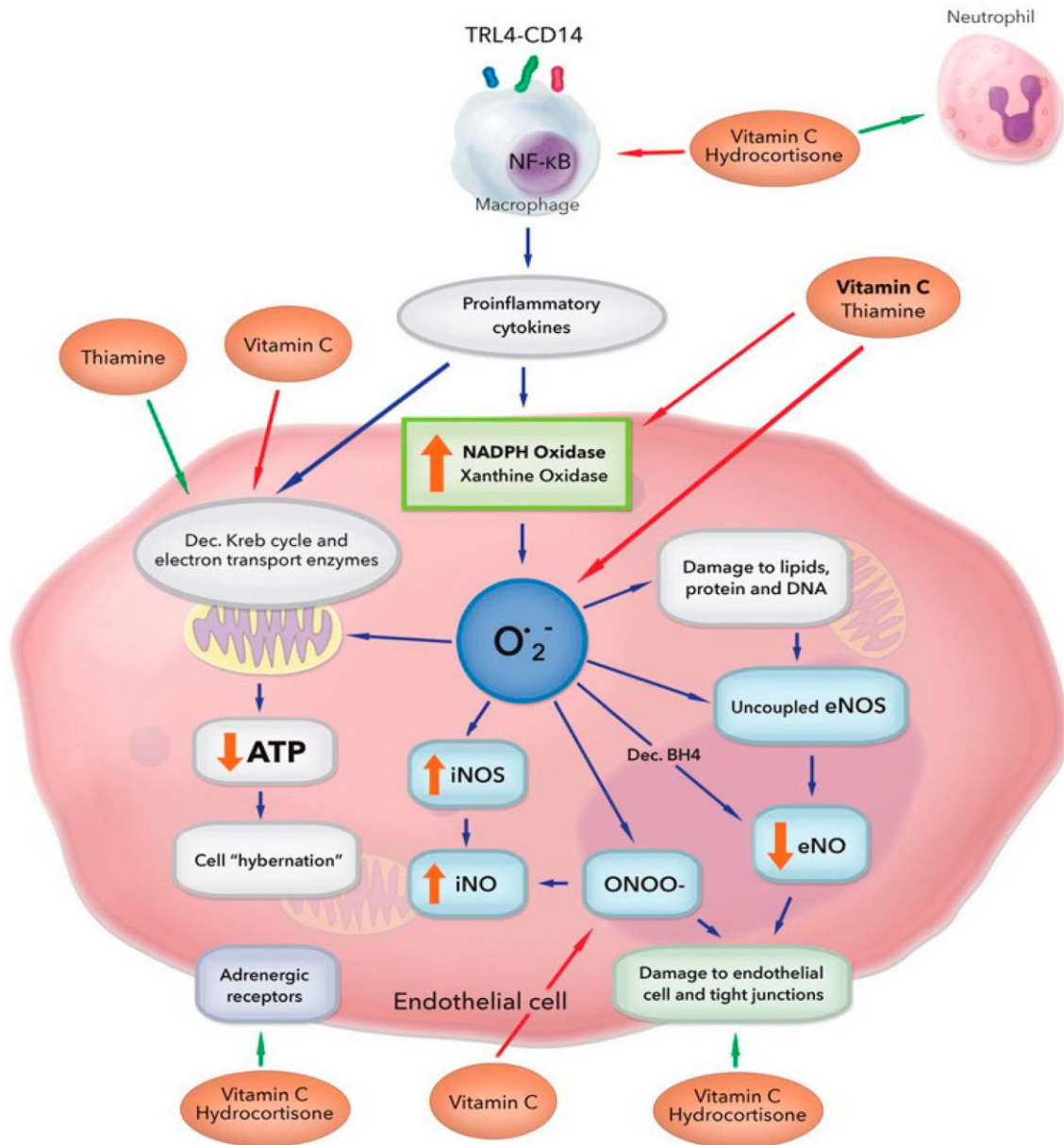
Rycina 8. Leczenie z zastosowaniem hydrokortyzonu, witaminy C i tiaminy osłabia zarówno odpowiedź prozapalną, jak i przeciwapalną u pacjentów z sepsą. Środki te mogą w sposób synergistyczny naprawiać rozregulowany układ odpornościowy, charakterystyczny dla sepsy. Objaśnienia: HAT - hydrokortyzon, kwas askorbinowy i tiamina; SIRS (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome) — zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej; CARS (ang. Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) — zespół kompensacyjnej odpowiedzi przeciwapalnej. Źródło ryciny: Marik, P.E.

