

Källa till nedan citerat

<https://stureblomberg.blogspot.com/2020/03/vitamin-c-och-sepsis.html>

citat

onsdag 4 mars 2020

VITAMIN C, SEPTISK CHOCK OCH ARDS

Vitamin C - antioxidant och stresshormon

Ascorbinsyra (= Vitamin C) bildas ur glukos i levern. Det transporteras intracellulärt med hjälp av ett protein, SVCT2 (Sodium-dependent Vitamin C Transporter 2), huvudsakligen till binjurar, hypofys, neuron, leucocyter, lymfocyter och makrofager [1] där det lagras i hundrafaldigt högre koncentration än i plasma. Anledningen till att djur producerar så stora mängder av Vitamin C är att denna metabolit inte huvudsakligen är ett vitamin utan kroppens viktigaste antioxidant samt ett stresshormon. Följaktligen ökar produktionen av askorbinsyra vid stress [2]. En get, som blir skrämmd, kan t. ex. lätt fördubbla sin produktion av askorbinsyra och kan under extrema situationer nå så höga nivåer som nämnts ovan i stycket "Om Vitamin C" (100g/dag).

För att förstå C-vitamins betydelse vid behandling av sepsis är det viktigt att veta att närvaro av C-vitamin i binjure, hypofys och neuron är en absolut förutsättning för att dessa organ skall kunna syntetisera dopamin, noradrenalin, adrenalin, vasopressin (=antidiuretiskt hormon, ADH) samt neurotransmittorer [3], och detta har varit känt sedan väldigt länge [4]. Ascorbinsyra är nämligen en nödvändig co-faktor till två koppar-innehållande enzymer, 'dopamine-hydroxylas' och 'peptidylglycin alfa-amidating monooxygenas', för denna syntes. Utan Vitamin C fungerar således varken stressmekanismerna, immunförsvaret eller nervsystemet.

Det är också viktigt att förstå att när C-vitamin ges som intravenös infusion omvandlas det till en pro-oxidant [5-7], som dödar alla slags virus, merparten av alla bakterie-arter och vissa svamp-arter i blodet [8-30]. (Det är inte för inte som askorbinsyra använts som konserveringsmedel vid brödbak sedan lång tid tillbaka.) Vid så höga plasmakoncentrationer, som man då uppnår, som sjuttiofaldigt kan överstiga det man kan uppnå via resorption från tarmen, bildas nämligen superoxid i den extracellulära vätskan [31], som i sig själv genererar andra radikala metaboliter (ROS, Radical Oxygen Species) som väteperoxid, hydroxylradikaler m. fl. som förmodas ge den virucidala och bakteriocida effekten. Mekanismen bakom detta skeende är ännu dock inte helt klarlagd. Detta skulle emellertid kunna förklara de omedelbara och annars oförklarliga uppläringar på lungröntgen som man kunnat konstatera i vissa fall, t. ex. farmaren från Nya Zeeland som drabbades av svår svininfluensa [<https://www.youtube.com/watch?v=VrhkoFcOMII>]. Eftersom askorbinsyran från blodbanan lätt passerar intracellulärt utan några kvantitativa begränsningar med hjälp av SVCT2 (Sodium dependent Vitamin C Transporter 2), så kan man spekulera över om denna snabba uppläring på lungröntgen kan bero på att virus och bakterier snabbt dödas när väteperoxid, superoxid, hydroxylradikaler m. fl., som skapats av askorbinsyran, i stor mängd tränger in i alveolernas pneumocyter.

