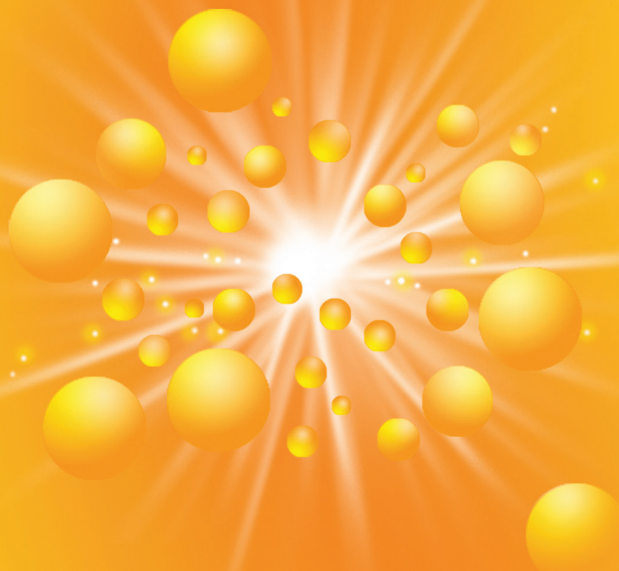


# Витамин С

высокодозированная инфузионная  
терапия



**НАУЧНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА**





Помните также и об окружающей среде.  
Бумага - это ценный ресурс.  
Этот и другие проспекты Вы найдете  
на сайте [www.pascoe.de](http://www.pascoe.de).



## **Витамин С**

### **высокодозированная инфузионная терапия**

#### **НАУЧНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА**

1-е издание 2013  
PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH  
D-35383 Giessen  
Tel. 0641/7960-0 · Fax 0641/7960-109  
[info@pascoe.de](mailto:info@pascoe.de) · [www.pascoe.de](http://www.pascoe.de)

Все права защищены, в том числе на переиздание, тиражирование,  
фотомеханическое воспроизведение, а также на перевод.

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b> .....	<b>5 – 7</b>
<b>1 РИСК ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЙ!</b> .....	<b>8 – 11</b>
<b>2 ЭКСПЕРТНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ - SELF</b> .....	<b>12 – 15</b>
<b>3 ВОСПАЛЕНИЕ –</b> важный патофизиологический фактор хронических заболеваний .....	<b>16 – 20</b>
3.1 Оксидативный стресс провоцирует коморбидные состояния .....	20
3.2 Оксидативный стресс ослабляет иммунную систему .....	20
<b>4 ВИТАМИН С –</b> незаменимый кофактор многих метаболических процессов и физиологический антиоксидант .....	<b>21 – 26</b>
4.1 Субклинические состояния дефицита витамина С - не редкость.....	24 – 26
<b>5 ВИТАМИН С ИМЕЕТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ</b> .....	<b>27 – 28</b>
<b>6 БИОЛОГИЧЕСКАЯ УСВОЯЕМОСТЬ:</b> Часто необходим парентеральный прием витамина С .....	<b>29 – 35</b>
6.1 Биологическая усвояемость при оральном применении витамина С ограничена .....	30 – 31
6.2 Парентеральное применение.....	32 – 33
6.3 Клеточная абсорбция .....	34 – 35
<b>7 НАЛИЧИЕ НЕДОСТАТКА ВИТАМИНА С ИЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА –</b> доказаны при различных заболеваниях .....	<b>36 – 89</b>
7.1 Воспалительно-ревматические заболевания .....	36
7.1.1 Витамин С может сократить кардиоваскулярный риск пациентов с ревматоидным артритом .....	37
7.1.2 Витамин С может предохранять от разрушения костей и остеопороза.....	38 – 39

7.2	Воспалительные-аллергические заболевания дыхательных путей.....	39
7.2.1	Астма .....	39 - 40
7.2.2	Поллиноз .....	41 - 42
7.3	Воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, уртикария и псориаз.....	43 - 46
7.4	Кардиоваскулярные заболевания.....	47 - 51
7.5	Хронические инфекционные заболевания.....	52 - 62
7.5.1	Бактериальные инфекции .....	54
7.5.1.1	Хронический синусит .....	54
7.5.1.2	Хронический бронхит .....	55 - 56
7.5.1.3	Боррелиоз .....	56
7.5.1.4	Инфекции мочевыводящих путей .....	56
7.5.2	Вирусные инфекции .....	56 - 62
7.5.2.1	ВИЧ .....	57
7.5.2.2	Опоясывающий герпес.....	57 - 61
7.5.2.3	Гепатит С .....	61 - 62
7.6	Заживление ран.....	63 - 64
7.7	Операции, травмы и гемодиализ.....	64 - 66
7.8	Психические и нейродегенеративные нарушения.....	66 - 70
7.8.1	Депрессии и сниженная толерантность к стрессу .....	67 - 68
7.8.2	Синдром выгорания (Burnout) синдром хронической усталости .....	68 - 70
7.9	Злокачественные новообразования .....	70 - 89
7.9.1	Воспаление повышает риск злокачественных новообразований и заболеваемости .....	71 - 72
7.9.2	Витамин С в качестве физиологического антиоксиданта - решающий фактор в профилактике онкологических заболеваний .....	73
7.9.3	Внутривенные вливания витамина С улучшают качество жизни .....	73 - 77
7.9.4	Может ли витамин С сократить рост опухоли и распространение метастаз? .....	78 - 89

<b>8</b>	<b>ПРОВЕДЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВЛИВАНИЯ ВИТАМИНА С .....</b>	<b>90 - 91</b>
<b>9</b>	<b>ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ ПО ПРЕПАРАТУ PASCORBIN® .....</b>	<b>92 - 114</b>
9.1	Общие сведения о витамине С .....	94 - 96
9.2	Информация по препарату .....	96 - 97
9.3	Техника внутривенного вливания .....	97 - 99
9.4	Важные факты .....	99 - 103
9.5	Области применения .....	103
9.6	Полезная информация .....	104 - 110
9.7	Совместимость .....	110 - 114
<b>10</b>	<b>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ PASCORBIN®.....</b>	<b>115 - 120</b>
<b>12</b>	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>121 - 131</b>
<b>13</b>	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, КОНФЕРЕНЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ.....</b>	<b>132 - 134</b>
<b>14</b>	<b>СОКРАЩЕНИЯ/АББРЕВИАТУРА .....</b>	<b>135</b>

## 1 Риск хронических воспалений!

Воспаления - это жизненно важные защитные реакции организма на внутренние и внешние раздражения. В завершении адекватной воспалительной реакции наступит процесс заживления, в идеале так должно быть.

Однако нередко наступает хроническое состояние начального воспаления. В результате образуются повреждения тканей, усиливающие воспалительный процесс. Одним из усилителей хронических воспалений является оксидативный стресс. Он возникает при недостатке антиоксидантов, необходимых для захватывания активных форм кислорода (АФК), прежде чем они повредят здоровую ткань. АФК вырабатываются воспалительными клетками для устранения возбудителей и являются важными промоторами воспаления - это важная физиологическая защитная реакция иммунной системы. Тем не менее, если в организме не хватает антиоксидантов для улавливания избыточных АФК, воспаление декомпенсируется. При оксидативном стрессе не возможен адекватный воспалительный процесс, ведущий к выздоровлению. Так как при избыточном количестве АФК они оказывают провоспалительное действие и приводят к повреждениям эндоплазмы, липидов и простых белков.

В последние десятилетия нагрузка, растущая вследствие оксидативного стресса, и недостаток антиоксидантов отвечают за рост числа хронических воспалительных заболеваний. Сегодня антиоксидантам приписывается высокое терапевтическое значение. Витамин С является одним из самых эффективных физиологических антиоксидантов в клетке, клеточном окружении, а также в крови и преждевременно расходуется при воспалениях.

Доказано, что хронические воспаления, как например, артрит, аллергии, атеросклерозы, опухоли или рецидивирующие инфекции связаны с нехваткой витамина С и оксидативным стрессом (Lunec и Blake 1985; Shanmugasundaram, Kumar и соавторы 2001; Long, Maull и соавторы 2003; Frikke-Schmidt и Lykkesfeldt 2009).



Рис. 1: Витамин С принимает участие во многих жизненно важных обменных процессах и является наиболее активным физиологическим антиоксидантом в крови. Оксидативный стресс индуцирует недостаток витамина С, что усиливает воспаление и, главным образом, нарушает иммунные, нервные и кожные функции, а также функции соединительных тканей.

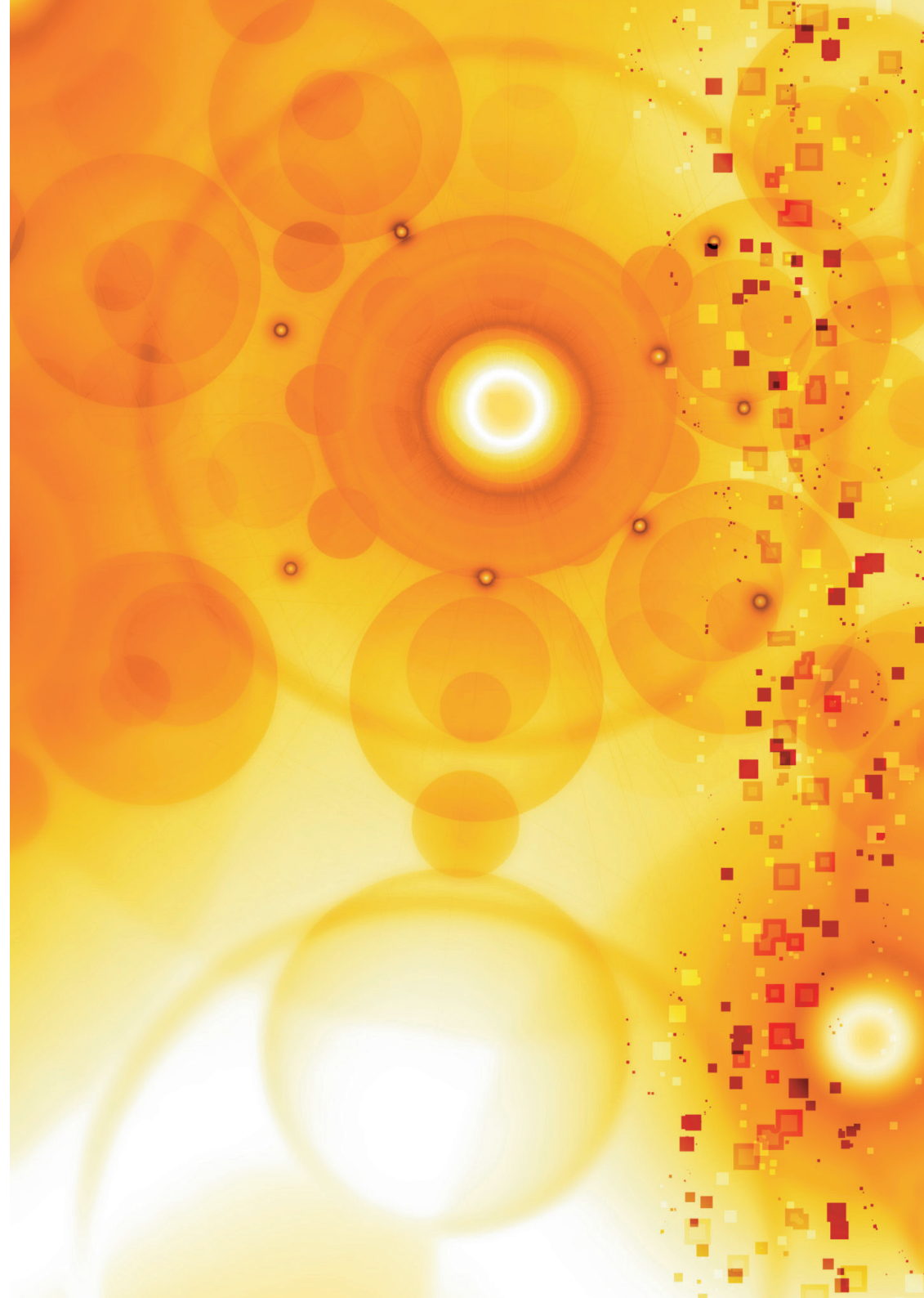
## РИСК ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЙ

Борьба с оксидативным стрессом и восстановление физиологического уровня витамина С в крови относятся к рациональной, комплексной терапевтической концепции. Так как оксидативный стресс - это основная причина воспалений и патогенного состояния, отвечающего за многие коморбидности вследствие воспалений:

- кардиоваскулярные функциональные нарушения
- нарушения заживления ран
- депрессии
- повышенную подверженность инфекциям
- остеопороз

### **В данной брошюре содержится информация:**

- об актуальных международных медицинских исследованиях
- о значении быстрой и эффективной антиоксидативной терапии
  - Внутривенные вливания витамина С могут быстро и без расхода энергии устранить состояния нехватки витамина
  - Витамин С особенно незаменим для функций нервной системы, иммунной системы и для заживления ран





**ЕВРОПЕЙСКАЯ ЛИГА  
ДЛЯ НАДЕЖНОГО САМОКОНТРОЛЯ  
ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ НКО**

ПРОФ. Д-Р В.-Д. ГЕРБЕР, КИЛЬ  
ПРОФ. Д-Р Д. МЮЛЛЕР, ГАМБУРГ

**Преамбула**

Острые и хронические заболевания, а также часто связанные с ними высокие концентрации активных форм кислорода (АФК) могут повреждать ДНК, липиды, а также простые белки. Таким образом, воспалительные процессы и/или пониженный окислительно-восстановительный потенциал играют решающие роли при формировании, протекании и прогнозировании, например, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ревматического артрита, бронхиальной астмы и хронических воспалительных заболеваний кишечника.

**Утверждения**

1. Прогрессивно протекающие воспалительные заболевания, как правило, сопровождаются недостаточным антиоксидативным потенциалом, часто связанным с недостатком витамина С [1, 2, 3, 38].
2. Физиологический уровень аскорбата в плазме, составляющий минимум 0,9 мг/дл (Ассоциация специалистов по медицинскому питанию Германии) у здоровых людей достигается путем сбалансированного питания. У пациентов с хроническими воспалительными и онкологическими заболеваниями это значение не достигается ни при целенаправленном питании, ни при оральном приеме витамина С [42, 43].
3. Экспериментальные исследования показывают, что для противовоспалительного действия витамина С необходима концентрация в 10-15 раз превышающая физиологические показатели [4, 5, 6].
4. Для защиты эндотелия необходимы фармакодинамически эффективные концентрации витамина С в плазме, составляющие 15-40 мг/дл [8, 9, 11].
5. По причине ограниченной биологической усвояемости при оральном приеме [3, 7, 12, 13, 14, 15, 16] для противовоспалительной терапии необходимы вливания высокодозированного витамина С (7,5-15г; соответственно 100-200 мг/кг веса пациента) [17].