^[144] Kim, W.Y.; Jo, E.J.; Eom, J.S.; Mok, J.; Kim, M.H.; Kim, K.U.; Park, H.K.; Lee, M.K.; Lee, K. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J. Crit. Care* 2018, 47, 211–218.

Witamina C wsparciem w walce z sepsą – Mariusz Waruszewski

Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients* 2018, 10, 1762. Użycie na mocy licencji Creative Commons Attribution.

Na kolejnej rycinie zaprezentowano wielorakie i nakładające się działania hydrokortyzonu, witaminy C i tiaminy w układzie sepsy bakteryjnej pokazane na przykładzie komórki śródbłonka. Objasnienia poniżej ryciny.



Rycina 9. Wielorakie i nakładające się działania hydrokortyzonu, witaminy C i tiaminy w układzie sepsy bakteryjnej pokazane na przykładzie komórki śródbłonka. Objasnienie: Witamina C i tiamina zmiatają wolne rodniki z ponadtlenu (O_2^-) i hamują aktywację oksydazy ksantanowej i oksydazy NADPH. Witamina C chroni mitochondria przed stresem oksydacyjnym powodowanym przez wyciek elektronów z zawodzącego łańcucha transportu elektronów i odzyskuje tetrahydrobiopterynę (BH₄) z dihydrobiopteryny (BH₂), przywraca aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) i podnosi dostępność biologiczną eNO. Witamina C hamuje aktywację indukowalnej NOS, zapobiegając nadmiernej produkcji iNO oraz powstawaniu rodnika peroksynitrytowego (ONOO⁻). Witamina C zmiata ONOO⁻, zapobiegając luzowaniu ścisłych połączeń w śródbłonku. Witamina C i hydrokortyzon obniżają aktywację czynnika jądrowego κB (NF-κB), tym samym zmniejszając uwalnianie mediatorów prozapalnych. Substancje te uszczelniają połączenia śródbłonka i wzmacniają czynność receptora adrenergicznego. Tiamina zwiększa aktywność dehydrogenazy pirogronianowej i dehydrogenazy alfa-ketoglutaranowej. Działania te wspólnie służą odbudowie komórkowych zasobów

adenozynotrifosforanu (ATP). ↑ - zwiększone stężenie/aktywność; ↓ — zmniejszone stężenie/aktywność. Źródło ryciny: Marik, P.E. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. *Nutrients* 2018, 10, 1762. Użycie na mocy licencji Creative Commons Attribution.

Kolejne badanie kliniczne „VITAMINS”^[145] nie wykazało korzyści ze stosowania witaminy C, tiaminy i hydrokortyzonu w porównaniu do samego hydrokortyzonu u pacjentów będących we wstrząsie septycznym. Brak efektywności terapii HAT w tym badaniu może się wiązać z długim okresem pomiędzy przyjęciem na OIT a randomizacją (mediana 13,7 h) oraz długim czasem rozpoczęcia podawania terapii HAT (mediana 14,9 h). W sumie daje to aż 28,6 h zwłoki w podaniu pierwszej dawki koktajlu witaminowego. Jak powszechnie wiadomo każda godzina opóźnienia zwiększa śmiertelność w sepsie. Pakiet zadań według SSC w ciągu pierwszej godziny od diagnozy zakłada: oznaczenie stężenia mleczanów, pobranie krwi na posiew, zastosowanie antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania, szybkie przetaczanie płynów oraz zastosowanie wasopreserów w przypadku hipotensji niereagującej na intensywną płynoterapię. Wobec powyższego można zaryzykować stwierdzenie, że włączenie terapii HAT po prawie 30 godzinach od diagnozy było z góry skazane na niepowodzenie. Po takim okresie część pacjentów mogła już umrzeć. Prof. Marik zaleca podanie HAT jak najwcześniej, jednak nie później niż w ciągu 6 godzin. W komentarzu do tego badania prof. Marik^[146] zauważył również brak informacji o zastosowanej płynoterapii, która została wdrożona przed zastosowaniem protokołu HAT, a która mogła mieć znaczący wpływ na całościowy efekt terapii, o czym wspomniano wcześniej w tej pracy (patrz rozdział: W poszukiwaniu „magicznego pocisku”). Co ważne badanie to wykazało brak jakichkolwiek efektów ubocznych zastosowanego koktajlu witaminowego, potwierdzając jego absolutne bezpieczeństwo w stosowaniu.