Människan kan inte som övriga djur producera sitt eget C-vitamin och är därför helt beroende av vad hon kan få i sig via maten. Men här finns klara begränsningar, främst beroende på att det protein, SVCT1, som transporterar C-vitamin från tarmen in i blodet, har låg kapacitet och inte klarar av att transportera mera än maximalt 350-500 mg/dygn över tarmens slemhinna - oavsett hur mycket frukt, bär eller tabletter C-vitamin man stoppar i sig. Den mängd man får i sig via maten räcker oftast när man är frisk. Den kan däremot bli mycket kritisk vid sjukdom

och i det närmaste katastrofal om man skulle drabbas av sepsis eftersom behovet av antioxidanter då är mycket stort och C-vitaminet därför snabbt konsumeras. Det har nämligen varit känt sedan 20 år att akut sjukdom, endotoxemi och sepsis ger akut brist på Vitamin C, uppmätt som låga serum- och intracellulära nivåer [32]. I en studie på 14 kritiskt sjuka kirurgiska patienter

varav två med septisk chock var Vitamin C/s så extremt låga som (6,1±1,7 micromol/L) [33], vilket är klart under den nivå då man drabbas av skörbjugg. I fyra andra studier på kritiskt sjuka sepsis-patienter var Vitamin C värdena också extremt låga och på vissa patienter t.o.m. omätbara [32].

Multi-organsvikt vid sepsis

Människor som drabbas av svår sepsis drabbas inte sällan av multi-organsvikt. Vad som orsakar detta tillstånd vet man inte riktigt. Men man tror att det kan röra sig om oxidativa metaboliter, som skapats av inflammationsprocessen (s.k. Reactive Oxygen Species, ROS) och vilka stjälar kritiska elektroner från enzymer och andra biomolekyler intra- och extracellulärt. Den stora bristen på anti-oxidanter hos sepsis-patienter kan då vara det som tippas patienten över kanten. Det är t. ex. väl känt att patienter med sepsis har - av oklar anledning - en förhöjd blandad venös oxygen-mättnad, 80-85% mot normalt 75%, trots att den arteriella oxygen-mättnaden kan vara låg. Detta antyder att mitochondrierna inte utnyttjar det oxygen som erbjuds vilket kan vara ett tecken på att elektrontransportkedjan i mitochondrierna eller citronsyreacykeln inte fungerar optimalt, varför energiproduktionen i form av ATP fallerar och slutligen ger organsvikt. Grunden för elektrontransportkedjan i mitochondrien är nämligen en oxidations/reduktionsprocess från tvåvärt till trevärt järn och åter till tvåvärt järn igen i de olika cytokromerna. Om den förlorade elektronen inte kan återfås på grund av alla oxidativa metaboliter så kan inte processen upprepas och då upphör hela energiproduktionen. Och här kan askorbinsyran spela en stor roll.

I denna riktning talar följande placebo-kontrollerade randomiserade dubbel-blind studie på 28 kirurgiska ICU-patienter med svår septisk chock. Förutom sedvanlig behandling med bl. a. antibiotika, kristalloid vätska samt NA-infusion så fick hälften av patienterna Vitamin C 7g/dag IV och hälften fick placebo i 3 dygn. De patienter som fått placebo krävde i genomsnitt mer än dubbelt så

mycket noradrenalin-infusion, mcg/min ($p=0.004$) och detta under mycket längre tid ($p=0,007$). Dessutom dog 64% (9/14) av patienterna i placebo-gruppen inom 28 dagar medan

endast 14% (2/14) i behandlingsgruppen ($p=0,009$) [34]. Detta är en enorm skillnad som också är statistiskt hög-signifikant.

Synergism mellan Vitamin C och Kortison

Vid sepsis svämmar det ut pro-inflammatoriska cytokiner som blockerar och nedreglerar transportmekanismen över cellmembranen, SVCT2 [35]. Detta innebär att den otillräckliga mängd Vitamin C som faktiskt resorberats i tarmen via SVCT1 dessutom har svårt att komma in i cellerna via SVCT2 [36], vilket minskar produktionen av dopamin, adrenalin, noradrenalin, kortisol, vasopressin och neurotransmittorer. Genom att binda sig till speciella glykokortikoid-receptorer, ökar glukokortikoider normalt blodkärlens känslighet för katekolaminer och förstärker

dess effekt huvudsakligen genom att hämma endotelets NO-och prostacyklin-syntes men även genom att öka inflödet av kalcium i den glatta muskelcellen i kärlväggen [37].