6. Во время лечения острого заболевания и при длительном лечении вливания высокодозированного витамина С хорошо переносятся [39, 40, 41, 44].
7. Экспериментальные исследования и клинические случаи показывают, что витамин С в больших дозах токсично действует на опухоли [18, 19, 20, 21, 22, 23, 29] и масса опухоли может сократиться [20, 22, 24, 25, 26].
8. Высокодозированная инфузионная терапия улучшает качество жизни при адъювантном и паллиативном лечении опухолей [27, 28, 31, 41]. Симптомы заболевания и обусловленные лечением побочные явления, такие как тошнота, потеря аппетита, усталость (слабость), депрессии, нарушения сна, головокружения и склонности к кровотечениям проходят в облегченной форме [33].
9. Вливания высокодозированного витамина С в периоперационный период могут сократить риск возникновения послеоперационных инфекций (сепсис/SIRS/MOV) [32].
10. Во время послеоперационного ухода за онкологическими больными или в промежутке между химиотерапией и радиотерапией вливания высокодозированного витамина С способствует ослаблению побочных эффектов [31, 33, 34].
11. Доклинические модели также свидетельствуют о том, что витамин С усиливает действие определенных стандартных препаратов для химиотерапии. Например, были протестированы такие препараты как Доксорубицин, Цисплатин, Паклитасел, Дакарбазин, 5-фторурацил, Белимицин и Гемцитабин [35, 36, 37].

**Содержание данных утверждений взято из следующих источников:**



Проф. д-р Андре-Михаэль Беер

Главврач отделения натуропатии, клиника Бланкенштайн, Хаттинген, руководитель подразделения по обучению натуропатии и профилактической медицине в Рурском университете г. Бохум



Проф. д-р Карин Крафт

Кафедра натуропатии, клиника и поликлиника внутренних болезней университета г. Росток



**Проф. д-р Лео Ауэрбах**

Руководитель амбулатории доброкачественных болезней груди в отделении специальной гинекологии АКН г. Вена, заведующий отделением университетской клиники, центр здоровья груди, медицинский университет г.Вена



**Проф. д-р Франк Чубайко**

Токсикология и фармакология, фармакологический институт, Марбургский университет имени Филиппа



**Проф. д-р, д-р Ульрих Борхард**

Институт фармакологии и клинической фармакологии, университет им. Хайнриха Хайне, Дюссельдорф



**Проф. д-р Йорг Шульц**

Гериатр, президент международного общества профилактической медицины, Берлин



**Приват-доцент д-р Гаральд Маттес**

Руководитель по лечебной части берлинского больничного комплекса Хавелхез Берлин



**Проф. д-р Дитер Мюллер**

Нейрохирургическая клиника, университетская клиника г. Гамбург-Епендорф



**Проф. д-р Карл Р. Айгнер**

Главврач Медиа Клиники, частная клиника по онкологической хирургии, Бургхаузен



**Проф. д-р Буркхард Вайссер**

Директор института по спорту и спортивным наукам (ISS), университет им. Кристиана Альбрехта, Киль

### Резюме

Экспериментальные клинические исследования показали, что высокодозированный витамин С имеет результативное и эффективное воздействие при различных онкозаболеваниях и при хронических воспалительных заболеваниях. Вливания высокодозированного витамина С медикаментом PASCORBIN® 7,5 г безопасны и не имеют особых побочных эффектов.

### 3 Воспаление – важный патофизиологический фактор хронических заболеваний

В последние годы было доказано, что хронические воспаления играли в этиологии и патофизиологии многих болезней ключевую роль (Kelly 1998; Bengmark 2004). В тоже время растет признание того, что хронические воспаления являются результатом и причиной оксидативного стресса. Активные формы кислорода (АФК) являются важными промоторами воспаления, которые в ходе воспалительной реакции освобождаются макрофагами и нейтрофилами.

Производится внеклеточная атака, и они непосредственно устраняют поврежденные клетки и возбудителя инфекции, таким образом, создают условие, необходимое для процессов восстановления. Внутриклеточно они индуцируют редокс-чувствительные сигнальные пути и формирование множества медиаторов воспаления.

Таким путем АФК вызывают и усиливают воспаление, отек, инфильтрацию лейкоцитов, образование слизи и боли (Рис. 2). Если вызванное воспалением производство АФК превысит антиоксидативную способность организма, то будет повреждаться здоровая ткань и усиливаться воспаление. За счет этого активированного воспаления снова высвободятся АФК, в результате антиоксидативный потенциал будет исчерпан и запущится замкнутый круг, состоящий из повреждения тканей и воспаления.

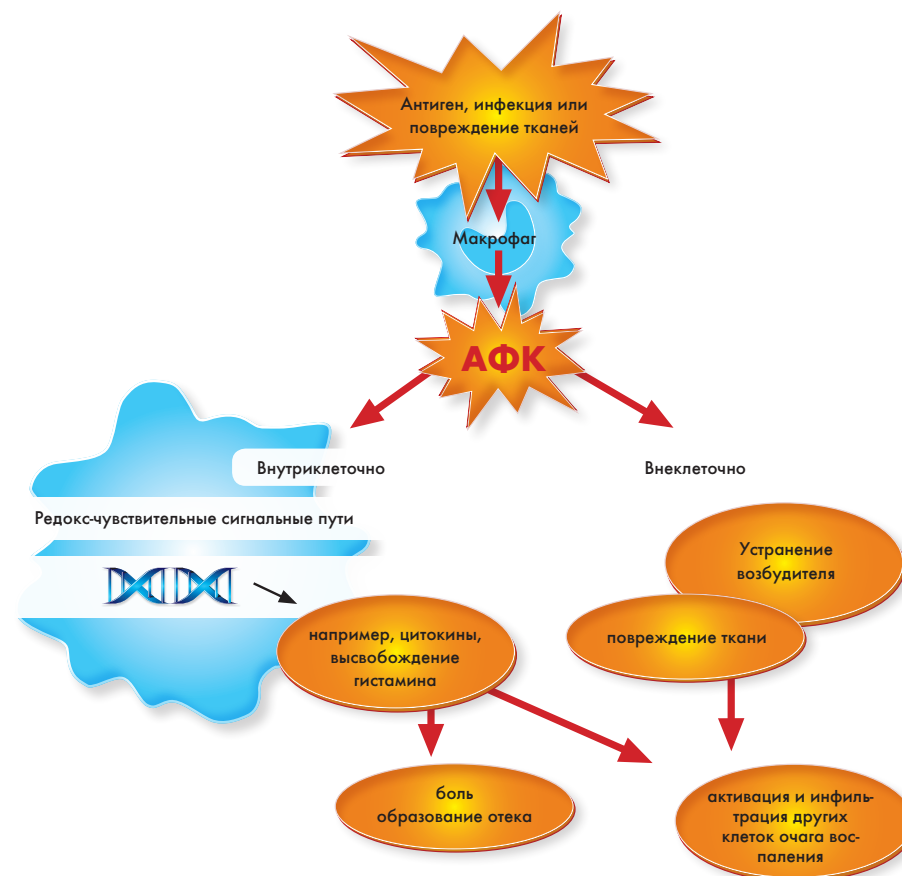


Рис. 2: **Воспаление:** прооксидативный = провоспалительный. АФК - это важнейшие медиаторы воспаления, внеклеточно устраняющие возбудителя воспаления, а внутриклеточно активирующие провоспалительные процессы. В случае недостаточной антиоксидативной способности, вследствие повреждения ткани и индукции цитокинов, АФК становятся причиной стойкой инфильтрации клеток воспаления и, таким образом, воспаление становится хроническим.

Причиной для слишком высокой концентрации АФК не обязательно должно быть в первую очередь воспаление. Внешнее воздействие АФК (например, при облучении, химиотерапии, курении, приеме алкоголя, отрицательном влиянии окружающей среды) также сокращает антиоксидативную способность и через полученную про-оксидативную среду способствует провоспалительным процессам.

В указанных примерах АФК несут первичную ответственность за возникновение оксидативного стресса – независимо от того, внешнего или внутреннего происхождения, так как в любом случае они исчерпывают антиоксидативный потенциал. Тем не менее, главным фактором оксидативного стресса также может быть уже имеющаяся пониженная антиоксидативная способность, например, при постоянном недостатке витаминов (постоянное несбалансированное питание, такое как фастфуд) или при плохой абсорбции (рис. 3).

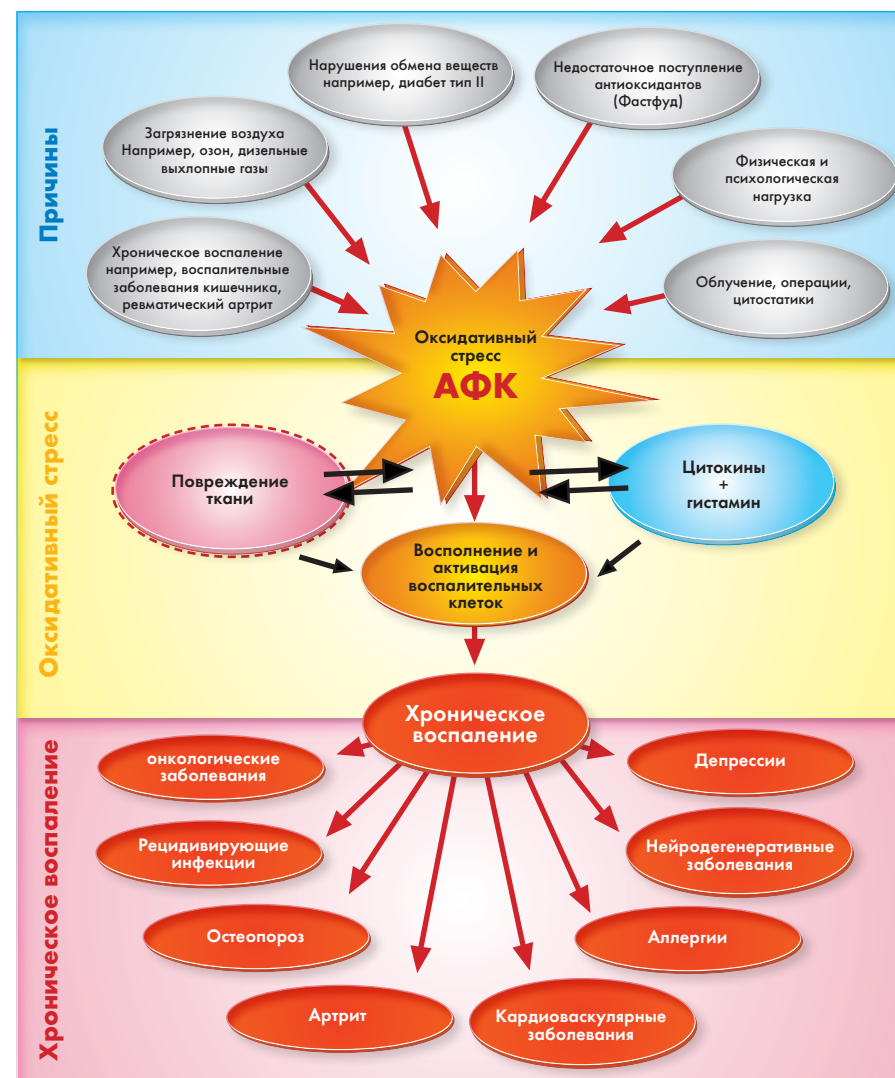


Рис. 3: Оксидативный стресс вызывает хронические воспаления. Оксидативный стресс, вызванный внешним или внутренним воздействием, является важным фактором в возникновении хронических воспалений и, таким образом, ключевым фактором в этиологии и патофизиологии многочисленных заболеваний. (RA = Ревматоидный артрит)

### 3.1 Оксидативный стресс провоцирует коморбидные состояния

Независимо от причин возникновения систематический оксидативный стресс поддерживает воспалительную среду, что клинически проявляется прежде всего в функциональных нарушениях сосудистого эндотелия. Он является важной целью противовоспалительных цитокинов и особенно чувствителен к оксидативному стрессу. Дисфункция эндотелия влечет за собой гипертонию и атеросклероз. Наряду с депрессиями и остеопорозом кардиоваскулярные заболевания относятся к часто наблюдаемым коморбидностям при хронических воспалительных заболеваниях ревматического, кишечного и кожного характера.

Растущее число исследований доказывает, что оксидативный стресс и воспалительные процессы влияют на дегенеративные заболевания мозга, депрессии и остеопороз. Неоспоримый факт, что психологический стресс только усиливает оксидативный стресс и ухудшает протекание многих болезней. Тем временем доказано, что оксидативный стресс и воспаления сопутствуют многим распространенным заболеваниям и имеют большое патофизиологическое значение (рис. 3).

### 3.2 Оксидативный стресс ослабляет иммунную систему

Оксидативный стресс характерен для рецидивирующих или хронических инфекций. Витамин С расходуется при любой инфекции, что приводит к постоянному сокращению резервов витамина С и оксидативному стрессу – оба фактора влекут за собой ослабление функции иммунной системы. Следствие: пониженный иммунитет с повышенной восприимчивостью к инфекциям. Кроме того, воспаления и оксидативный стресс представляют хорошую среду для опухолевых изменений и негативно влияют на прогноз выживаемости больных раком.

#### ВОСПАЛЕНИЯ

- ⚠ АФК - важные медиаторы воспаления
- ⚠ Антиоксиданты необходимы для адекватной реакции на воспаление
- ⚠ Оксидативный стресс является основной причиной для хронических воспалений
- ⚠ Оксидативный стресс вызывает нехватку витамина С
- ⚠ Парентеральное применение высокодозированного витамина С имеет противовоспалительное действие



## 4 Витамин С – незаменимый кофактор многих метаболических процессов и физиологический антиоксидант

Витамин С, также называемый аскорбатом, является важным водорастворимым питательным микроэлементом. Вследствие ферментативного дефекта L-гулонолактонооксидазы, человеческий организм больше не может синтезировать витамин С. У большинства животных, за исключением приматов, морских свинок, некоторых птиц, а также рыб, витамин С синтезируется в печени из глюкозы. В условиях стресса у них повышается производство витамина С, которое и без того многократно превосходит рекомендованную для людей дозу (рис. 4).

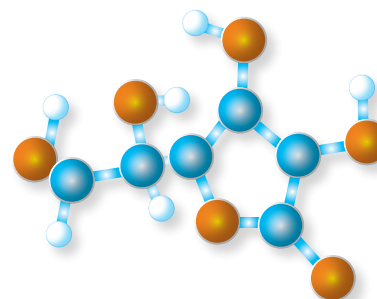


Рис. 4: Витамин С

- Витамин С = Аскорбиновая кислота = Противоцинготный витамин
- Важнейший микроэлемент
- Водорастворимый
- Активно абсорбируется
- У животных витамин с синтезируется в больших количествах, превышающих рекомендованную Немецким обществом по питанию дозу для людей → в тканях животных уровень витамина С значительно выше
- Животные повышают синтез витамина С при экстремально стрессовых условиях до 200мг/кг массы тела

Из-за своей функции донора электронов аскорбат является кофактором многих биохимических реакций (Рис. 5). В том числе, к ним относятся детоксикационные процессы в печени (реакции гидроксилирования системы цитохромов-Р-450), биосинтез определенных нейромедиаторов (таких как дофамин, норадреналин и адреналин) и многих нейроэндокринных пептидов.