Z kolei niezwykle obiecujące są wyniki badań Wald i wsp.^[147] przeprowadzone w pediatrycznej populacji pacjentów septycznych, wskazujące na istotne znaczenie terapii HAT w redukcji śmiertelności. Odnotowano redukcję zarówno 30 dniowej (9% vs 28%, p=0,03) jak i 90 dniowej śmiertelności (14% vs 35%, p=0,02). Badacze w konkluzji zawarli sugestię, iż **wczesne wdrożenie terapii HAT może przyczynić się do redukcji śmiertelności** dzieci będących we wstrząsie septycznym.

^[145] Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(5):423–431.

^[146] VITAMINS Trial: Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock - An oral editorial from Paul Marik, MD, of East Virginia Medical School <https://youtu.be/sF2ktY00dqs?t=2411> (dostęp 14.02.2020)

^[147] Wald, E.; Sanchez-Pinto, L. Nelson; Smith, Craig; Moran i inni - HYDROCORTISONE/ASCORBIC ACID/THIAMINE USE ASSOCIATED WITH LOWER MORTALITY IN PEDIATRIC SEPTIC SHOCK *Critical Care Medicine*: January 2020 - Volume 48 - Issue 1 - p 13 doi: 10.1097/01.ccm.0000618600.13062.e9

Kolejne badanie^[148] potwierdziło skuteczność terapii HAT u pacjentów z sepsą po zabiegach kardiochirurgicznych. To właśnie w okresie pooperacyjnym pacjent jest narażony na różnego rodzaju powikłania zagrażające życiu. Jedną z nich jest sepsa. Badaczom udało się wykazać korelację między zastosowaniem terapii HAT a mniejszym zapotrzebowaniem na egzogenne wazopresory. Iglesias i wsp.^[149] również wykazali istnienie statystycznie istotnej różnicy w czasie, w którym pacjenci wymagali podawania egzogennych wazopresorów, co wskazuje na szybsze odwrócenie wstrząsu w grupie HAT w porównaniu z grupą porównawczą (27 ± 22 vs 53 ± 38 godzin, $p < 0,001$). Wyniki sugerują, iż dożylna witamina C z tiaminą i hydrokortyzonem znacznie skróciły czas do ustąpienia wstrząsu. Z kolei metaanaliza^[150] prawie 150 tys. pacjentów z oddziałów intensywnej terapii wykazała związek pomiędzy podawaniem witaminy C i tiaminy a zwiększoną przeżywalnością pacjentów z sepsą.

Zgodnie z danymi opublikowanymi na stronie badań klinicznych amerykańskiej biblioteki medycznej ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), jest obecnie prowadzonych 37(!)^[151] randomizowanych i kontrolowanych badań dotyczących witaminy C stosowanej samej, jak i w skojarzeniu z hydrokortyzonem i tiaminą, u pacjentów z ciężką sepsą i/lub wstrząsem septycznym. Wyniki tych badań powinny dostarczyć ostateczne dane na temat roli tej strategii leczenia w prowadzeniu pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym.

W dalszej części pracy pobieżnie przedstawiono dwa mniej znane antyoksydanty (kwas alfa-liponowy i melatonina) o dużym potencjale terapeutycznym, które mogą stanowić doskonałe uzupełnienie terapii HAT w sepsie.

^[148] Balakrishnan M, Gandhi H, Shah K, Pandya H, Patel R, Keshwani S, et al. Hydrocortisone, Vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth* 2018;62:934-9.

^[149] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y, Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis, *CHEST* (2020)

^[150] Byerly, Saskya & Parreco, Joshua & Soe-Lin, Hahn & Parks, Jonathan & Lee, Eugenia & Shnaydman, Ilya & Mantero, Alejandro & Yeh, D. & Namias, Nicholas & Rattan, Rishi. (2020). Vitamin C and Thiamine Are Associated with Lower Mortality in Sepsis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1. 10.1097/TA.0000000000002613.