Vid sepsis oxideras dessa glukokortikoid-receptorer (=förlorar elektroner). Kortisonet kan då inte längre binda sig till dessa receptorer och kan inte samverka med katekolaminer för att stabilisera blodtrycket [38].

Men om C-vitamin tillförs intravenöst i mycket större dos så sker en 'reduktion' av glykokortikoidreceptorerna (= får tillbaka elektroner), vilket återställer deras funktion [38]. Likaså upphävs blockaden och nedregleringen av SVCT2, varvid transporten av C-vitamin intracellulärt och syntesen av katekolaminer, vasopressin och neurotransmittorer återupptas [35], samtidigt som

immunförsvaret stärkes. Här finns alltså en synergism mellan glukokortikoider och C-vitamin, där dessa metaboliter ömsesidigt understödjer och förstärker varandras effekt, liksom det också finns en synergism mellan katekolaminer och glukokortikoider och mellan C-vitamin och katekolaminer. Dessa synergistiska effekter bryts vid sepsis men återställs med tillförsel av både Vitamin C IV och Solu-Cortef. Detta är logiken bakom att tillföra båda dessa och inte bara den ena. Det kan därför vara intressant att veta att hypofysens adrenokortikala stimulering via ACTH normalt frisätter både kortisol och askorbinsyra från binjuren, vilket varit känt sedan 1960-talet, och bestyrker behovet av både korticosteroider och askorbinsyra [39].

Tiamin

I en dubbel-blind placebo-kontrollerad randomiserad studie på 79 patienter med sepsis hade 28 patienter av dessa Tiamin-brist ($\approx 35\%$) [40]. Hälften av dessa fick under 7 dagar ett tillskott av Tiamin 200 mg x 2. Mortaliteten under dessa dagar var 46% i placebogruppern men endast 13% i Tiamin-gruppen, en 72% reduktion i mortalitet [40]. Tiamin har alltså förmågan att ensamt reducera mortaliteten med 2/3 hos patienter med sepsis (p mindre än 0.05).

I en annan randomiserad dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie på 70 patienter med sepsis fann man att 8/35 patienter i placebogruppern fick njursvikt och behövde dialys eller liknande ($=21\%$), medan endast 1/35 patienter ($=3\%$) av de som fått Tiamin (200 mg x2 iv. i 7 dagar) behövde dialys ($p=0.04$) [41].

En tredje retrospektiv studie på 123 patienter med septisk chock som fått Tiamin tillskott vid inkomsten jämfördes med 246 matchade kontroller som inte fått detta. Man fann en signifikant lägre 28-dagars mortalitet och laktat-clearance i den behandlade gruppen [42]. Dessa resultat kan förklaras av att Tiamin är en mycket viktig faktor för aerob metabolism eftersom den fungerar som en co-faktor för enzymet pyruvat dehydrogenas. Om tiamin saknas så kan

inte pyruvat gå in i citronsyre-cykeln (Krebscykeln) och då omvandlas pyruvat till laktat istället för till acetyl-coenzym A, varför citronsyrecykeln upphör att fungera [43-49]. Detta leder till anaerob metabolism varvid varje glukosmolekyl endast ger 2 ATP istället för 38 (=1/17), dvs. en extrem minskning av energiproduktionen och samtidigt kraftigt förhöjda laktatvärden och ökat andningsarbete. Inte undra på att sepsis leder till multi-organsvikt och detta är skälet till att också lägga till Tiamin i behandlingen av våra sepsis-patienter.