Также аскорбат является незаменимым кофактором в биосинтезе коллагена (например, играющего важную роль в заживлении ран), в катаболизме определенных аминокислот (например, тирозин) и в биосинтезе картина, который имеет решающее значение в метаболизме липидов и таким образом в энергоснабжении. Витамин С подавляет образование гепатотоксических канцерогенных нитрозаминов из пищевых нитритов и вторичных аминов.

Аскорбат, как сильный редуцирующий эквивалент, улучшает желудочно-кишечное всасывание железа. Помимо этого витамин С относится к наиболее эффективным поглотителям свободных радикалов и обеспечивает защиту от оксидативного стресса. Как антиоксидант он играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного потенциала во внеклеточных и внутриклеточных пространствах и, таким образом, обеспечивает жизненно важные условия для клеточного обмена веществ.

Даже при дополнительном оксидативном стрессе, как например, при хронических воспалительных реакциях, аскорбат действует в качестве эффективного поглотителя свободных радикалов. Особенно впечатляет наблюдение за внутрисосудистым поглощением АФК. Из всех испытанных физиологических антиоксидантов витамин С наиболее эффективно защищает компоненты плазмы и сосудистый эндотелий от оксидирования липидов (Polidori и Mecocci 2002; Polidori, Mecocci и соавторы 2004).

Эта разнообразная антиоксидативная функция, включающая в себя почти все области организма, и тот факт, что речь идет о естественном микроэлементе, объясняют терапевтический потенциал витамина С в борьбе с оксидативным стрессом.

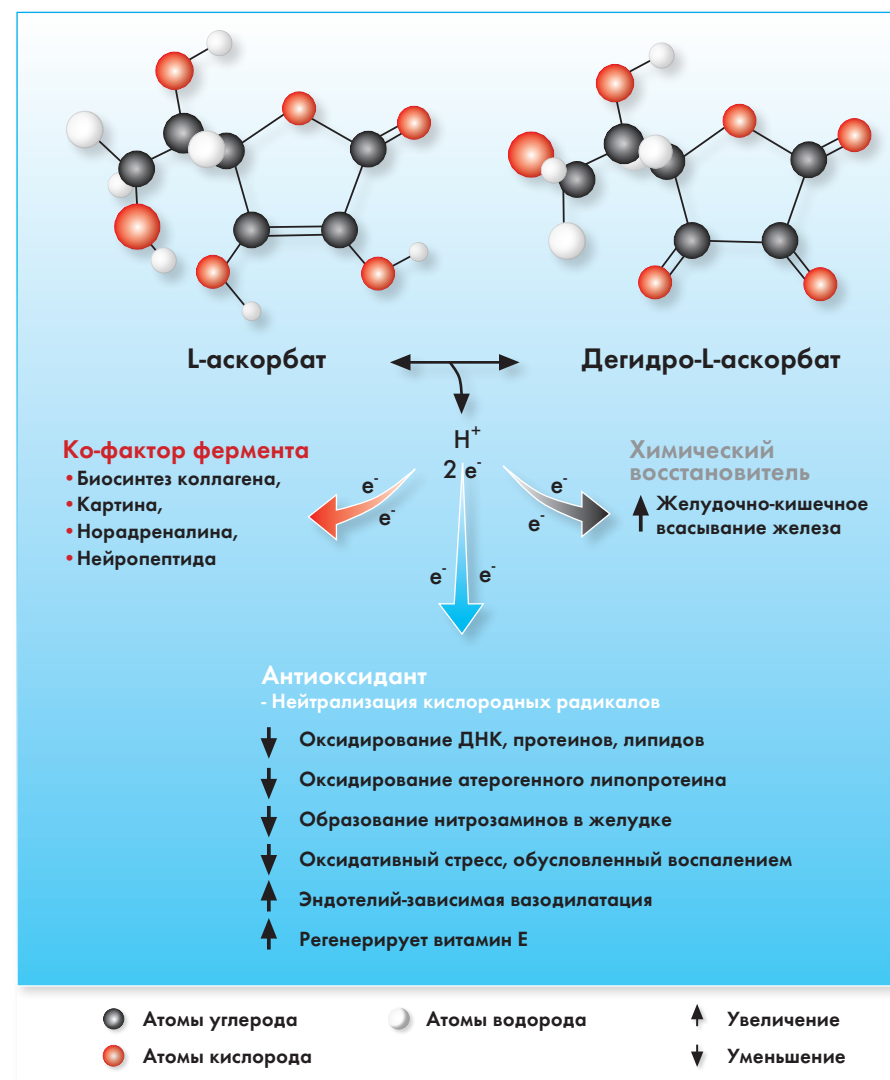


Рис. 5: Биологические функции витамина С. Аскорбат является кофактором многих ферментативных реакций и одним из важнейших физиологических антиоксидантов (основываясь на Levine, Rumsey и других 1999).

#### 4.1 Субклинические состояния дефицита витамина С - не редкость

При локальном оксидативном стрессе аскорбат вступает в реакцию с АФК и окисляется в дегидроаскорбат, который быстро усваивается клеткой с помощью транспортера глюкозы. Здесь с помощью глутатиона дегидроаскорбат снова раскисляется в аскорбат. Следовательно, острое „физиологическое“ воспаление приводит к увеличению внутриклеточного аскорбата (Nualart, Rivas и соавторы 2003). Таким образом, аскорбат накапливается в воспаленных тканях за счет системного уровня аскорбата. При хронических воспалениях потенциал регенерации аскорбата снижается. Дегидроаскорбат метаболизируется и не преобразуется обратно в аскорбат. Результатом является постоянный дефицит витамина С и возникновение оксидативного стресса при многих заболеваниях. Так как уровень в крови и в тканях тесно связаны, недостаток витамина С в организме отражается в недостаточной концентрации в плазме. Явные клинические симптомы недостатка витамина С, имеющие общее название - цинга, проявляются только когда уровень витамина С в плазме опускается ниже 0,18 мг/дл (0,01 мМ). Однако нередко недооцениваются субклинические состояния недостатка витамина С, доказанные при многих хронических заболеваниях (рис.6 ; таб. 1) и также являющиеся причиной хронических воспалений и функциональных нарушений.

Субклинические ситуации недостатка витамина С проявляются в частности в

- (1) кардиоваскулярных функциональных нарушениях,
- (2) нарушениях в заживлении ран,
- (3) снижении толерантности к стрессу, депрессиях и
- (4) нарушениях иммунных функций с повышенной подверженностью инфекциям.

Субклинические состояния дефицита витамина С - не редкость. Во время исследования NHANES-III было установлено, что 10 % обследованных американцев страдают от серьезной нехватки (<0,01 мМ) и 15-20 % от субклинической (0,01-0,03 мМ) дефицита витамина С – в сумме, это треть населения. Как правило социально-экономическая ситуация влияет на здоровое питание. Шотландское исследование показало, что люди с низким социально-экономическим статусом значительно чаще сталкиваются с ситуациями дефицита витамина С: у 44 % уровень витамина С в крови



Рис. 6: Уровень витамина С у здоровых людей и различных групп пациентов.

ниже 0,02 мМ и у 20 % ниже 0,01 мМ (Frikke-Schmidt и Lykkesfeldt 2009). Недавно опубликованное канадское исследование показывает, что субклиническое состояние нехватки витамина С и даже цинга нередко возникают у молодых некурящих людей. Анализ на уровень витамина С в крови брался в промежутке времени с 2004 по 2008 г. почти у 1000 некурящих людей в возрасте 20-29 лет (университетский городок). У каждого третьего наблюдалась субклиническая нехватка витамина С (< 0,03 мМ, т.е. < 0,5 мг/дл), а у каждого седьмого были даже дефицитарные показатели ниже уровня цинги (<0,01 мМ, т.е. < 0,2 мг/дл). При этом нехватка сопровождалась избыточным весом, гипертонией и воспалительными параметрами (Cahill, Corey и соавторы 2009). Причины такого дефицита конечно могут быть разными, однако решающими являются неправильное питание, содержащее мало витаминов

(фастфуд), и рост числа хронических заболеваний метаболического и воспалительного характера.

	Средняя концентрация аскорбата			Литература при PASCOE
	[mM]	[µM]	[mg/dl]	
Здоровые пациенты	0,061	62 - 70	1,1 - 1,23	Schorah 1996, Lunec 1985
Минимум, необходимый для профилактики сосудистых и онкологических заболеваний	> 0,05	> 51	> 0,9	Немецкое общество по питанию 2000
Пациенты	концентрация аскорбата			Литература при PASCOE
	[mM]	[µM]	[mg/dl]	
В отделении интенсивной терапии	0,01	11	0,19	Schorah 1996
с сахарным диабетом Тип II	0,04	34	0,6	Chen, Rajaram 2005
Артрит	0,06	27	0,48	Lunec 1985
Хронические воспалительные заболевания кишечника	0,02	17	0,3	Fernandez-Banares, Abad-Lacruz 1989
Панкреатит	0,03	32	0,57	Du 2003
Остеопороз	0,03	30	0,53	Maggio 2003
Пневмония	0,03	30	0,53	Bakaev and Duntau 2004
Травма, инфекция	0,06	6	0,11	Long, Maull 2003
Прогрессивные онкологические заболевания	< 0,01 (30%) 0,01 - 0,02 (40%)	< 11 (30%) 11 - 22 (40%)	< 0,19 0,19 - 0,38	Mayland 2005

Таб. 1: Сравнение концентрации аскорбата в плазме у здоровых пациентов и различных групп пациентов.

## 5 Витамин С имеет профилактическое значение

Постоянно растущее число эпидемиологических исследований свидетельствует о профилактическом значении адекватного приема витамина С. В основном, следует упомянуть результаты исследования EPIC, опубликованного в 2001 году в журнале „The Lancet“. Информация, полученная почти у 20 000 мужчин и женщин, показывает, что повышение уровня витамина С в крови на 0,02 мМ (0,35 мг/дл) привело к 20 %-ному сокращению смертности (Khaw, Bingham и др. 2001) (рис. 7). В настоящее время общепризнано, что субклинический дефицит витамина С в долгосрочной перспективе негативно влияет на состояние здоровья.

Поэтому немецкое общество кардиологов - сердечно-сосудистая исследовательская ассоциация рекомендует для снижения риска атеросклероза и раковых заболеваний, чтобы уровень витамина С в плазме составлял  $\geq 0,9$  мг/дл (DGE 2000). Рекомендованная DGE (Ассоциация специалистов по питанию Германии) суточная доза витамина С 100 мг относится только к здоровым людям. При различных заболеваниях, связанных с развитием АФК, бесспорно необходима более высокая дозировка. По мнению DGE, согласно настоящему уровню знаний, ее еще невозможно точно определить.

Если рассматривать результаты исследования EPIC в контексте рекомендаций немецкого общества кардиологов - сердечно-сосудистой исследовательской ассоциации и уровня витамина С в крови при хронических воспалительных заболеваниях, очевидным становится одно:

у пациентов с хроническими воспалениями не хватает в крови минимум 0,4 мг/дл витамина С – количество, согласно исследованию Norfolk, значительно снижающее риск смертности.

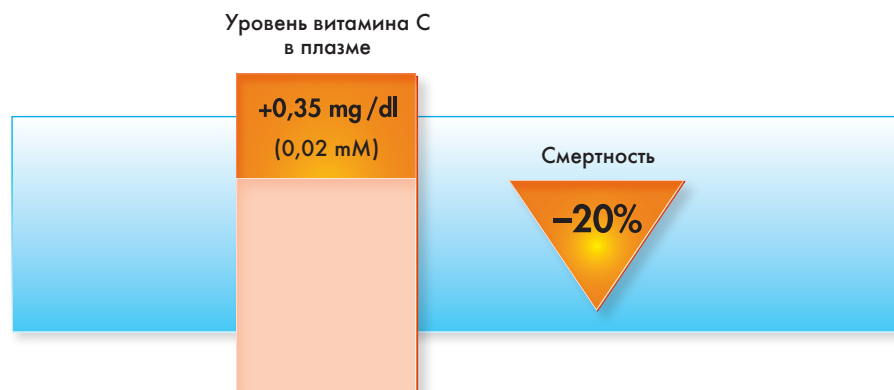


Рис. 7: Исследование EPIC: Повышение уровня витамина С в плазме на 0,35 мг/дл может на 20 % процентов снизить смертность (Khaw, Bingham и соавторы 2001).

## 6 Биологическая усвояемость: Часто необходим парентеральный прием витамина С

В противоположность профилактическому приему, при эффективном лечении болезней, сопровождающихся воспалениями и оксидативным стрессом, требуется высокая концентрация витамина С в крови. Парентеральное применение витамина С может быстро и без расходования энергии восстановить уровень в крови. При острых систематических воспалениях, таких как тяжелые травмы, сепсис и острый панкреатит исследования на людях показали, что необходим парентеральный прием витамина С в количестве 1 грамма для нормализации резко снизившегося уровня аскорбата в крови и для снижения уровня проинфламаторного цитокина. (Du, Yuan et al. 2003; Long, Maull et al. 2003).

На примере эндотелиальной дисфункции также становится ясно, что зачастую для эффективной борьбы с оксидативным стрессом необходим парентеральный прием витамина С. Воспаление и оксидативный стресс ухудшают способность расслабления кровеносных сосудов, последствие - повышенное давление. В то время как оральный прием витамина С не улучшил эндотелиальную функцию, парентеральное применение витамина С позволило восстановить эндотелиальную функцию у курящих, пациентов с диагнозом сахарный диабет 2-го типа и артериосклерозом. (Ting, Timimi et al. 1996; Ting, Timimi et al. 1997; Sherman, Keaney et al. 2000; Chen, Karne et al. 2006). Зависящее от дозировки антиинфламаторное действие парентерально применяемого высокодозированного витамина С подтвердилось также в экспериментальных исследованиях в лабораторных условиях (Sakai, Hirano и соавторы 1999).

Масштабы оксидативного стресса во время заболеваний или нарушения регуляции еще не поддаются количественной оценке. Таким образом, до сих пор еще невозможно точно сказать, насколько необходимо повысить потребление витамина С. Витамин С можно применять парентерально в высоких дозах и таким образом эффективно бороться с оксидативным стрессом без накопления витамина С в организме.

### 6.1 Биологическая усвояемость при оральном применении витамина С ограничена

Человек утратил способность синтезировать витамин С из глюкозы в печени (дефект фермента L-глюконо-лактон-оксидазы).

Потребление с пищей происходит при расходе энергии с помощью специальных  $\text{Na}^+$ -зависимых транспортных молекул (SVCT1 и SVCT2), находящихся, прежде всего в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки и, на основании их количества и активности, ограничивающих усвоение витамина С (Wang, Mackenzie и соавторы 2000; MacDonald, Thumser и соавторы 2002) (Рис.8).