^[151] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Sepsis&term=ascorbic+acid&cntry=&state=&city=&dist=> stan na dzień 13.02.2020

Kwas alfa-liponowy jako sprzymierzeniec witaminy C w walce z sepsą

Kwas alfa liponowy (ang. Alpha Lipoic Acid – ALA) jest unikalny wśród przeciwutleniaczy ze względu na zdolność do zmniejszania wolnych rodników i do regeneracji innych przeciwutleniaczy, np.: glutationu i witamin E i C. Z tego powodu jest często określany jako „antyoksydant antyoksydantów”. Posiada wyjątkowe właściwości fizykochemiczne, którego omówienie wymagałoby odrębnej publikacji.

Dzięki zdolności rozpuszczania zarówno w wodzie jak i w tłuszczach, może dotrzeć do wnętrza każdej żywej komórki. Nazywany jest często idealnym przeciwutleniaczem, ponieważ inaczej niż inne antyoksydanty – usuwa wolne rodniki zarówno w środowisku wodnym, jak i tłuszczowym, zarówno na zewnątrz, jak i wewnątrz komórek. Jest produkowany zarówno przez organizmy roślinne, jak i zwierzęce. W organizmie człowieka powstaje w niewielkich ilościach, a jego biosynteza zachodzi w mitochondriach. Dlatego odgrywa kluczową rolę w procesach metabolizmu i oddychania komórkowego. Ma on ponadto zdolność do chelatowania jonów metali, hamując w ten sposób produkcję cząsteczek adhezyjnych przez monocyty, poprawiając w ten sposób funkcję śródbłonka.^[152] Bierze także udział w metabolizmie spożywanych pokarmów, wspomagając ich przemianę w energię.^[153] Jest obiecującym antyoksydantem, który można zastosować w leczeniu prawie wszystkich chorób, które mają podłoże wolnorodnikowe.

Aktywność farmakologiczną wykazuje nie tylko związek macierzysty, ale i kwas dihydroliponowy DHLA – metabolit.^[154] Kwas liponowy hamuje wytwarzanie szeregu mediatorów reakcji zapalnej i ekspresję endoteliny. W wyniku hamowania nadmiernej syntezy endoteliny podczas niedokrwienia i reperfuzji kwas liponowy może działać nefroprotekcynie. Dodatkowo wykazuje on właściwości immunomodulacyjne. Wiąże się to z obniżeniem napływu limfocytów T i makrofagów do ośrodkowego układu nerwowego i mniejszym wydzielaniem cytokin prozapalnych. ALA istotnie zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego, redukując tym samym ryzyko uszkodzenia śródbłonka naczyniowego i

^[152] Łacheta D., Olejarz W., Ochronna rola kwasu alfa-liponowego w miażdżycy i chorobach sercowo-naczyniowych, Biul. Wydziału Farmacji WUM, 2019, 8, 43-50

^[153] Kurpas D., Działanie antyoksydacyjne kwasu alfa-liponowego, zeszyt Praktyka Lekarska - zeszyty specjalistyczne, nr 104, (07/2014)

^[154] „Kwas liponowy jako doskonały antyoksydant w leczeniu chorób o podłożu wolnorodnikowym.” <http://www.aptekarzpolski.pl/2016/03/02-2016-kwas-liponowy-jako-doskonaly-antyoksydant-w-leczeniu-chorob-o-podlozu-wolnorodnikowym/> (dostęp 13-02-2020)

włókien nerwowych. Bezspornie potwierdzono również, że podawanie dożylnie ALA zwiększa ogólną zdolność antyoksydacyjną osocza. Podwyższone stężenie ALA i DHLA powoduje usunięcie ROS w warstwie wodnej i lipidowej zapobiegając uszkodzeniom błon komórkowych.^[155]

Obecnie w praktyce klinicznej, kwas liponowy wykorzystywany jest w leczeniu neuropatii cukrzycowej, przy zatruciach metalami ciężkimi i grzybami oraz w marskości wątroby. Ze względu na bardzo silne działanie antyoksydacyjne (około sto razy silniejsze niż witaminy C) kwas alfa liponowy wydaje się związkiem niezwykle interesującym z punktu widzenia jego właściwości i opisanych terapii, ale jednocześnie bardzo bezpiecznym, niepowodującym poważnych działań niepożądanych i doskonale tolerowanym przez organizm.

Dzięki regeneracji innych przeciwutleniaczy kwas ALA wzmacnia ich terapeutyczne działanie, jednocześnie istotnie zmniejszając skutki stresu oksydacyjnego wywołanego nadprodukcją wolnych rodników. Wydaje się, że kombinacja kwasu alfa liponowego z witaminą C może pomóc zwiększyć siłę działania i uzyskać lepsze efekty terapeutyczne w sepsie.