Kombinationen C-vitamin + Solu-Cortef + Tiamin

Hur har denna kombination slagit ut? 2016 publicerades en studie på 94 patienter med sepsis. Fyrtio-sju (47) patienter som inkom till IVA under en 7 månaders period fick sedvanlig behandling för septisk chock. Nästkommande 7-månaders period behandlades 47 andra patienter med septisk chock. Dessa fick i tillägg till sedvanlig behandling också C-vitamin + Solu-Cortef + Tiamin (CST) under 4 dagar. 19/47 av de som fått endast sedvanlig behandling dog under vården på sjukhuset (= 40,4%), vilket stämmer ganska väl överens med internationella siffror över mortalitet i septisk chock. I gruppen som fått CST-kombinationen dog emellertid endast 4/47 (8,5 %) vilket var hög-signifikant (p mindre än 0.001). Ingen av dessa utvecklade emellertid organsvikt och de fyra som

dog, gjorde detta på grund av sjukdomar, som inte var relaterade till septisk chock [50]. Denna studie

har kritiserats för hur jämförelsen har utförts, dvs. att man jämfört Vitamin C-behandlade patienter med

septisk chock med matchade historiska kontroller inlagda på Intensivvårdsavdelningen med septisk

chock under 7 månadersperioden alldeles omedelbart före. Jag har dock svårt att föreställa mig hur en

rent formellt korrekt genomförd randomisering skulle kunna förändra dessa övertygande siffror.

I en nyligen publicerad retrospektiv större studie [51] på 11.330 patienter med matchade kontroller

i förhållandet 1:2 från 186 sjukhus, som intagits på grund av sepsis fann man en total mortalitet på 25,9%. Sjukhusmortaliteten hos de patienter som fått Vitamin C (n=342) var 19,6% (p=0.001) De patienter som

fått både tiamin och C-vitamin i tillägg till sin konventionella behandling (n=46) hade en 20% lägre sjukhus

mortalitet (p=0.001), och en sub-grupp ur dessa, som också krävde vasopressorer (n=30) hade 30% lägre mortalitet.

CITRIS-ALI-studien

I oktober 2019 publicerades en studie i JAMA [52], som inte lider av detta formella fel, men där

man trots detta kommer fram till ungefär samma siffror: Patienter, som under 2014 - 2018 inlagts

på 7 olika centra med septisk chock, och som respirator-behandlades och dessutom hunnit utveckla

ARDS (n=167), randomiserades till två olika grupper: en grupp (n=84) som fick IV. Vitamin C

50 mg/kg x 4 per dag i fyra dagar i tillägg till konventionell behandling och en annan, som

fick placebo i tillägg (n=83). Studien hade som målsättning att studera organsvikt i samband med

septisk chock och hade därför CRP, SOFA-Score och Trombomodulin som primära endpoints.

I den primära analysen skiljde sig inte grupperna åt när det gällde dessa primära endpoints, varför

studien saluförts som en studie, som inte kan påvisa någon fördel med högdos IV Vitamin C.

Mortalitetssiffrorna efter 28-dagar var dock 38/82 (46,3%) för placebogruppen vs. 25/84 (29,8%) för

Vitamin C-gruppen (p mindre än 0.03). När man betraktar mortalitets siffrorna under själva behandlingsperioden

fyra dagar, så blir denna skillnad ännu tydligare: I kontrollgruppen hade 19% dött efter 4 dagar men

endast 3% i Vitamin C-gruppen, vilket enligt en chi²-kalkyl visar sig vara hög-signifikant (p mindre än 0.001).

Man blir dock mycket förvånad då man läser författarnas konklusion:

”I denna preliminära studie av patienter med sepsis och ARDS förbättrades eller förändrades inte organ-dysfunktions parametrar eller markörer för inflammation och kärlskada av en 96-timmars infusion av

Vitamin C jämfört med placebo. Ytterligare forskning krävs för att man skall kunna utvärdera C-vitaminets potentiella roll i ett annat utfall av sepsis och ARDS.”