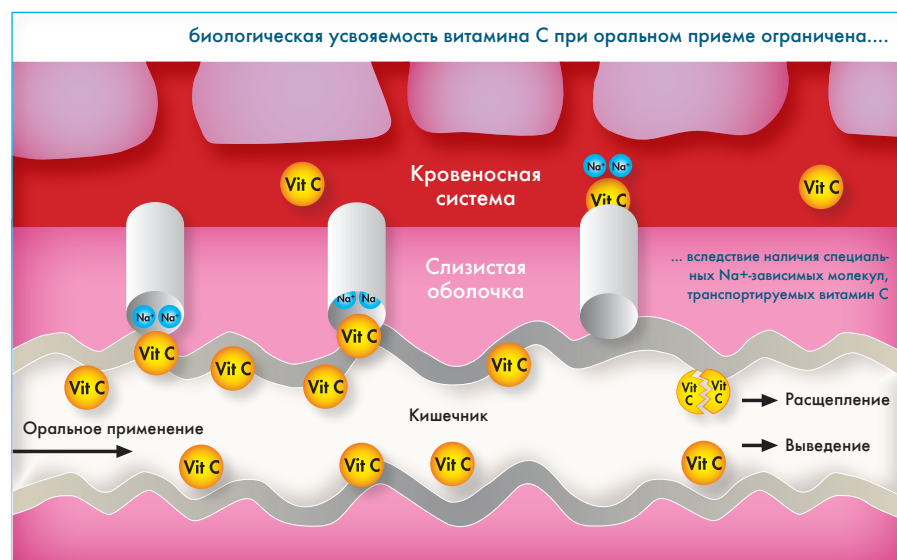


Рис. 8: Витамин С активируется в кишечнике и всасывается с помощью  $\text{Na}^+$ -зависимых транспортных молекул. Квота всасывания уменьшается с увеличением однократной дозы и достигает насыщения.

Прием 200 мг витамина С внутрь оптимален, т.к. в этом случае биологическая усвояемость в условиях состояния организма со сбалансированным процессом обмена веществ составляет 100 %. Можно принимать несколько раз в день дозу в 200 мг. Но при дозе, составляющей более одного грамма, ресорбируется менее 50 % (Levine, Rumsey и соавторы 1999). Не ресорбированная часть частично расщепляется с помощью флоры толстой кишки на органические кислоты и  $\text{CO}_2$ . Насыщение плазмы происходит в результате ежедневного приема одного грамма витамина С. Уровни плазмы стабилизируются на одном постоянном уровне ок. 0,08 мМ (состояния организма со сбалансированным процессом обмена веществ). Уже ежедневный прием 200 мг создает насыщение плазмы на 80 % (Levine, Rumsey и соавторы 1999). Это основано на ренальном пределе клиренса при прибл. 0,06 мМ (1 мг/дл). Витамин С переходит непосредственно в первичный фильтрат и только, когда уровни витамина С в крови опускаются ниже предела клиренса в 0,06 мМ, происходит энергозависимая регенерация аскорбата из ренального первичного фильтрата. Это означает, что энтеральная резорбция витамина С, которая и без того ограничена, то и дело «опережается» ренальными выделениями. Правда, в результате экстремально высоких, принимаемых оральным путем доз можно поднять уровень витамина С в определенном диапазоне. Так, например, у онкологических больных наблюдалось, что при многократном приеме экстремально высоких доз витамина С в размере 3 г по 6 раз в день возможно было поднять уровень в крови до 0,22 мМ (3,9 мг/дл) (Padayatty, Sun и соавторы 2004). Но эти показатели все еще значительно ниже уровня витамина С в плазме, получаемого парентеральным путем (Рис. 9).

- ❗ **ВИТАМИН С**  
Незаменимый питательный микроэлемент с особым биологическим значением для
  - иммунной системы
  - нервной системы
  - костей
- ❗ **Наиважнейший физиологический антиоксидант**
- ❗ **Высокого противовоспалительного уровня в плазме можно добиться только путем парентерального применения.**



## 6.2 Парентеральное применение

Парентеральное применение приводит по сравнению с оральным применением на основании 100 % биологической усвояемости к значительно более высокому уровню витамина С в крови. Кроме того, его преимуществом по сравнению с оральным применением является тот факт, что оно не приводит к расходованию энергии и в случае острой болезни действует очень быстро.

В то время как после орального приема высокодозированного витамина С насыщение уровня крови происходит при максимально 0,22 мМ, в результате внутривенного вливания 7,5 г витамина С он может подняться более чем на 2 мМ (40 мг/дл). При удвоении парентерально применяемого витамина С до 15 г уровень в крови также удваивается (Рис. 9).

Однако, такой высокий уровень витамина С в крови можно удержать только на протяжении ограниченного времени, т.к. и парентерально применяемый витамин С подliegt ренальному клиренсу. У здоровых людей время полураспада в крови составляет от 1,5 до 2,5 час.

При заболеваниях с оксидативным стрессом для достижения успеха в лечении необходимы концентрации витамина С в плазме в миллимолярных объемах, даже, если их можно удержать только на протяжении короткого периода времени, чего можно добиться только путем внутривенного вливания.

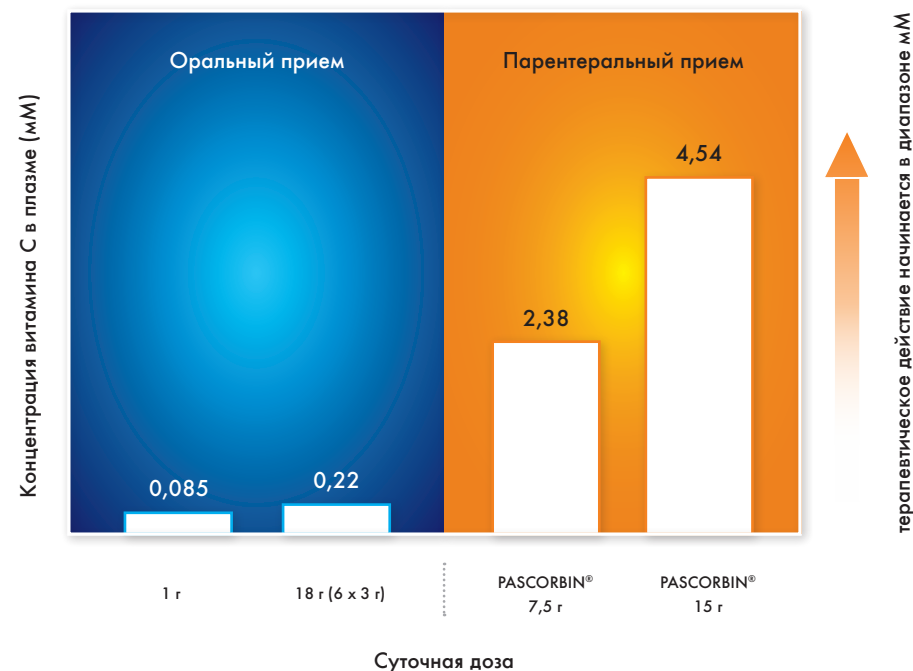


Рис. 9: Максимальный уровень витамина С в крови после орального (синий) и парентерального приема (оранжевый).

### 6.3 Клеточная абсорбция

Клеточная абсорбция аскорбата происходит энергозависимо как в ткани, так и в просвете кишки посредством такого же специфического Na-зависимого транспортера аскорбата SVCT 1 или 2 (Wang, Mackenzie и соавторы 2000).

Способность ткани к абсорбции аскорбата не зависит от клеточной концентрации этих транспортеров (Welch, Wang и соавторы 1995), изменяющейся в зависимости от типа ткани. Так, например, клетки иммунной и нервной системы накапливают экстремально высокое количество витамина С (Рис. 15).

Дополнительным транспортирующим механизмом является абсорбция окисированного аскорбата (дегидроаскорбат) через транспортеры глюкозы (ГЛЮТы) (Rumsey, Kwon и соавторы 1997). Это более быстрый процесс, чем активная абсорбция аскорбата, при нем возможна глутатионзависимая регенерация внутри клетки.

Прежде всего, этот процесс имеет большое значение при фазах с повышенным оксидативным стрессом, когда генерируются большие количества дегидроаскорбата (Nualart, Rivas и соавторы 2003). Он также играет важную роль при селективном опухолетоксическом действии витамина С (см. гл. 7.9).

### Дегидроаскорбат (DHA)

### Аскорбат (Asc)

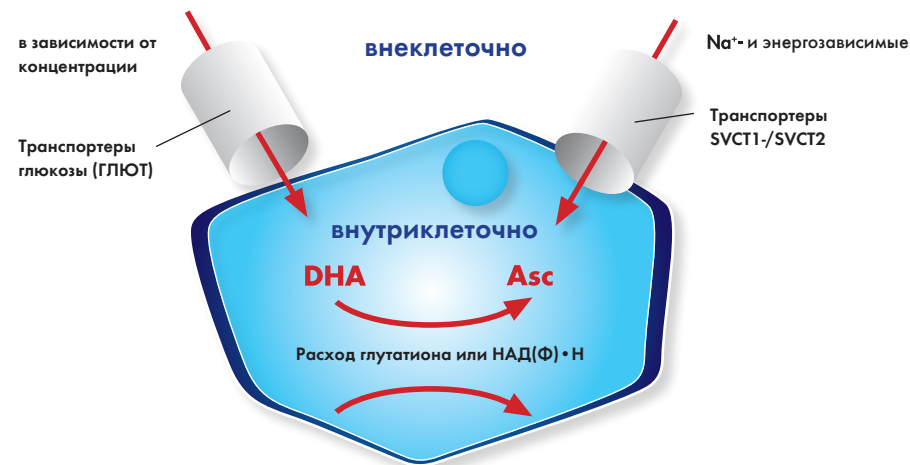


Рис. 10: Клеточная абсорбция витамина С. Аскорбат абсорбируется энерго- и натриумзависимо через транспортеры SVCT1 или 2. Дегидроаскорбат поступает, прежде всего, при оксидативном стрессе через транспортеры глюкозы (GLUT) в клетки и перерабатывается в аскорбат внутриклеточно, ферментативно или спонтанно при расходе глутатиона или НАДФ•Н.

## 7 Недостаток витамина С и оксидативный стресс доказаны при различных заболеваниях

### 7.1 Воспалительно-ревматические заболевания

Оксидативный стресс является важным патофизиологическим компонентом в этиологии ревматических заболеваний. Витамин С и другие антиоксиданты значительно сокращают риск ревматоидного артрита (РА) (Cerhan, Saag и соавторы 2003). У лиц, которые абсорбируют менее 55,7 мг витамина С в день, по сравнению с испытуемыми, принимающими двойную дозу, риск заболевания артритом (Pattison, Silman et al. 2004) возрос более чем в три раза. Пациенты с ревматоидным артритом страдают из-за хронических воспалений оксидативным стрессом, приводящим к сильному дефициту концентрации витамина С в воспаленных клетках и в плазме (Lunec and Blake 1985; Johnston, Martin и соавторы 1992; Maugice, Nakamura и соавторы 1997; Jaswal, Mehta и соавторы 2003; Kamanli, Naziroglu и соавторы 2004; Baskol, Demir и соавторы 2005; Remans, van Oosterhout и соавторы 2005).

Уже при ювенильном ревматоидном артрите наблюдается существенная потеря антиоксидативной способности и оксидативный стресс (Ashour, Salem и соавторы 2000). Интервенционные исследования показали, что повышенный оральный прием антиоксидантов не дал клинического эффекта, хотя уровень антиоксидантов пациентов с ревматоидным артритом негативно соотносится с тяжестью заболевания (Hagfors, Leonardson и соавторы 2003; Jaswal, Mehta и соавторы 2003). В результате этого можно предположить, что для достижения успеха в лечении необходимы более высокие дозы антиоксидантов, таких как, например, витамин С. В случае с животными, страдающими артритом, высокодозированный, парентерально применяемый витамин С значительно уменьшает воспаление и действует как обезболивающее (Davis, Rosenthal и соавторы 1990; Sakai, Hirano и соавторы 1999). Описания случаев в литературе рассказывают о возможности сокращения количества обезболивающих средств и кортикоидов благодаря парентеральному применению витамина С (Gröber 2002).

**„Витамин С сокращает оксидативную среду воспаленной ткани“**

Проф. д-р. Г. Улленбрук, Директор института иммунобиологии, г. Кельн

### 7.1.1 Витамин С может сократить кардиоваскулярный риск пациентов с ревматоидным артритом

Пациенты с ревматоидным артритом страдают хроническими системными воспалениями, ускоряемыми оксидативным стрессом. Это рассматривается теперь как одна из причин повышенного кардиоваскулярного риска данной группы пациентов (del Rincon, Williams и соавторы 2001; Maradit-Kremers, Crowson и соавторы 2005; Maradit-Kremers, Nicola и соавторы 2005). Результаты исследований среди населения показывают, что повышенный маркер воспаления, независимо от традиционных кардиоваскулярных факторов риска, сопровождается у пациентов с ревматоидным артритом существенным дополнительным риском смерти в результате кардиоваскулярных событий (Maradit-Kremers, Crowson и соавторы 2005; Maradit-Kremers, Nicola и соавторы 2005).

Таким образом, оксидативный стресс и воспалительные процессы непосредственно влияют на кардиоваскулярное здоровье пациентов с ревматоидным артритом. Лежащим в основе патофизиологическим механизмом с большой вероятностью является эндотелиальная дисфункция, которая уже доказана у пациентов с ревматоидным артритом. (Dessein, Joffe и соавторы 2005; Sattar и McInnes 2005). Полезный эффект, оказываемый при парентеральном применении витамина С на эндотелиальную функцию, описан в разделе 7.4 „Кардиоваскулярные заболевания“.

### ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ⓘ Витамин С сокращает риск
- ⓘ Оксидативный стресс и недостаток витамина С доказаны
- ⓘ Высокодозированный витамин С имеет противовоспалительное действие
- ⓘ Оксидативный стресс и недостаток витамина С также отвечают за коморбидные заболевания как, например, заболевания сосудов, остеопороз и депрессии



### 7.1.2 Витамин С может предохранять от разрушения костей и остеопороза

У пациентов с ревматоидным артритом уже через несколько лет появляется околоустановный остеопороз, который зачастую может усиливаться в результате продолжительного приема таких медикаментов, как, например, глюкокортикоидов.

Оксидативный стресс является важным патофизиологическим фактором в развитии остеопороза (Basu, Michaelsson и соавторы 2001), т.к. АФК прямо и косвенно стимулируют активность путем TNF- $\alpha$ -активации и вместе с тем разрушение кости (Lean, Davies и соавторы 2003).

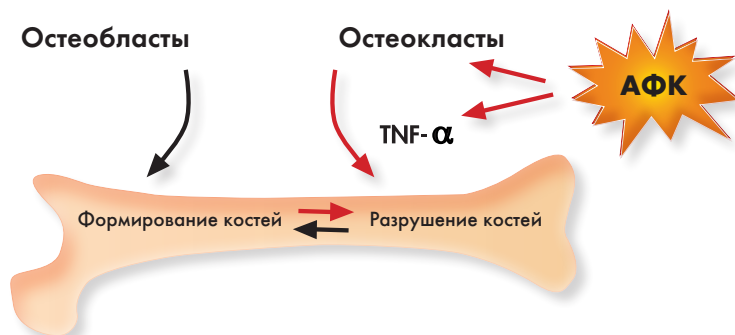


Рис. 11: Оксидативный стресс индуцирует потерю костной массы. Прямо и через TNF- $\alpha$  АФК активируют остеокласты и таким образом потерю костной массы.