Mimo, iż w bazie PubMed znaleźć można ponad 5000 różnorodnych badań ALA w leczeniu cukrzycy, nowotworów, chorób układu krążenia czy chorób neurodegeneracyjnych u ludzi to publikacji dotyczących wpływu kwasu alfa-liponowego na układ immunologiczny człowieka w stanie septycznym autorowi nie udało się znaleźć. Za to były prowadzone liczne badania na modelu septycznym zwierząt. I tak, badania przeprowadzone na szczurach udowodniło skuteczność zmniejszenia przez ALA stresu oksydacyjnego w wątrobie i nerkach po indukowanej sepsie^[156]. Kolejne badanie^[157] na samcach szczurów, którym podano LPS w celu wywołania endotoksemii, wykazały, że ALA nie tylko zmniejsza akumulację ROS, ale także zwiększał produkcję NO i aktywację eNO (śródbłonkową syntazę tlenu azotu). Ponadto ALA poprawia czynność serca ograniczając zakres uszkodzeń miokardium w wyniku procesu włóknienia. Zaobserwowano również

^[155] Piechota A., Gorąca A. Porównanie zdolności antyoksydacyjnych kwasu alfa-liponowego, melatoniny, witaminy C i troloksu oraz ich wpływu na stopień uszkodzeń DNA i wytwarzanie wolnych rodników. *Pol. Merk. Lek.* 2009; XXVII, 157, 19

^[156] Petronilho, F., Florentino, D., Danielski, L.G. *et al.* Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation* **39**, 357–365 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0256-4>

^[157] Shen HH1, Lam KK, Cheng PY, Kung CW, Chen SY, Lin PC, Chung MT, Lee YM. Alpha-lipoic acid prevents endotoxic shock and multiple organ dysfunction syndrome induced by endotoxemia in rats. - *Shock*. 2015 Apr;43(4):405-11. doi: 10.1097/SHK.0000000000000295.

znaczne zmniejszenie poziomów dehydrogenazy mocznikowej, czynnika martwicy nowotworów, metabolitów tlenku azotu i kompleksu trombina-antytrombina. ALA ograniczył wystąpienie zespołu dysfunkcji wielonarządowej (MODS) i zwiększył przeżycie, poprzez skuteczne osłabienie odpowiedzi prozapalnej indukowanej przez LPS. Badacze we wnioskach końcowych uznali, iż kwas alfa-liponowy może być bardzo skuteczną opcją terapeutyczną w sepsie. Para polskich naukowców z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oceniła ochronne działanie ALA w mózgu szczurów w czasie stresu oksydacyjnego wywołanego lipopolisacharydami, które odgrywają kluczową rolę w powstawaniu wstrząsu septycznego. Podanie ALA, zwłaszcza wczesne, zmniejsza objawy stresu oksydacyjnego w korze mózgowej, podwzgórzu i mózdzku, wywołane endotoksyną^[158].

Uzyskane wyniki sugerują, że połączenie antyoksydantów takich jak witamina C, kwas alfa-liponowy, melatonina oraz ich synergistyczne działanie może przynieść określone korzyści terapeutyczne dla pacjentów z sepsą. Kwas alfa-liponowy jest bardzo tanim i powszechnie stosowanym w polskim leczeniu lekiem, którego zalety docenią także intensywiści. ALA jest niezwykle cenny ze względu na swoje właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, i jego zastosowanie może przynieść zdumiewające efekty terapeutyczne. Połączenie ALA z innymi antyoksydantami może dodatkowo spotęgować dobroczynny efekt leczniczy.

Wpływ melatoniny na proces zapalny w sepsie

Melatonina jest głównym hormonem wydzielanym przez szyszynkę, która poza regulacją rytmu okołodobowego ludzi, wykazuje też właściwości regulowania układu immunologicznego. Jej działanie obejmuje udział w szeregu reakcji oksydoredukcyjnych w charakterze zmiatacza wolnych rodników. W wielu publikacjach opisywano również jej przeciwzapalne oraz onkostatyczne właściwości. Uważa się, że przyczyny upośledzenia funkcji układu odpornościowego osób w podeszłym wieku i zwiększenia podatności na infekcję i choroby nowotworowe związane jest z postępującym z wiekiem spadkiem syntezy melatoniny.^[159] Sądzi się, że melatonina pełni rolę “bufora immunologicznego”, który pobudza procesy odpornościowe, w wyniku immunosupresji, stresu czy zaawansowanego wieku, ale również je hamuje w przypadku nadmiernej aktywacji. Jej działanie