Man undrar om man befinner sig på samma planet och varför ser de inte den stora elefanten i rummet? I en privat kommunikation uppger dock dr. Fowler att författarna tvingats gå med på att utesluta alla resultat från sekundära endpoints (inklusive mortalitetssiffror) - för att överhuvudtaget få artikeln publicerad. Och därför finns denna gigantiska skillnad i mortalitet bara med i resultatdelen i fulltext-artikeln, men finns inte omnämnd någonstans i abstract, varken i metod-, resultat-, diskussions- eller konklusionsdel. Detta har givit en väldigt

skew uppfattning om vad denna studie egentligen visade.

Ytterligare en märklig omständighet är att Fowler et al. bara anger skillnad i mortalitet efter 28-dagar

och inte den skillnad i mortalitet som uppnås under den 4 dagar långa behandlingsperioden, som är oerhört

mycket mera dramatisk (19% vs. 3%, p mindre än 0,001). Flera studier på C-vitaminets inverkan vid septisk chock gör på liknande sätt och jag ställer mig oerhört frågande till varför. Detta görs ju inte i några andra studier på drogers effekt.

Tvivelaktig användning av statistik

Det finns en mängd eleganta studier i vilka patienterna är sina egna kontroller i ett före-efter scenario, många t.o.m. från vårt eget sjukhus. Med sofistikerade metoder lyckas man kontrollera de viktigaste mekanismerna och kan med hög precision mäta testdrogeras effekter [53-55]. Föreställ er nu att man har en sådan försöksupställning. Man gör en före-mätning och ger därefter testdrogen, dock utan att utföra någon efter-mätning. Mätningen utföres 28

dagar senare men då utan att någon testdrog ges - den gavs ju 28 dagar tidigare.

Att genomföra en studie på detta sätt skulle vara absurt, men precis så har man gjort när man drar slutsatser om IV. Vitamin C + Tiamin + Kortison utifrån 28-dagars mortalitet. Skall man mäta mortalitet skall detta göras under behandlingsperioden. Allt annat kommer ju att förminska effekten av behandlingen eftersom de patienter, som dör efter behandlingsperioden, kommer att "späda ut" siffrorna och göra skillnaderna mycket mindre pregnanta. Detta eftersom det i statistik ofta handlar om relativa siffror. Relationen 19% vs. 3% ($p=0.001$) ger en tydligare statistisk signifikans än 46,3% vs. 29,8% ($p=0.03$), trots att den absoluta skillnaden i mortalitet var densamma efter 4 som efter 28 dagar, 16%. Nu råkade ändå skillnaden i 28-dagars mortalitet vara statistiskt signifikant i denna studie, men om man helt godtyckligt utsträckt observationsperioden till två månader, så skulle detta kunna ge slutsatsen att det inte alls förelåg någon mortalitets-skillnad.

Denna tvivelaktiga användning av statistik är tyvärr inte så ovanlig. I en lite större nyligen publicerad retrospektiv före- och efter studie jämfördes 229 patienter, som inkommit med septisk chock under ett halvt år, med 915 historiska matchade kontroller med septisk chock, som inkommit under 2 år dessförinnan. De 229 patienterna i behandlingsgruppen fick Vitamin C (1,5 g x 4) och Tiamin (200 mg x 2) intravenöst inom 6 timmar efter diagnosen septisk chock - men bara under 24 timmar. Författarna Shin et al. [56] kunde därvid "inte visa någon effekt på mortaliteten", rapporteras det kortfattat i en review. Men när man läser hela originalartikeln framgår det att det handlar om 28-dagars mortalitet efter EN dags behandling. Detta blir ju en fullkomligt makalös slutsats, inte bara av författarna utan även av den som skrivit review-artikeln.