Оксидативный стресс приводит к недостатку витамина С, доказанному и при остеопорозе (Maggio, Barabani и соавторы 2003). Поскольку витамин С является незаменимым кофактором синтеза коллагена и кальцитонина (Schaafsma, de Vries и соавторы 2001), то недостаток витамина С препятствует эффективному строению кости. Во время экспериментов парентеральный прием витамина С быстро восстанавливал антиоксидативную способность и предохранял, таким образом, от разрушения кости (Lean, Davies и соавторы 2003). Кроме того, витамин С в зависимости от дозы положительно влияет на плотность кости (Hall и Greendale 1998; Ilich, Brownbill и соавторы 2003). Так можно было продемонстрировать при остеоартрите, что продолжительное хорошее обеспечение витамином С замедляет развитие заболевания. (McAlindon, Jacques и соавторы 1996)

### 7.2 Воспалительно-аллергические заболевания дыхательных путей

Оксидативный стресс является важным патофизиологическим фактором при всех воспалениях дыхательных путей, а также при аллергической астме и аллергическом рините. Поэтому лечение антиоксидантами рассматривается как опция в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей (Bowler и Срапо 2002; Bowler, Velsor и соавторы 2003; Bowler 2004).

#### 7.2.1 Астма

Оксидативный стресс и пониженный уровень витамина С в плазме доказаны при астме, что исправимо за счет орального приема витамина С, как он обычно принимается в профилактических целях (ок. 200 мг) (Aderale, Ette и соавторы 1985; Kalayci, Besler и соавторы 2000; Vural и Uzun 2000; Shanmugasundaram, Kumar и соавторы 2001) То что оксидативный стресс значительно ухудшает течение болезни, подтверждают клинические исследования, в ходе которых изучалось снижение функции легких, повышенный уровень IgE и увеличение муцинсодержащих клеток в эпителии дыхательных путей в результате повышенных концентраций (Shanmugasundaram, Kumar и соавторы 2001).

• Чиханье
• Выделения из носа
• Функция легких
• Гиперактивность
• Высокий уровень иммуноглобулина G и иммуноглобулина E
• Освобождение гистамина и цитокина
• Фильтрация эозинофилов
• Муциносодержащие клетки и секреция муцина
• Аутогенное освобождение кортизола

Таб. 2: Симптомы и реакции, которые вызывают АФК или на которые негативно воздействуют АФК (Shanmugasundaram, Kumar и соавторы 2001).

Следует предположить, что астматики выигрывают от целенаправленной антиоксидантной терапии. Уже доказано, что повышенный уровень витамина С в крови сопровождается улучшенной функцией легких (Pearson, Britton и соавторы 2005) и что благодаря витамину С астматикам можно сократить кортикостероиды (Fogarty, Lewis и соавторы 2006).

Т.к. в отдельных случаях у пациентов с известными жалобами на дыхательные пути (например, обструктивные и рестриктивные заболевания бронхов и легких) при высокодозированном парентеральном применении витамина С (начиная с 7,5 г) наблюдались острые диспноэ, рекомендуется начинать лечение этих пациентов с низкой дозировки (см. Информацию о фармацевтическом препарате стр. 94).

### 7.2.2 Поллиноз

При поллинозе оксидативный стресс в дыхательных путях вызывается не только иммунными и воспалительными клетками, но и самими частичками пыльцы. Новые исследования показали, что почти во всех видах пыльцы имеется фермент NADPH-оксидаза, образующий АФК, дополнительно раздражающие слизистую и интенсифицирующие, таким образом, аллергический процесс (Boldogh, Bacsı и соавторы 2005) (Рис. 12).

Эти сведения открывают новые возможности для терапии: целенаправленное улучшение антиоксидативной способности у атопиков весной может сократить заболеваемость и степень тяжести аллергий. Вызванный оксидативным стрессом дефицит витамина С дополнительно повышает выделение гистамина.

Его можно снова снизить с помощью фармакологического препарата витамина С с соответствующей дозировкой (Johnston, Martin и соавторы 1992).

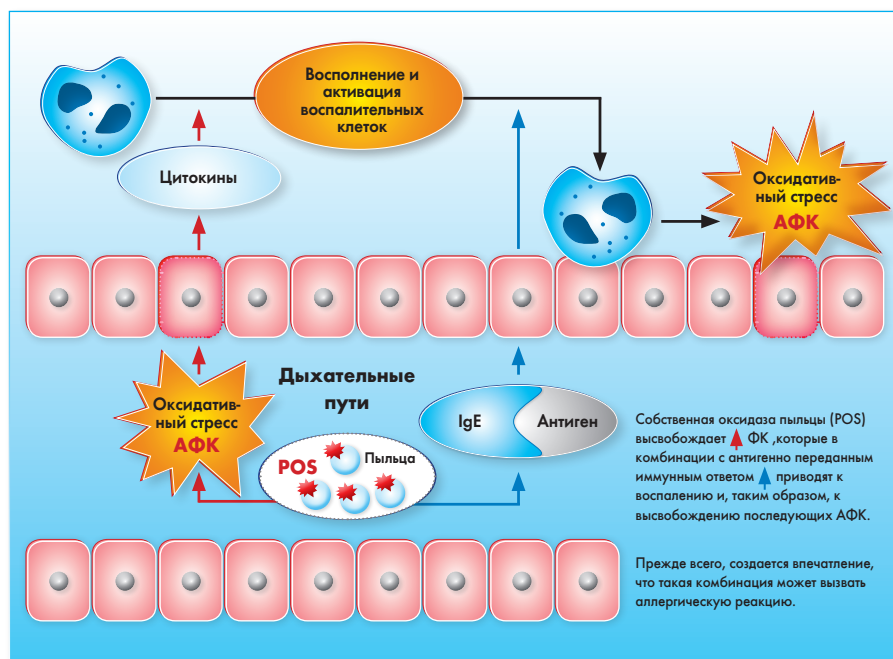


Рис. 12: Поллиноз: Двукратное агрессивное воздействие АФК на слизистые ткани.

Собственная оксидаза пыльцы (POS) производит АФК, которые в комбинации с антигенно переданным иммунным ответом, приводят к воспалению и, таким образом, к дальнейшему высвобождению АФК. Прежде всего, кажется, что такая комбинация вызовет аллергию.

### 7.3 Воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, уртикария и псориаз

Оксидативный стресс является критическим фактором в этиологии и патофизиологии аллергических и воспалительных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит (AD), уртикария и псориаз (Tsuboi, Kouda и соавторы 1998; Omata, Tsukahara и соавторы 2001; Okayama 2005).

Теперь уже имеются достаточные доказательства того, что растущее загрязнение окружающей среды и связанное с этим нарушение запорной функции Stratum corneum активными формами кислорода являются причиной роста заболевания атопическим дерматитом (AD), а также его резистентности к терапии в промышленных областях (Niwa, Sumi и соавторы 2003).

Передаваемые АФК повреждения протеина рогового слоя (Stratum corneum) связаны со степенью тяжести заболевания, в частности при хронических формах протекания и при обострениях болезни (напр. гнойная кожная инфекция) (Omata, Tsukahara и соавторы 2001; Tsukahara, Shibata и соавторы 2003). Оксидативные повреждения при воспалительных заболеваниях кожи, как например, в случае с пациентами, страдающими псориазисом, часто не ограничиваются только кожей; поражены также эритроциты и составные части плазмы (Rocha-Pereira, Santos-Silva и соавторы (2004).

Витамин С необходим для барьерной функции кожи (Voxman, Kempenaar и соавторы 2002). У пациентов с атопическим дерматитом и псориазом кожный уровень витамина С значительно снижен (Leveque, Robin и соавторы 2003; Leveque, Robin и соавторы 2004). При экспозиционном воздействии АФК (например, повышенный уровень озона) концентрация уровня витамина С в верхнем слое кожи сокращается более чем на половину (Thiele, Traber и соавторы 1997).

В то время как уровень жирорастворимых антиоксидантов, таких как витамин Е и убихинон относительно быстро нормализуется (в течение 24 часов после экспозиционного воздействия УФ), то восстановление водорастворимых антиоксидантов витамина С и глутатиона напротив, занимает около 70 - 120 часов (Shindo, Witt и

соавторы 1994). Для правильной работы барьера кожи, обеспечивающего защиту от инфекций, и для оптимального протекания восстановительных процессов необходимы нейроиммунные взаимодействия. Витамин С является важным кофактором биохимической функции нервной и иммунной системы и защищает эти клетки от оксидативного стресса, которому они особенно подвержены из-за их метаболических функций. Вследствие этого в нервных и иммунных клетках содержатся самые высокие концентрации витамина С (рис. 15).

Следовательно, восстановление физиологического уровня витамина С является необходимым условием для успеха дерматологических процессов заживления, т.к. они имеют решающее значение в профилактике инфекций и заживлении ран.

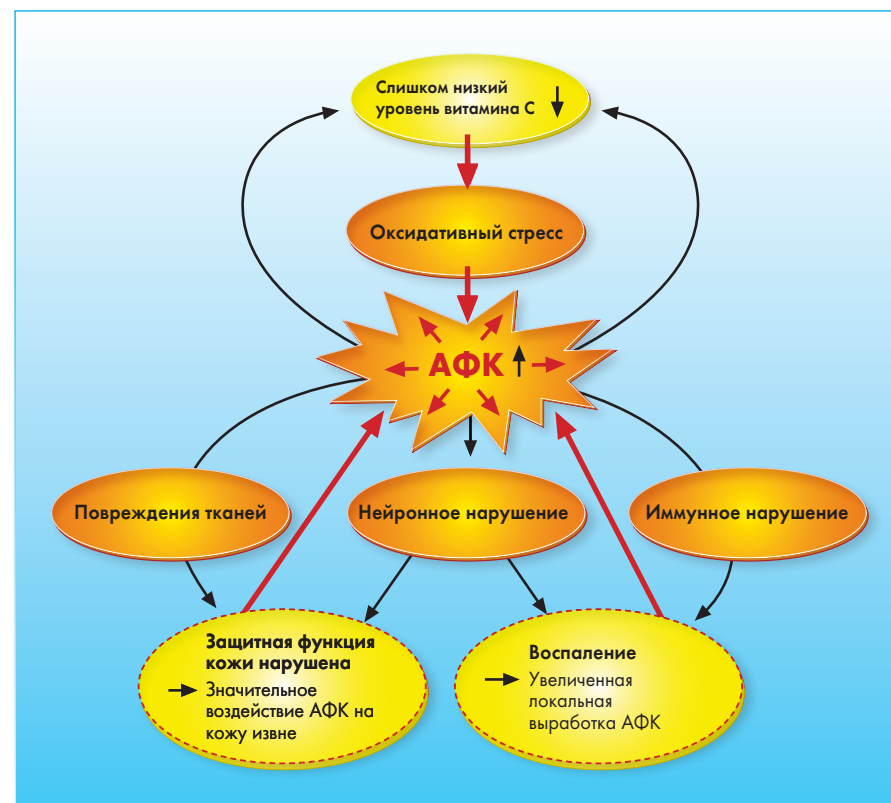


Рис. 13: При нейродермите оксидативный стресс вызывает замкнутый круг. Вследствие повреждения тканей и нарушений нервной и иммунной системы при нейродермите оксидативный стресс и нехватка витамина С приводят к потере кожного барьера, а также к кожным инфекциям, которые в свою очередь провоцируют замкнутый круг дальнейшего увеличения оксидативного стресса.

Микроэлементы	Рекомендованная дневная доза
Витамин С	Оральный прием: 1 – 5 г/д (плюс кверцетин) Обострение: 7,5 – 15г. внутривенно 1–2 раза в неделю.
Витамин Е	200 – 800 I. E. (международная единица)
Витамин А	5000 – 25000 I. E. (международная единица)
β-каротин	15 – 60 мг
Цинк	15 – 45 мг (например, цинк цинк-гистидин)
Селен	100 – 200 µg
Кальций	500 – 1000 мг
Гамма-линолевая кислота	Дети (1 – 12 лет): 150 – 300 мг Взрослые: 400 – 1000 мг
Жирные кислоты Омега-3	2,5 – 6 г (также местное применение в форме кремов и мазей)

Таб. 3: *Терапевтические рекомендации при нейродермите.*

Источник: Грёбер, У. Ортомолекулярная медицина, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Штутгарт, стр. 264 (2002)

## АЛЛЕРГИИ



- ❗ Оксидативный стресс уничтожает иммунный барьер кожи и слизистой оболочки
- ❗ Витамин С необходим для барьерной функции
- ❗ АФК отвечают за возникновение и увеличение числа аллергических заболеваний
- ❗ Недостаток витамина С доказан
- ❗ Витамин С оказывает противовоспалительное действие, понижает уровень гистамина и может сберечь кортикоиды

## 7.4 Кардиоваскулярные заболевания

Причиной большинства сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. Коварство атеросклероза заключается в его длительной бессимптомности – симптомы становятся заметны только тогда, когда сосуды на 2/3 уже закрыты. Причиной атеросклероза является функциональное нарушение внутренней стенки сосуда, так называемая эндотелиальная дисфункция. Это многофакторный процесс, однако, самым основным пунктом является недостаток медиатора окиси азота (NO).

Пациенты с хроническими воспалениями более подвержены возникновению кардиоваскулярных заболеваний. За счет воспалений возникает оксидативный стресс, причинный фактор атеросклероза. Оксидативный стресс повреждает сосуды и постоянно расходует аутогенные антиоксиданты, что приводит, например, к хроническому недостатку витамина С. Однако витамин С необходим для здоровых сосудов (рис.14):

- Витамин С защищает от оксидативного стресса
- Витамин С повышает биологическую усвояемость окиси азота NO
- Витамин С важен для липидного обмена

В ходе экспериментальных исследований было доказано, что постоянная субклиническая нехватка витамина С действует проатерогенно: Недостаток витамина С негативно влияет на липидный обмен и функцию эндотелия.

Витамин С необходим для расщепления холестерина в желчные кислоты и для синтеза картина. Без картина длинноцепочные жирные кислоты не поступают в митохондрии. Таким образом, недостаточные уровни витамина С повышают холестерин и атерогенный липопротеин. Витамин С необходим для эндотелиальной функции, т.к. он повышает биологическую усвояемость медиатора окиси азота. Он поддерживает образование окиси азота и защищает готовую окись азота от окислирования (Frikke-Schmidt и Lykkesfeldt 2009).



Рис. 14: Нехватка витамина С действует проатерогенно.

Молекулы окиси азота оказывают расслабляющее действие на стенки сосудов и защищают их от атеросклероза и тромбоза. Сосудорасширяющее действие окиси азота знакомо в качестве „Нитроспреев“, которые применяются, например, при острой коронарной недостаточности. Окись азота расслабляет гладкую мускулатуру – организм может облегченно вздохнуть.