^[158] Gorąca A., Cieśla W. - PRACE DOŚWIADCZALNE - Ocena ochronnego działania kwasu liponowego w mózgu szczura w czasie stresu oksydacyjnego wywołanego lipopolisacharydem, Merkur Lekarski, 2008, May, 24(43); 419-21

^[159] Karasek M.: Melatonin, human aging, and age-related diseases. Exp. Gerontol., 2004; 39: 1723-1729

przeciwzapalne wynika z supresji syntezy cytokin i mediatorów zapalenia, w także właściwości przeciwutleniających, które zapobiegają uszkodzeniu komórek przez ROS.^[160]

W wielu publikacjach wykazano, że melatonina moduluje przebieg ostrego i przewlekłego procesu zapalnego. Jej zdolność do blokowania syntezy cytokin prozapalnych zaobserwowano na zwierzęcym modelu sepsy. Carrillo-Vico i wsp. wykazali, że wpływ melatoniny na przebieg wstrząsu septycznego jest złożony i nie ogranicza się tylko do supresji syntezy cytokin – IL-12, TNF- α i IFN- γ . Działa także immunomodulująco, przeciwutleniająco i antyapoptotycznie^[161]. U zdrowych ochotników wykazano, że melatonina podana przed wywołaniem endotoksemii obniża stężenie IL-1 β , nie wpływając na stężenie produktów peroksydacji lipidów będących wskaźnikiem stresu oksydacyjnego^[162].

W badaniach przeprowadzonych na noworodkach w stanie sepsy wykazano, że melatonina zwiększa ich przeżycie. Po jej podaniu zaobserwowano znaczące obniżenie stężenia produktów peroksydacji lipidów oraz białka CRP będącego markerem stanu zapalnego^[163]. Szczególne znaczenie mają wyniki pierwszych badań (z 2001 roku) z zastosowaniem melatoniny u noworodków.^[164] I tak, melatonina podawana doustnie w dawce 2 x 10 mg, istotnie obniżyła poziom peroksydacji lipidów i całkowicie zapobiegła zgonom u noworodków z sepsą. Podobnie, melatonina podawana noworodkom z powikłaniami chirurgicznymi i niewydolnością oddechową obniżyła wartości różnych wskaźników stresu oksydacyjnego i wpłynęła korzystnie na wyniki badań laboratoryjnych i stan kliniczny pacjentów^[165]. W badaniach przeprowadzonych w 2010 roku w Polsce^[166] wykazano, iż podanie melatoniny grupie noworodków z sepsą znacząco obniża poziom białka C-

^[160] Mańka S., Majewska E. - Immunoregulacyjne działanie melatoniny. Mechanizm działania i wpływ na komórki procesu zapalnego - Postepy Hig Med Dosw, 2016 - 31.186.81.235

^[161] Carrillo-Vico A., Lardone P.J., Naji L., Fernández-Santos J.M., Martín- Lacave I., Guerrero J.M., Calvo J.R.: Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. J. Pineal Res., 2005; 39: 400-408

^[162] Alamili M., Bendtzen K., Lykkesfeldt J., Rosenberg J., Gögenur I.: Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model. J. Crit. Care, 2014; 29: 184.e9-184.e13

^[163] Gitto E., Karbownik M., Reiter R.J., Tan D.X., Cuzzocrea S., Chiurazzi P., Cordaro S., Corona G., Trimarchi G., Barberi I.: Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.*, 2001; 50:756

^[164] Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P i wsp. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res.* 2001; 50:756-760.

^[165] Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M i wsp. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *Pediatr Surg.* 2004; 39:184-189

^[166] Kornacka A., Schroeder G., Eitner K., Szczapa J., Puchalska M.: Wpływ melatoniny na procesy antyoksydacyjne u noworodków z sepsą – wyniki wstępne. *Pediatr. Pol.*, 2012; 87: 262-267

reaktywnego (CRP), ale nie ma wpływu na wartość całkowitego potencjału antyoksydacyjnego.