Septisk chock är ett brist-tillstånd

Patienter som drabbas av septisk chock har visat sig omedelbart få både brist på Vitamin C och Tiamin eftersom båda dessa metaboliter förbrukas i den inflammatoriska processen och utsöndras med urinen. När den intravenösa

vitamintillförseln avbrytes efter 1-4 dagar kommer patienten att vara tillbaka i samma bristsituation som tidigare - innan tillförseln. Således skall man inte vara förvånad över att patienterna dör under de efterföljande 27 dagarna. Härvidlag är det intressant att studera dr. A.A. Fowler III's mortalitetskurva i CITRIS-ALI-studien under de 28 dagarna. Under de första 4 dagarna dör 19% vs. 3% i placebo respektive behandlingsgrupp. När vitamintillförseln upphör dör exakt 27% i både placebo och behandlingsgrupp under tiden från den 5:e till den 28:e dagen. Detta ger en antydning om att det sannolikt är vitaminbristen hos båda grupperna som orsakar denna ökade mortalitet under efterbehandlingsperioden.

"Letter to the editor"

Dr. Fowler et al. har nu inkommit med ett "letter to the editor" [57] i vilket man medger ett stort misstag i sin tidigare kalkyl av SOFA-scores. De hade inte räknat med de som dog under de första fyra dagarna, vilket är detsamma som att ge dessa SOFA-score 0 (=friska). vilket i sin tur inte kan stämma eftersom de dog. En ny omräkning visar nu i detta "letter to the editor" att de som fått Vitamin C hade signifikant lägre SOFA-score efter 96 timmar ($p=0.03$). Men oavsett detta så är varken CRP, SOFA-score eller trombomodulin det intressant med denna studie, som redaktören för JAMA tycks tro, utan att de patienter som inte får intravenöst C-vitamin i högdos dör i mycket stor utsträckning.

Sture Blomberg, ö.l., docent

Anestesiologi & Intensivvård

REFERENSER:

[1] Anderson R., Vitamin C and Cellular Immune Functions, Protection Against Hypochlorous Acid-Mediated Inactivation of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase and ATP Generation in Human Leukocytes as A Possible Mechanism of Ascorbate-Mediated Immunostimulation." Ann N Y Acad Sci. 1990; 587:34-48.

[PMID:'2163229']

[2] Kiwao Nakano, Seiji Suzuki. "Stress-induced change in Tissue levels of Ascorbinic Acid and Histamine in rats". The Journal of Nutrition 1984;114 (9):1602-1608]

[3] Carr A. C., Shaw G.M., Fowler, A.A., Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? Critical Care 2015; 19: 418] [PMID: '26612352']

[4] Levine SZ, Marples E, Gordon HH. A defect in the metabolism of tyrosine and phenyl-alanine in premature infants. Identification and assay of intermediate products. J Clin Invest. 1941 Mar; 20(2):199-207.

[5] Buettner GR The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. Arch Biochem Biophys. 1993 Feb 1; 300(2):535-43. [Review]

[6] Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. Adv Nutr. 2011 Mar; 2(2):78-88. [Review]

[7] Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: a reassessment based on pharmacokinetics. Antioxid Redox Signal. 2013 Dec 10; 19(17):2141-56. [Review]

[8] Holden and Molloy Further experiments on the inactivation of herpes virus by Vitamin C (l-ascorbic acid) Journal of Immunology 33: 251-257

[9] Kligler and Bernkopf (1937) Inactivation of vaccinia virus by ascorbic acid and glutathione Nature 139: 965-966.