Улучшается кровообращение и давление падает. Кроме того окись азота защищает от вредных взаимодействий между иммунными клетками и внутренней стенкой

сосуда. Это сокращает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в просвет сосуда и угнетает агрегацию тромбоцитов. Окись азота защищает от атеросклеротических изменений и повышенной свертываемости крови.

Вследствие оксидативного стресса, т.е. слишком большого количества активных форм кислорода (АФК), серьезно нарушается биологическая усвояемость окиси азота:

1. **Непосредственное разрушение:** АФК окисляют окись азота в пероксинитрит, который очень токсичен для сосудов.
2. **Угнетение ферментативного образования окиси азота:** Оксидативный стресс уничтожает важный кофактор тетрагидриобиптерин (ВН<sub>4</sub>), без которого не может быть образована окись азота. Поэтому он приводит к притоку эндогенного ингибитора ADMA (асимметричного диметиларгинина), непосредственно нарушающего образование окиси азота.

При недостатке окиси азота эндотелий-зависимая вазодилатация, находящаяся под физиологическим контролем, в результате не может передаваться, и наступает гипертония. Насколько важную роль играет контроль артериального давления с точки зрения продолжительности жизни, отображает анализ исследования Framingham:

Пациенты с верхним показателем давления 120 или ниже живут в среднем на пять лет дольше, чем пациенты с верхним показателем 140 и выше (Franco, Peeters и соавторы 2005). Однако, в настоящее время нет фармакологической терапии для непосредственного лечения эндотелиальной дисфункции.

Витамин С, как наиболее эффективный, физиологический, внутрисосудистый антиоксидант защищает внутреннюю стенку сосуда, жиры и липиды крови, а также окись азота от окислирования (Polidori, Mecocci и соавторы 2004) (Sherman, Keaneу и соавторы 2000). Витамин С способствует образованию окиси азота путем стабилизации кофактора ВН<sub>4</sub>, так как он очень чувствителен к окислированию. Если ВН<sub>4</sub> окислируется, он больше не может присоединиться к синтезу окиси азота. Без ВН<sub>4</sub> вместо окиси азота образуются активные формы кислорода (АФК) и таким образом обостряется прооксидативная ситуация.

Парентеральное введение витамина С, в отличие от других биологических антиоксидантов, у многих пациентов/групп пациентов восстановило нарушение вазодилатации. Прежде всего, ученые видят терапевтический потенциал в пожилом возрасте. Возрастную потерю эластичности крупных артерий и нарушение кровоснабжения конечностей у мужчин и женщин можно сократить благодаря парентеральному приему витамина С. Женщины с дефицитом эстрогенов в постклимактический период по сравнению с женщинами, у которых менопауза еще не наступила, страдают от повышенного уровня маркеров оксидативного стресса, ухудшенного кровообращения в ногах и сниженной на ок. 40 % проводимости сосудов. У этих женщин парентеральный прием витамина С значительно улучшает кровообращение.

Мужчины также с возрастом сильно подвержены оксидативному стрессу. У в принципе здоровых пожилых мужчин по сравнению с молодыми кровоток и проводимость артерий ног снижается так же сильно, как и у женщин. Внутривенное применение витамина С может не только значительно улучшить кровообращение, но практически полностью восстановить его (Moreau, Gavin и соавторы 2006; Jablonski, Seals и соавторы 2007; Moreau, DePaulis и соавторы 2007).

Кстати, ожирение и нарушения кровообращения тесно взаимодействуют с оксидативным стрессом. Так как ожирение вследствие оксидативного стресса приводит к нарушениям кровообращения, которые в свою очередь нарушают физиологический липидный и углеводный обмен и способствуют гиперлипидемии и инсулинемии (Moreau, DePaulis и соавторы 2007). Экспериментальные исследования показывают, что парентеральное применение витамина С пациентами с ишемическими сердечными заболеваниями улучшает кровообращение и силу сердечной мышцы (McNulty, Robertson и соавторы 2007; Shinke, Shite и соавторы 2007).

Решающим для восстановления вазодилататорного эффекта является высокий уровень витамина С в плазме и, таким образом, парентеральное применение (Jackson, Xu и соавторы 1998; Sherman, Keaneу и соавторы 2000). В зависимости от концентрации витамин С парацеллюлярно транспортируется из крови к эндотелию (May, Qu и соавторы 2009). Как правило, для восстановления нарушенной функции эндотелия

орального приема витамина С недостаточно (Chen, Karne и соавторы 2006). Терапевтический потенциал витамина С составляют защита жирового обмена и функции эндотелия (Frikke-Schmidt и Lykkesfeldt 2009). Трехлетнее исследование подтверждает значение витамина С для здоровья наших сосудов:

Питание богатое витамином С снижает прогрессирование атеросклероза. Чем ниже уровень витамина С, тем выше толщина комплекса интимамедиа, тем хуже периферическое кровообращение и тем длиннее QT-интервал (Ellingsen, Seljeflot и соавторы 2009).

### КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ❗ Оксидативный стресс ведет к дисфункции эндотелия, нарушениям кровообращения, гипертонии и ослаблению сердечной мышцы
- ❗ Парентеральный прием витамина С восстанавливает дисфункцию эндотелия улучшает кровообращение и силу сердечной мышцы
- ❗ Витамин С улучшает биологическую усвояемость окиси и азота
- ❗ Витамин С поддерживает обмен веществ



### 7.5 Хронические инфекционные заболевания

Врожденная иммунная система в виде нейтрофилов, макрофагов и лаброцитов непосредственно отвечает за борьбу с возбудителями инфекций и является окончательной линией защиты организма. Нейтрофилы и макрофаги производят АФК, непосредственно поражающие возбудителей инфекций. Поэтому иммунным клеткам необходимы высокие концентрации витамина С, для собственной защиты от повреждений, передаваемых АФК (рис. 15).

Витамин С улучшает специфические иммунные функции, такие как фагоцитоз, хемотаксис, пролиферацию Т-лимфоцитов, активность естественных киллеров (NK)-клетки, синтез интерферона, иммуноглобулина и системы комплимента (Panush и Delafuente 1985). Он необходим для оптимальной работы иммунной системы. Во время проведения исследований на животных и на людях профилактический прием витамина С защищал от инфекций (Sahoo и Mukherjee 2003), а субклиническая нехватка витамина С повышала подверженность инфекциям. При острых инфекциях за счет увеличенного выпуска АФК происходит повышенный расход аскорбата.

**„Парентеральное применение витамина С способствует активности естественных клеток-киллеров и повышает пролиферацию лимфоцитов. В большинстве случаев продолжительность и тяжесть инфекций снижается.“**

Проф. Д-р Г. Уленбрук, директор института иммунологии, Кёльн

При хронических или часто повторяющихся инфекциях истощается антиоксидативная способность. Наступает оксидативный стресс, проявляющийся в нехватке аскорбата и коррелирует с тяжестью заболевания (Madebo, Lindtjorn и соавторы 2003).

В результате нарушения иммунного ответа и повышенная подверженность инфекциям приводят к замкнутому кругу. Кроме того, вследствие повреждения тканей оксидативный стресс приводит к осложнениям, в особенности касающимся функции печени, нервов и сосудов.

Опоясывающий герпес (Постгерпетическая невралгия)	Chen и соавторы 2009
Герпес-инфицированная роговица и слезная жидкость	Terekhina, Petrovich и соавторы 1998
Хронический гепатит	Jain, Pemberton и соавторы 2002
Гепатит С	Waris, Turkson и соавторы 2005*; Lonardo, Loria и соавторы 2005*; Onoda, Takahashi и соавторы 2004*; Koike и Moriya 2005*
Риносинусит	Unal, Tamer и соавторы 2004
Послеоперационная инфекция	Long, Maull и соавторы 2003
Пневмония	Awotedu, Sofowora и соавторы 1984; Bakaev и Duntau 2004
Хламидии пневмонии	Schmidt, Muller и соавторы 2005*
Туберкулез легких	Vijayamalini и Manoharan 2004; Madebo, Lindtjorn и соавторы 2003; Awotedu, Sofowora и соавторы 1984; Bakaev и Duntau 2004
Периодонтит	Pussinen, Laatikainen и соавторы 2003
Трипаносомные инфекции	Sharma и Saxena 2001

\* в этих исследованиях не содержится определение аскорбата

Таб. 5: Оксидативный стресс и нехватка витамина С в крови могут стать причиной возникновения множества инфекций.

Эффективная антибактериальная терапия также не приводит к восстановлению физиологического уровня аскорбата (Kowalski, Janiszewska-Drobinska и соавторы 2004). Поэтому при наличии инфекций всегда необходим целенаправленный прием витамина С. Чем раньше начать прием, тем быстрее восстановятся оптимальные иммунные условия. Необходимое количество витамина С зависит от размера и хронического состояния инфекции.

### 7.5.1 Бактериальные инфекции

Бактериальные инфекции вызывают оксидативный стресс и воспалительную реакцию, сопровождающуюся резким снижением показателей аскорбата в крови, которая особенно очевидна при сепсисе.

Экспериментальные исследования показывают, что антибактериальная иммунная функция при субклиническом уровне витамина С уменьшена (Goldschmidt 1991) и что аскорбат имеет значение при штаммах, устойчивых к антибиотикам, т.к. он приводит к потере активности лактамазы, отвечающей за устойчивость к антибиотикам (Amabile-Cuevas, Pina-Zentella и соавторы 1991; Shoeb, Al-Shora и соавторы 1995).

#### 7.5.1.1 Хронический синусит

В большинстве случаев синусит вызывают бактерии, рост которых благоприятен вследствие закупорки придаточных пазух носа. Причинами закупорки, как правило, являются отеки слизистой оболочки, вызванные простудой или аллергиями.

Острые, а также хронические синуситы возникают так часто, что их уже называют распространенным заболеванием. Каждый седьмой немец раз в год страдает этим заболеванием. В патогенезе хронического синусита оксидативный стресс также принимает большое участие, т.к. уменьшение концентраций антиоксидантов в слизистой оболочке носа снижает иммунный статус (Westerveld, Dekker и соавторы 1997). В особенности это было доказано при хронических риносинуситах у детей. В данном случае значительно сниженные концентрации антиоксидантов в сыворотке крови (в особенности витамина С) были решающим фактором протекания болезни и ее лечения (Unal, Tameg и соавторы 2004).

Включение антиоксидантов в лечение острого синусита способно уменьшить оксидативный стресс и таким образом сократить продолжительность лечения (Nikolaev, Logunov и соавторы 1994).

### 7.5.1.2 Хронический бронхит

Хронические бронхиты характеризуются сильной обструкцией дыхательных путей с образованием вязкого, очень тяжело откачиваемого секрета, а также, возникающей вследствие этого, одышкой. Непосредственно эти основные симптомы в значительной степени провоцируются оксидативным стрессом, так как гипертрофия и гиперплазия железистых клеток в бронхах, отвечающих за повышенную секрецию слизи и сужение дыхательных путей, являются следствием оксидативного стресса (Casalino-Matsuda, Monzon и соавторы 2004). Кроме того, оксидативный стресс приводит к гиперсекреции муцина, который делает слизь дыхательных путей более вязкой (вязкоэластичной) и вызывает характерную непроходимость (Fischer и Voynow 2000; Fischer и Voynow 2002). Хронические инфекции дыхательных путей приводят к хроническому оксидативному стрессу и ослабляют сопротивляемость инфекциям. Вита-

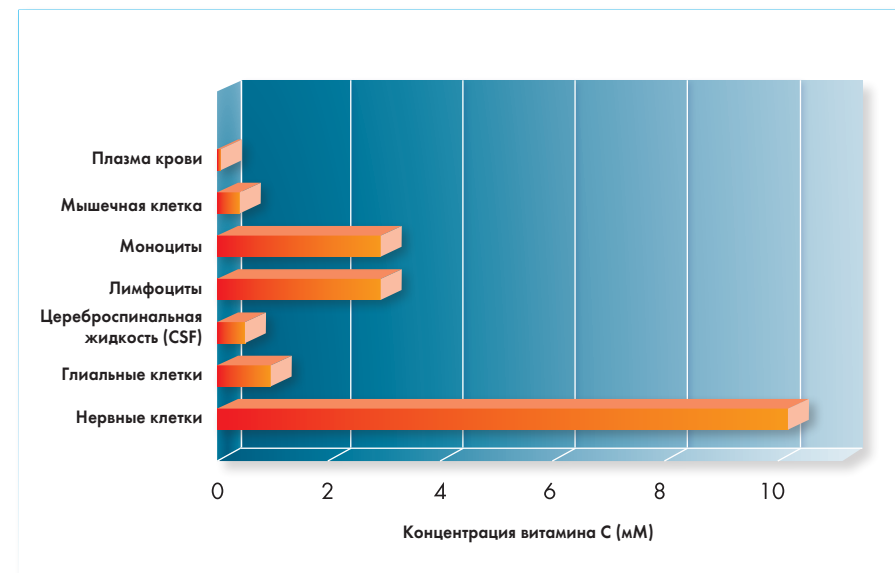


Рис. 15: Тканеспецифическая концентрация витамина С. В нервных и иммунных клетках содержатся самые высокие концентрации витамина.

мин С не только эффективно справляется с оксидативным стрессом, но также проявляет бактериостатические эффекты (стр. 7.5.1).

### 7.5.1.3 Боррелиоз

На антигенный профиль и экспрессию генов *Borrelia burgdorferi* значительно влияет редокспотенциал (Seshu, Boylan и соавторы 2004). Таким образом, у пациентов с мигрирующей эритемой (после передаваемой клещами инфекции *Borrelia burgdorferi*), несмотря на лечение антибиотиками, имеются явные признаки оксидативного стресса, который, вероятно, является причиной появления симптомов боррелиоза в дальнейшем.

### 7.5.1.4 Инфекция мочевыводящих путей

Профилактический оральный прием витамина С снижает риск инфекций мочевыводящих путей (Ochoa-Brust, Fernandez и соавторы 2007). Витамин С выводится организмом через почки, так что при оральном приеме в первичном фильтрате и окончательной моче образуются высокие концентрации витамина С. Описания случая и контрольные исследования при инфекциях мочевыводящих путей документально подтверждают терапевтический положительный эффект парентерального приема витамина С (уменьшение количества микроорганизмов в моче, ослабление дизурии и недержания). При имплантации свободной синтетической петли (система TBT) витамин С снижает инфекции мочевыводящих путей в постоперативный период (Schmidt 2007).

### 7.5.2 Вирусные инфекции

Хронические вирусные инфекции приводят к оксидативному стрессу, который часто упускают из вида. Это снижает не только сопротивляемость инфекциям, но вероятно также вызывает повышенный риск коморбидных состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и дислипидемия, связанных с хроническими вирусными инфекциями. Дислипидемия - это нарушение обмена веществ в связи с нарушением функции печени. Она приводит к атеросклерозу и, таким образом, может повысить риск

кардиоваскулярных заболеваний. Вследствие ее кровоснабжения и ее роли в выведении ксенобиотиков, печень поражается не только специфическими для печени вирусами, но в результате также может быть затронута не печеночной вирусной инфекцией. Таким образом, окислительный стресс в печени является общей чертой хронических вирусных инфекций. Лечение высокодозированными антиоксидантами рекомендуется как важное терапевтическое дополнение при лечении хронических вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний (Stehbens 2004).