Podsumowując - rola melatoniny w regulowaniu funkcji układu odpornościowego jest niezaprzeczalna. Melatonina wpływa na komórki układu immunologicznego, modulując przebieg procesu zapalnego. Optymalna dawka melatoniny w leczeniu pacjentów z sepsą nie jest znana. Obecne badanie kliniczne badające wpływ antyoksydantów na stan pacjentów septycznych^[167] zakłada podanie 50 mg melatoniny w godzinach nocnych. Zebrana literatura sugeruje, że melatonina może znaleźć zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych, infekcji bakteryjnych i wirusowych. Profil bezpieczeństwa i minimalne skutki uboczne powinny zachęcić klinicystów do włączenia suplementacji melatoniny u pacjentów septycznych jako terapii wspomagającej.

Podsumowanie

Sepsa jest wyniszczającym stanem organizmu związanym z ogromnym bagażem ludzkiego cierpienia i śmierci. Stosowanie konwencjonalnej terapii wiąże się niestety z dużą śmiertelnością oraz z uciążliwymi i poważnymi skutkami ubocznymi. Dlatego też wciąż poszukuje się alternatywnych, skutecznych metod leczenia sepsy, szczególnie w sytuacji, gdy standardowe zabiegi terapeutyczne nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. W świetle przedstawionych danych wydaje się, że witamina C może sama lub w połączeniu z innymi substancjami aktywnymi być związkiem potencjalnie użytecznym w terapii sepsy. Hydrokortyzon, witamina C i tiamina wywierają ważne pozytywne skutki biologiczne u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym. Dzięki hiperaddycji i synergii w działaniu tych niezwykle bezpiecznych i tanich leków, terapia HAT może regenerować rozregulowany układ odpornościowy i zapobiegać niewydolności bioenergetycznej, charakterystycznej dla sepsy. Powyższe badania sugerują, że terapia HAT może poprawić zarówno krótkoterminowy (śmiertelność), jak i długoterminowy (zespół poseptyczny) wynik leczenia pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym. Prowadzonych jest obecnie wiele badań mających na celu sprawdzenie tej hipotezy. Wydaje się, iż witamina C jest niedocenianą przez środowisko medyczne molekułą, która pełni liczne istotne role w funkcjonowaniu organizmu. Wciąż jednak wiele aspektów jej działania nie zostało dokładnie poznanych. Największe

^[167] Alfredo Aisa Alvarez, Clinical Trial of Antioxidant Therapy in Patients With Septic Shock
ClinicalTrials.gov NCT03557229 American British Cowdray Medical Center -
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03557229>

zainteresowanie budzi rola witaminy C w zapobieganiu i leczeniu chorób nowotworowych oraz stanów zapalnych i sepsy. Zwłaszcza ta ostatnia zbiera śmiertelne żniwo na całym świecie, dlatego tak pilne jest opracowanie skutecznej terapii. Za stosowaniem witaminy C we wszelkich stanach zapalnych przemawia jej udowodnione bezpieczeństwo.

Autor niniejszego opracowania żywi nadzieję, iż terapia antyoksydantami znajdzie szerokie zastosowanie w polskim systemie zdrowotnym w leczeniu sepsy. Wszystkie przesłanki jasno wskazują na sensowność szerokiego stosowania witaminy C w połączeniu z tiamina i hydrokortyzonem na oddziałach szpitalnych w Polsce wśród populacji pacjentów septycznych. Każdy lekarz mający obawy przed zastosowaniem witaminy C może skorzystać z przysługującego mu prawa wynikającego z **Deklaracji Helsińskiej**. Punkt 37 tego porozumienia mówi o możliwości zastosowania interwencji o nieudowodnionej skuteczności, jeśli daje ona nadzieję na uratowanie życia i zdrowia pacjenta.^[168]

Mając na uwadze zaprezentowane dane, warto rozważyć wdrożenie leczenia adiuwantowego witaminy C z innymi aktywnymi substancjami, takimi jak tiamina, hydrokortyzon, melatonina, kwas alfa-liponowy, selen oraz glutation. Taką nową nietoksyczną terapię, łatwo wprowadzić do klasycznego protokołu leczenia sepsy, bez ryzyka dla pacjentów. Oczywiście potrzebne są kolejne badania, które pozwolą jednoznacznie określić efektywności działania w sepsie takiego połączenia aktywnych substancji.

^[168] Deklaracja Helsińska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy- pobrane ze strony Naczelnej Izby Lekarskiej - <https://nil.org.pl/dzialalnosc/osrodki/osrodek-bioetyki/etyka-w-badaniach-naukowych/1553-deklaracja-helsinska> (dostęp 14.04.2020)