- [10] Turner G (1964) Inactivation of vaccinia virus by ascorbic acid. *J Gen Microbiol* 35: 75-80 PMID: ['14171261']
- [11] Loikin M (1936) A study of ascorbic acid as an inactivation agent of tobacco mosaic virus *Contr Boyce Thompson Inst Pl Research* 8: 455.
- [12] Murata (1975) Mechanism of inactivation of bacteriophage deltaA containing single-stranded DNA by ascorbic acid. PMID: ['1214179']
- [13] Morgan (1976) The mechanism of DNA strand breakage by vitamin C and superoxide and the protective roles of catalase and superoxide dismutase PMID: ['181730']
- [14] Richter (1982) Rapid inactivation of bacteriophage T7 by ascorbic acid is repairable. PMID: ['7044421']
- [15] Samuni (1983) On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions. A site-specific Fenton mechanism.
PMID: ['6317379']
- [16] Salo (1978) Inactivation of enteroviruses by ascorbic acid and sodium bisulfite. PMID: ['29558']
- [17] Cheng (2012) [An in vitro study on the pharmacological ascorbate treatment of influenza virus]. [Article in Chinese] PMID: ['22931805']
- [18] Amato G (1937) Azione dell'acido ascorbico sul virus fisso della rabia e sulla tossina tetanica. *Giornale di Batteriologia Virologia et Immunologia (Torino)* 19: 843-847; rabies virus inactivated in vitro.
- [19] Uesato S, Kitagawa Y, Kaijima T, et al. Inhibitory effects of 6-O-acylated L-ascorbic acids possessing a straight- or branched-acyl chain on epstein-barr virus activation. *Cancer Lett.* 2001;166:143–146.
- [20] Klein M. The mechanism of the virucidal action of ascorbic acid. *Science.* 1945;101:587–589.
- [21] While LA, Freeman CY, Forrester BD, et al. In vitro effect of ascorbic acid on infectivity of herpesviruses and paramyxoviruses. *J Clin Microbiol.* 1986;24:527–531.

- [22] Cinatl J, Cinatl J, Weber B, et al. In vitro inhibition of human cytomegalovirus replication in human foreskin fibroblasts and endothelial cells by ascorbic acid 2-phosphate. *Antiviral Res.* 1995;27:405–418.
- [23] Valero N, Mosquera J, Alcocer S, et al. Melatonin, minocycline and ascorbic acid reduce oxidative stress and viral titers and increase survival rate in experimental venezuelan equine encephalitis. *Brain Res.* 2015;1622:368–376.
- [24] Lallement A. Persistent parvovirus B19 viremia with chronic arthralgia treated with ascorbic acid: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:1.
- [25] Moens B, Decanine D, Menezes SM, et al. Ascorbic acid has superior ex vivo antiproliferative, cell death-inducing and immunomodulatory effects over IFN-alpha in HTLV-1-associated myelopathy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1729.
- [26] Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, et al. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psy.* 1993;56:1213–1216.
- [27] Harakeh S. NF-kappa B-independent suppression of HIV expression by ascorbic acid. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13:235–239.
- [28] Rawal BD, Bartolini F, Vyas GN. In vitro inactivation of human immunodeficiency virus by ascorbic acid. *Biologicals.* 1995;23:75–81.
- [29] Harakeh S, Jariwalla RJ, Pauling L. Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:7245–7249.
- [30] Banic S. Prevention of rabies by vitamin C. *Nature.* 1975;258:153–154.
- [31] Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, Choyke PL, Pooput C, Kirk KL, Buettner GR, Levine M. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 May 22; 104(21):8749-54.
- [32] Emma Borrelli; Pascale Roux-Lombard; Georges E. Grau; Eric Girardin; Bara Ricou; Jean-Michel Dayer; Peter M. Suter; "Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development

of multiple organ failure in patients at risk" Critical Care Medicine MAR 1996; 24(3):392-397.