### 7.5.2.1 ВИЧ

Оксидативный стресс считается важным патофизиологическим фактором при ВИЧ инфекциях. В частности симптоматические пациенты страдают от оксидативного стресса и недостатка антиоксидантов - по сравнению с контрольной группой уровни витамина С вдвое меньше и однозначно находятся в дефицитарном диапазоне. Оксидативный стресс вызывается вирусом, постоянной воспалительной реакцией и антивирусным лечением. Он способствует распространению вируса, усиливает иммунодефицит и вызывает нейродегенеративные, когнитивные и васкулярные нарушения (Valcour и Shiramizu 2004; Lanzillotti и Tang 2005; Valcour, Shikuma и соавторы 2005; Suresh, Annam и соавторы 2009).

### 7.5.2.2 Опоясывающий герпес

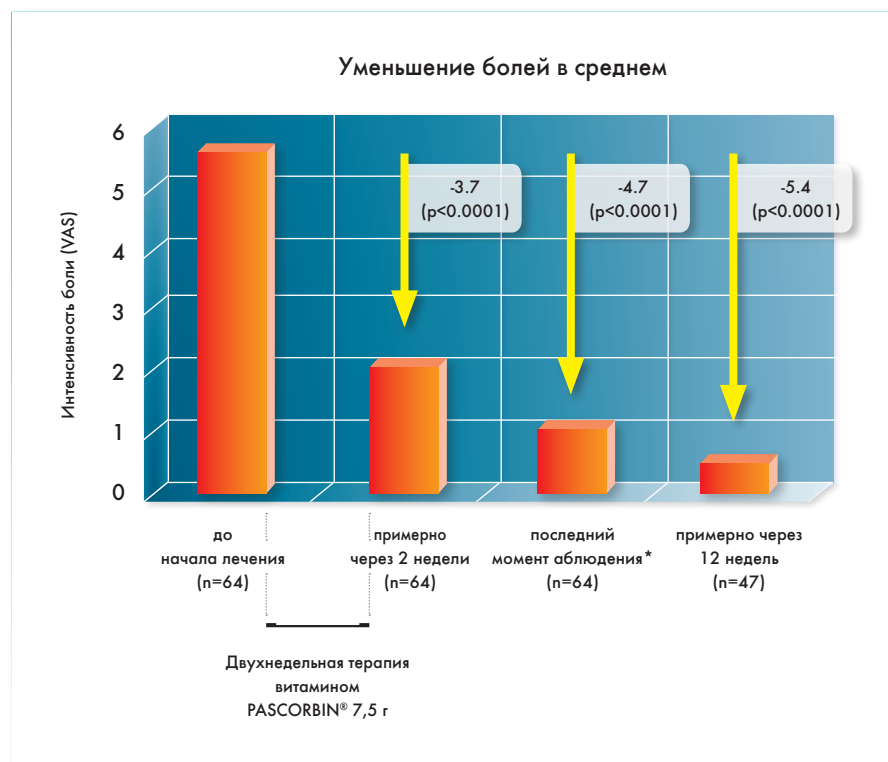
Создается впечатление, что дефицитарные уровни витамина С в крови играют важную патофизиологическую роль при герпетических инфекциях и в развитии постгерпетической невралгии (PZN). К примеру, у пациентов с постгерпетической невралгией наблюдается значительно сниженный уровень витамина С в крови (Chen, Chang и соавторы 2009). В литературе описано несколько случаев и исследований, в которых задокументировано значительное улучшение в лечении заболеваний с кожной и болевой симптоматикой благодаря внутривенным вливаниям витамина С (Goldbaum 1982; Gröber 2002; Chen, Chu и соавторы 2006; Schencking, Sandholzer и соавторы 2010; Schencking и Kraft 2011). Это связано с важным значением витамина С в иммунной и нервной функциях, а также с противовоспалительным

тельными эффектами, способствующими предотвращению и уменьшению повреждений нервов при герпетических инфекциях. В плацебо-контролируемых исследованиях наблюдалось, что инъекции витамина С пациентам с постгерпетической невралгией уже через несколько дней значительно снижали спонтанно возникающие боли, но не влияли на боли, вызванные прикосновением (Chen, Chang и соавторы 2009).

В многоцентровом наблюдательном исследовании пациентов с симптоматическим опоясывающим герпесом, задокументировано протекание приблизительно 2-х недельной клинической фазы, во время которой в дополнение к стандартному лечению делали вливания PASCORBIN® 7,5 г/50 мл, и проводили наблюдение в течение примерно 12-ти последующих недель (Schencking, Vollbracht и соавторы 2012). Таким образом, примерно через 2 и 14 недель после начала лечения была проведена оценка болевой и кожной симптоматики, часто возникающих сопутствующих жалоб, таких как слабость, а также статистическое сравнение с начальными показателями. PASCORBIN® 7,5 г вводился в среднем 2-3 раза в неделю. Интересно, что более трети пациентов не получали другой медикаментозной терапии от опоясывающего герпеса. У 92,2% пациентов (n=59) уменьшились боли. Снижение интенсивности боли определялось по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS).

Средняя интенсивность боли первоначально снизилась на 5,8 баллов через 2 недели на 2,2 балла и в течение последующих 12 недель на 0,6 баллов. Что представляет собой значительное снижение боли в среднем на 3,7 баллов в первые 2 недели и на 5,4 баллов во время последующего лечения ( $p < 0,0001$ ) (рис.16). В сравнении с актуальным исследованием (Drolet, Brisson и соавторы 2010), при котором для лечения болей применялась общепринятая терапия противовирусными препаратами и анальгетиками по такой же методике, это значительно более быстрый и эффективный метод для снижения болей.

Кроме того, по истечении времени наблюдения только 6,4 % пациентов страдали от постгерпетической невралгии, определяемой как болевые ощущения, продолжающиеся более 90 дней после начала дерматомы. Это означает, что в сравнении



\* Последний момент наблюдения: В отличие от клинического исследования, во время наблюдательного исследования пациенту не указывается, когда он снова должен прийти к врачу.

По этой причине через 12 недель есть данные не по всем пациентам. Например, возьмем пациентов, которые удовлетворены своим состоянием здоровья, как правило, они не пойдут к врачу через 12 недель.

По этой причине в наблюдательных исследованиях дополнительно применяют данные последнего наблюдения, т.е. используются данные, полученные при последнем осмотре или на момент последнего наблюдения.

**Рис. 16:** Результаты наблюдательного исследования PASCORBIN® 7,5 г при опоясывающем герпесе: По десятибалльной визуальной аналоговой шкале (VAS) определяется протекание средней интенсивности боли (красный столбик), а также среднее снижение боли (желтый столбик) по сравнению с исходными значениями.

с последними сопоставимыми исследованиями, показывающими, что постгерпетическая невралгия наступает в 24% случаев (Drolet, Brisson и соавторы 2010), налицо значительное снижение риска постгерпетической невралгии.

Также число дерматом и высыпаний, как и появление геморрагических везикул в промежутке между началом лечения и двумя последующими посещениями, значительно уменьшились в течение 2-х и последующих 12-ти недель ( $p \leq 0,0003$ ). Другие общие симптомы, такие как общая усталость и нарушение концентрации внимания в процессе лечения значительно уменьшились.

Данные исследований показывают, что адъювантное применение витамина PASCORBIN® 7,5 г положительно влияет на уменьшение болей при опоясывающем герпесе, дерматологические жалобы, развитие постгерпетической невралгии и на часто сопутствующие симптомы, такие как общая усталость и нарушение концентрации внимания (Schencking, Vollbracht и соавторы 2012).

Самые высокие концентрации витамина С содержатся в нервных клетках и поэтому неудивительно, что у пациентов с вирусными инфекциями, как, например, опоясывающий герпес, как правило, наблюдается дефицит витамина С.

**„Возможно, это обосновано повышенной утилизацией витамина С для детоксикации активных форм кислорода во время инфекции“**

Проф. д-р Карин Крафт, интермедицинский доклад, май 2012

Индикация	Дозировка витамина С
Ревматические заболевания	7,5 - 15 г (внутривенно) 1-2 раза в неделю, обострение
Ринит	7,5 - 15 г (внутривенно) 1-2 раза в неделю, обострение
Нейродермит	7,5 - 15 г (внутривенно) 1-2 раза в неделю
ВИЧ-инфекция / СПИД	7,5 - 15 г (внутривенно) например, 1-4 раза в месяц
Герпетические инфекции	7,5 - 30 г (внутривенно) обострение
Онкологические заболевания	7,5 - 15 г (внутривенно) например, 1-3 раза в неделю

Таб. 5: Высокодозированная внутривенная терапия при выбранных показаниях согласно Грёберу 2002.

### 7.5.2.3 Гепатит С

При гепатите С метаболическое нарушение считается одним из основных патофизиологических индикаторных признаков. Вирус атакует не только печень, но также непосредственно активирует оксидативные процессы для обеспечения процесса инфицирования (Koike и Moriya 2005). Сам вирус кодирует простой белок, который запускает образование АФК, что провоцирует нарушения фермента и митохондрий (Okuda, Li и соавторы 2002). Что в свою очередь приводит к дисфункции антивирусных иммунных реакций и, таким образом, препятствует искоренению вируса (Thoen, Romero и соавторы 2004). При гепатите С метаболические нарушения и оксидативный стресс приводят к гепатостеатозу (жировой гепатоз) и ограниченной инсулиновой чувствительности. Компенсаторное повышение уровня инсулина могло бы быть причинным фактором в последующем образовании фиброза печени.

В результате лечение инфекций гепатита С, особенно у пациентов с резистентностью к противовирусной терапии, приобщает метаболические нарушения, индуцированные оксидативным стрессом. При гепатите С тяжелый оксидативный стресс рассматривается как один из факторов, обуславливающих высокую заболеваемость гепатоканцерогенезом (Stehbens 2004; Koike и Moriya 2005). Вследствие борьбы с

оксидативным стрессом антиоксиданты могут уменьшить прогрессирование и патологические осложнения инфекций печени (Salem, El-Refaei и соавторы 2003).

Экспериментальные исследования, проводимые с парентеральным применением высокодозированного витамина С, прежде всего, показывают защиту, подлежащих детоксикации ферментных комплексов (Tantcheva, Stoeva и соавторы 2003) и микроваскулярной функции (Kim и Lee 2004). Терапевтическая польза от парентерального применения витамина в комбинации с другими антиоксидантами во время исследования фазы I гепатита С была подтверждена. Во время этого исследования было назначено внутривенное вливание витамина С 2 раза в неделю в течение 10 недель, дозировка 10 г.

Терапия привела к значительному улучшению гистологических параметров, нормализации ферментной функции и уменьшению вирусной нагрузки (Melhem, Stern и соавторы 2005).

### ИНФЕКЦИИ

- ❗ Для борьбы с возбудителями иммунные клетки производят АФК
- ❗ Высокие концентрации витамина С в иммунных клетках необходимы для иммунной функции и для защиты от АФК
- ❗ При инфекциях потребность в витамине С значительно повышается
- ❗ Оксидативный стресс содействует хроническим воспалениям
- ❗ Оксидативный стресс несет ответственность за симптоматику и осложнения
- ❗ Оксидативный стресс и недостаток витамина С приводят к замкнутому кругу состоящему из подверженности инфекциям и рецидивирующих инфекций
- ❗ Терапевтическая польза от высокодозированного витамина С при вирусных инфекциях - доказана



### 7.6 Заживление ран

Витамин С задействован во всех стадиях заживления ран: адекватное протекание воспаления, образование новой ткани и васкуляризация. Операция и заживление раны вызывают высокий метаболический расход витамина С, который без адекватной замены приводит к дефициту с тяжелыми последствиями: инфекции, нарушение заживления и отек (Rumelin, Jaehde и соавторы 2005). Витамин С является необходимым кофактором в гидроксировании ферментов коллагена - гидроксилазы лизина и пролина, и таким образом непосредственно принимает участие в синтезе коллагена.

Но для процесса заживления ран также необходимо взаимодействие нейросенсорных и иммунологических реакций (Kawamoto и Matsuda 2004). Для этой задачи иммунной и нервной системы необходимы достаточно высокие концентрации витамина С.

Следовательно, необходимое количество витамина С в процессе заживления значительно увеличивается в зависимости от размера раны (Peterkofsky 1991). После парентерального применения витамин С аккумулируется в области раны (Yu, Kurata и соавторы 1991).

Экспериментальные исследования подтверждают, что парентеральное применение витамина С ускоряет заживления ран и переломов (прочность на растяжение и содержание гидроксипролина, повышенный индекс костной мозоли и механическая прочность) (Yilmaz, Erdemli и соавторы 2001; Sarisözen, Durak и соавторы 2002; Alcantara-Martos, Delgado-Martinez и соавторы 2007; Cevikel, Tuncyurek и соавторы 2008).

Даже при облучении заживление ран может быть улучшено благодаря парентеральному приему витамина С (Jagetia, Rajanikant и соавторы 2007).

## НЕДОСТАТОК ВИТАМИНА С И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

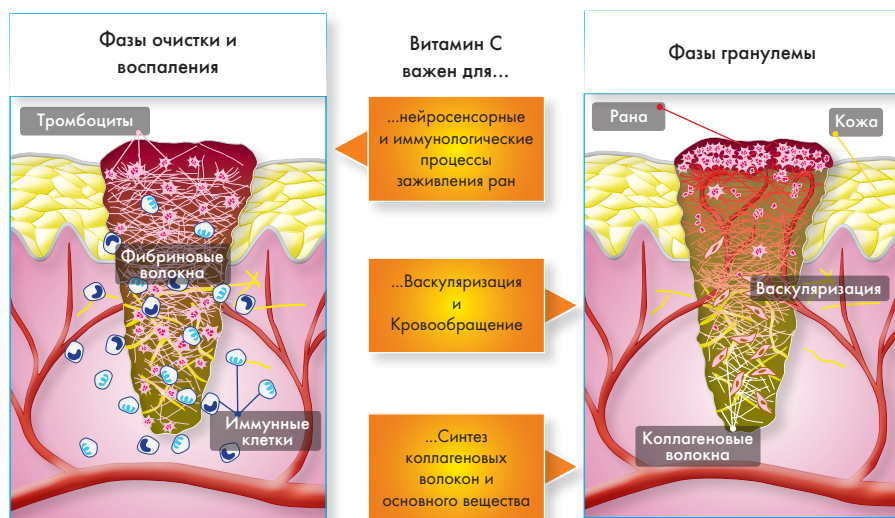


Рис. 17: Фазы заживления раны и потребность в витамине С.