[PMID: '8625625']

[33] LLong C., et al. "Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured" Journal of Surgical Research 2003; 109(2): 144-148]

[34] Zabet M.H., Mohammadi M., Ramezani M., & Khalil H. "Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor requirement in septic shock". J Res Pharm Pract. 2016 Apr-Jun;5(2):94-100] [PMID: '27162802']

[35] Fujita et al. "Dexamethason induces sodium-dependant Vitamin C transporter in a mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1". Br J Nutrition 2001;86:145]

[36] Burzle M., & Hediger M.A. "Functional and physiological role of Vitamin C Transporters" Current Topics in Membranes 2012; 70: 357-375

[37] Shumei Yang and Lubo Zhang. "Glucocorticoids and Vascular Reactivity" Current Vascular Pharmacology, 2004; (2): 1-12]

[38] Okamoto K., Tanaka H., Makino Y., Makino I. Restoration of the Glucocorticoid Receptor Function by the Phosphodiester Compound of Vitamins C and E, EPC-K1 (l-Ascorbic Acid 2-[3,4-Dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl Hydrogen Phosphate] Potassium Salt), via a Redox-dependent Mechanism". Biochemical Pharmacology 1998; 56(12):79-86

[39] Lahiri S. & Lloyd B.B. "The Form of Ascorbinic Acid Released by the rat adrenal". Biochemical Journal 1962; 84:474-477]

[40] Mark Donnino et al. "Randomized, double-blind, placebo-controlled Trial of Thiamin as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A pilot Study". Crit Care Medicine 2016; 44:360

[41] Moskowitz A., Andersen 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 May;14(5):737-741. [PMID: '28207287']

- [42] Woolum, J. A. et al. Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med.* 2018;46(11):1747-1752
- [43] Frank RA, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:892–905.
- [44] Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:610–617.
- [45] Giacalone M, Martinelli R, Abramo A, Rubino A, Pavoni V, Jacconi P, Giunta F, Forfori F. "Rapid reversal of severe lactic acidosis after thiamine administration in critically ill adults: a report of 3 cases." *Nutr Clin Pract.* 2015 Feb;30(1):104-10. Epub 2014 Dec 16.
- [46] Rémond C, Viard L, Paut O, Giraud P, Camboulives J. [Severe lactic acidosis and thiamine deficiency during parenteral nutrition in a child]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999 Apr;18(4):445-50. [Article in French]
- [47] Teagarden AM, Leland BD, Rowan CM, and Lufti R. "Thiamine Deficiency Leading to Refractory Lactic Acidosis in a Pediatric Patient." *Case Rep Crit Care* 2017; [PMID: 29119026]
- [48] Depeint F., Bruce W. R., Shangari N., Mehta R., O'Brien P. J. Mitochondrial function and toxicity: Role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chemico-Biological Interactions.* 2006;163(1-2):94–112.
- [49] Luft F. C. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2001;12, Supplement 17:S15–S19.
- [50] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. "Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study." *Chest.* 2017 Jun;151(6):1229-1238. Epub 2016 Dec 6.
- [51] Saskya Byerly et al. Vitamin C och Thiamine Are Associated with Lower Mortality in Sepsis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* E-publ.
- [52] Alpha A. Fowler et al. Effect of Vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation

and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure. The CITRIS-ALI randomised trial. JAMA Oct 1, 2019, Volume 322, Number 13, pp. 1261-1270.

[53] Redfors B - Ricksten SE et al. Effects of mannitol alone and mannitol plus furosemide on renal oxygen consumption, blood flow and glomerular filtration after cardiac surgery. Intensive Care Med. 2009 Jan; 35(1):115-22.

[54] Redfors B - Ricksten SE et al. Dopamine increases renal oxygenation: a clinical study in post-cardiac surgery patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2010 Feb; 54(2):183-90.

[55] Redfors B - Ricksten SE et al. Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. Intensive Care Med. 2011 Jan;37(1):60-7.

[56] Tae Gun Shin et al. Early Vitamin C and Thiamine Administration to Patients with Septic Shock in Emergency Departments: Propensity Score-Based Analysis of a Before-and-After Cohort Study. J Clin Med. 2019 Jan; 8(1):102.

[57] Alpha A. Fowler et al. "Letter to the editor" JAMA February 25, 2020, Volume 323, Number 8, pp. 791-793.

Upplagd av Sture Blomberg kl. 08:22

Etiketter: Vetenskap

Slut citat