### 7.7 Операции, травмы и гемодиализ

Регулярное замещение витамина С парентеральным питанием – в основном 100 - 300 мг – зачастую не может предотвратить нехватку (таб. 6). Особенно при операциях, травмах, ожогах и тяжелых инфекциях или воспалениях суточная потребность в витамине С возрастает до дозировки ок. 1-3 г внутривенно. Это количество необходимо для восстановления нормального уровня в крови, т.к. при оксидативном стрессе и в процессе заживления ран расходуется большое количество витамина С (Nathens, Neff и соавторы 2002; Long, Maull и соавторы 2003; Berger 2009; Rumelin 2009).

Витамин С участвует во многих важнейших обменных процессах, например, в синтезе коллагена и иммунной функции. Недостаток витамина С приводит к нарушениям заживления ран, хрупкости сосудов и недостаточному иммунному ответу (Campos, Groth и соавторы 2008). Своевременные инъекции витамина С могут сократить

## НЕДОСТАТОК ВИТАМИНА С И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Группа	Витамин С (мг/дл)
Пациенты интенсивной терапии	0,19
Здоровые пациенты	1,10
Пациенты с гастритом или сахарным диабетом	0,80

Таб. 6: Сравнение уровня витамина С у пациентов отделения интенсивной терапии, других групп пациентов и здоровых людей контрольной группы (nach Schorah и соавторы 1996).

риск систематических воспалений, повреждений органов и бактериальных инфекций (Armour, Tuml и соавторы 2001; Nathens, Neff и соавторы 2002).

Научные исследования и соглашения видят большой терапевтический потенциал парентерального применения витамина С в лечении больных в критическом состоянии. Так как микроциркуляция особенно чувствительна при оксидативном стрессе, нарушения кровообращения играют большую патофизиологическую роль при сепсисе и полигранной недостаточности (Lehr, Germann и соавторы 2006; Biesalski и McGregor 2007).

Пациенты с гемодиализом страдают от недостатка водорастворимых витаминов, таких как витамин С (Handelman 2007) и оксидативного стресса, отвечающего за часто встречающиеся заболевания сосудов. Зачастую к этому добавляется резистентность к эритропоэтину. Основной причиной этого является функциональный недостаток железа, т.е. недостаток, возникающий несмотря на нормальные показатели железа или даже при его избытке. В этом случае эритропоэтиновый ответ эффективно улучшается благодаря инъекциям витамина С (3-раза в неделю 300-500 мг). В настоящее время применение витамина С рекомендуется в качестве адъювантной терапии, так как мета-анализ констатирует более высокую эффективность по сравнению с проводимой до сих пор стандартной терапией. Витамин С повышает концентрацию гемоглобина, улучшает насыщение трансферрина и снижает потребность в эритропоэтине (Deved, Poyah и соавторы 2009). Он способствует

мобилизации железа из инертных накопителей в организме и внедрению в протогемин. Некоторые авторы рекомендуют, в качестве мер предосторожности (по причине возможного повышения уровня оксалата), начинать парентеральное применение витамина С с дозировки 100 мг три раза в неделю.

Если эта доза окажется слишком низкой, то согласно подтвержденным исследованиям, рекомендуется повысить дозировку до 300-500 мг витамина С. Примечательно, что оральный прием витамина С не приводит к улучшению эритропоэтинового ответа (Tang 2007). Кроме того, после диализа вливания 500 мг витамина С улучшают антиоксидативный потенциал и уменьшают оксидативный стресс, а также патологически повышенный уровень ферритина, железа и триглицеридов (Ferretti, Vacchetti и соавторы 2008).

### 7.8 Психические и нейродегенеративные нарушения

Наш мозг реагирует особенно чувствительно на оксидативный стресс, т.к. он содержит большое количество ненасыщенных жирных кислот, катехоламинов и моноаминов, которые легко разрушаются активными формами кислорода (АФК). Для защиты мозг получает витамин С, концентрация которого в нем намного превосходит концентрацию во всем организме (Рис. 15). Поскольку и при физиологических условиях в оксидативном энергетическом обмене веществ образуются активные формы кислорода (АФК), и мозг потребляет больше всего кислорода (20 %).

Оксидативный стресс и недостаток витамина С нарушают функцию мозга. Витамин С необходим для биосинтеза нейротрансмиттеров и нейропептида. Так объясняется связь между оксидативным стрессом и симптомами страха и депрессии (Grossi, Perski и соавторы 2003; Ozcan, Gules и соавторы 2004).

#### 7.8.1 Депрессии и сниженная толерантность к стрессу

Результаты лечения классическими антидепрессантами разочаровывают. Менее чем у половины пациентов, подвергавшихся лечению селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI), наблюдается удовлетворительное действие (Hoffer, Levine и соавторы 2008). Одно из важных объяснений таких неудовлетворительных результатов лечения попало в центр внимания науки: это слишком небрежное отношение к причинам депрессии и нейрохимии при традиционном лечении.

Часто мы имеем дело с (постоянным) стрессом, поглощающим энергию и служащим причиной заболеваний. Стресс быстро поглощает и без того чаще всего находящиеся на пределе витаминные ресурсы и приводит к истощению, которое может перейти в синдром выгорания (Burnout) или депрессии.

Особенно витамин В и витамин С являются незаменимыми для энергетического и восстановительного потенциала сердца и нервов. При недостатке витамина В, которым страдает больше половины депрессивных пациентов, просто перестают действовать жизненно важные нейрохимические пути обмена веществ: самым важным следствием являются недостаток нейротрансмиттеров, недостаточное образование миелиновой оболочки, дефицит энергии и оксидативный стресс.

Если параллельно с традиционной терапией назначаются витамины В, то они существенно улучшают показатели эффективности терапии (Gröber 2002; Hoffer, Levine и соавторы 2008; Farah 2009; Karakula, Opolska и соавторы 2009; Sarris, Schoendorfer и соавторы 2009). В ходе экспериментов наблюдалось усиление эффекта традиционных антидепрессантов (SSRI, трициклические антидепрессанты) за счет применения витамина С.

Так же и преодоление стресса облегчается благодаря достаточной концентрации витамина С. Витамин С в количестве 1 грамма улучшает толерантность к стрессу во время экзаменов и оказывает положительное воздействие на кровяное давление и уровень кортизола (Brody, Preut и соавторы 2002). Это объясняется в частности его нейропротективной функцией и его значением для синтеза глюкокортикоида и эндотелиальной функции.

Наряду с недостатком энергии и нейротрансмиттеров при депрессиях наблюдаются нейродегенеративные процессы. Они вызываются в большинстве случаев оксидативным стрессом, повреждающим структуру нервов и играющим важную роль в прогрессировании болезни. Доказано, что пациенты с депрессиями страдают оксидативным стрессом и недостатком витамина С в крови (Khanzode, Dakhale и соавторы 2003; Beaune, Martin и соавторы 2007; Chang, Chen и соавторы 2007). Оксидативный стресс коррелирует с тяжестью депрессивных симптомов, т.к. активные формы кислорода (АФК) разрушают мембраны и нейротрансмиттеры (Khanzode, Dakhale и

соавторы 2003; Sarandol, Sarandol и соавторы 2007). Поэтому для терапии очень важно быстрое восстановление антиоксидативной способности.

Хронические субклинические воспаления, при которых доказано, что они сопровождаются оксидативным стрессом, повышают риск депрессии и способствуют ее прогрессированию. Это отчасти объясняет, почему люди с хроническими воспалениями как, например, больные ревматизмом или раком часто в дополнение к физическим страданиям страдают еще и депрессиями (Caruon, Su и соавторы 2008).

### 7.8.2 Синдром выгорания (Burnout) и синдром хронической усталости

Оксидативный стресс является важным патофизиологическим фактором при синдроме выгорания (Burnout) и хронической усталости Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS). В то время как при синдроме выгорания на первом плане, прежде всего, находятся психовегетативные жалобы как, например, усталость, истощение, уменьшенная работоспособность и сниженная толерантность к стрессу, при синдроме хронической усталости проявляются больше физические симптомы, такие как боли и дисфункция мышц. Хотя точные патофизиологические процессы еще не выяснены, ученые, врачи и пациенты единодушно считают, что психический стресс имеет существенное значение. Психический стресс сопровождается прооксидативными и проинфламаторными процессами (Naruarachchi, Chalmers и соавторы 2003). Предполагается, что разрешающим фактором синдрома выгорания является стресс на протяжении долгого времени, часто на рабочем месте. Он включает целый ряд нарушений, в т.ч. депрессию и усталость. В этой связи интересно двойное слепое исследование с участием 141 здорового офисного сотрудника, в ходе которого изучалось влияние внутривенного вливания 10 г витамина С на усталость. Показатель усталости через два часа после внутривенного вливания витамина С значительно уменьшился по сравнению с плацебо группой, и этот эффект продержался до следующего дня. Кроме того, в результате внутривенного вливания витамина С снизился и маркер оксидативного стресса. Особую пользу внутривенное вливание витамина С принесло обследуемым с низкими исходными показателями витамина С в крови (Suh, Bae и соавторы 2012). Усталость представляет собой и у онкологических больных серьезную проблему, которую

можно уменьшить путем внутривенного вливания витамина С (Vollbracht, Schneider и соавторы 2011).

Острый психологический стресс вызывает оксидативный стресс, а у пациентов с синдромом выгорания были доказаны повышенные маркеры оксидативного стресса (Grossi, Perski и соавторы 2003). Дальнейшим признаком системного оксидативного стресса у пациентов с синдромом выгорания является, кроме того, доказанный повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин с синдромом выгорания риск инсультов (Toker, Shirom и соавторы 2005).

Симптомы синдрома хронической усталости и выгорания часто пересекаются. В обоих случаях встречается повышение маркеров оксидативного стресса, прямо коррелирующих со степенью тяжести симптомов (Richards, Roberts и соавторы 2000); (Vecchiet, Cipollone и соавторы 2003). Пациенты с синдромом хронической усталости проявляют ограниченную физическую двигательную способность (Jammes, Steinberg и соавторы 2005; Snell, Vanness и соавторы 2005), и мышечная ткань этих пациентов, как было доказано, повреждена в результате оксидативного стресса (Chaudhuri и Behan 2004). Ученые предвещают большой успех от включения антиоксидативных питательных веществ в режим терапии при синдроме хронической усталости, особенно в отношении мышечной симптоматики (Hyperalgesie) (Vecchiet, Cipollone и соавторы 2003).

Экспериментальные исследования на животных уже подтвердили пользу антиоксидантной терапии (Dessein, Joffe et al. 2005). Особенно многообещающими представляются инъекции витамина С, т.к. пациенты с CFS преждевременно расходуют витамин С при физических нагрузках (Jammes, Steinberg и соавторы 2005).

## НЕРВНАЯ СИСТЕМА

- ❗ Нервным клеткам требуется на основании высокого расхода кислорода особенно эффективная защита от оксидативного стресса
- ❗ Нервные клетки располагают самой высокой концентрацией витамина С в организме
- ❗ Психический стресс усиливает оксидативный и воспалительный стресс
- ❗ Оксидативный стресс и недостаток витамина С были доказаны при депрессиях
- ❗ Оксидативный стресс разрушает нервы и нейротрансмиттеры → прогрессирование нейродегенеративных заболеваний
- ❗ Витамин С имеет нейропротективное действие, повышает толерантность к стрессу и необходим для образования нейротрансмиттеров
- ❗ Оксидативный стресс коррелирует при синдроме выгорания и усталости со степенью тяжести симптомов
- ❗ Экспериментально подтверждена терапевтическая польза витамина С



## 7.9 Злокачественные новообразования

Оксидативный стресс и воспаления относятся к патологическим ключевым факторам в онкогенезе и течение онкологических заболеваний. Витамин С, как эффективный физиологический антиоксидант с противовоспалительным действием, применяется для превентивной и паллиативной терапии. Доказано, что опухоль и ее лечение приводят к дефицитарному уровню витамина С в плазме, недостаточному для поддержания жизненно важных метаболических функций и обеспечения защиты от оксидативного стресса. Восстановление адекватного физиологического уровня витамина С, предпочтительно парентеральным высокодозированным методом, уменьшает симптомы, связанные с лечением и болезнью. Недавние экспериментальные исследова-

ния доказали, что высокодозированные вливания витамина С могут быть полезны не только в паллиативной медицине, но и в первой линии химиотерапии. Так как доказанное селективное опухолетоксичное действие делает применение биологически приемлемым и основывается на актуальных описаниях случаев, выдерживающих стандарт требований к качеству Национального института злокачественных новообразований (NCI).

### 7.9.1 Воспаление повышает риск злокачественных новообразований и заболеваемости

Воспаление является значимым фактором как в карциногенезе, так и в ослаблении организма при уже имеющейся опухоли. Особенно это касается появления определенных коморбидностей и побочных эффектов первичного лечения. Тем временем доказано, что оксидативный стресс играет решающую роль в возникновении злокачественных новообразований (Ambs, Hussain и соавторы 1999; Hussain, Hofseth и соавторы 2003).

Оксидативный стресс принимает участие на всех этапах карциногенеза. В настоящее время имеются обширные клинические и экспериментальные доказательства того, что хронические воспаления являются одной из наиболее часто встречающихся причин возникновения оксидативной среды и значительно повышают риск возникновения опухолей. Таким образом, хронические воспаления кишечника и, прежде всего, хронические воспаления, вызванные такими вирусами, как Гепатит-В и Гепатит-С или бактериями, как хеликобактер пилори, повышают риск малигнизации (Stehbens 2004; Koike и Moriga 2005; Israel и Peek 2006). Прооксидативные и провоспалительные процессы индуцируют и стимулируют друг друга, и вследствие этого принимают участие не только в возникновении опухолей, а также во многих осложнениях текущих заболеваний и терапии. Считается, что каждое пятое злокачественное новообразование возникает вследствие хронического воспаления (Медицинский журнал 2005).

Генерация АФК, обусловленная опухолью и воспалением, еще больше усиливается, при проведении хирургических вмешательств, химио- и радиотерапии и снова от-

ражается в значительно уменьшенных уровнях аскорбата, отчасти граничащих с показателями цинги (Marcus, Petrylak и соавторы 1991; Fain, Mathieu и соавторы 1998). Оксидативный стресс проявляется в подострых воспалительных ситуациях и коррелирует со снижением уровня витамина С. Наблюдаемый дефицит витамина С у больных раком на последних стадиях значительно ухудшает прогноз выживаемости (Mayland, Bennett и соавторы 2005).

У онкологических пациентов зачастую недооценивается проблема нехватки витамина С или сниженного в общем антиоксидативного потенциала. Если дефицитные уровни витамина С недостаточно компенсируются, то перед началом химио- и радиотерапии пациент уже находится в состоянии сильно сниженного систематического антиоксидативного потенциала. У тканей без опухоли нет достаточной защиты от АФК, еще более активно образующихся вследствие терапии.

Кроме того, в результате возникают воспалительные заболевания слизистых оболочек, такие как мукозит во рту и пищеводе, которые часто являются ограничивающими дозу и во многих случаях приводят к прекращению общепринятой онкологической терапии. Более того, воспалительные реакции повышают риск анемии (Mascio, Madeddu и соавторы 2005).

**„Ситуацию, связанную с недостатком витамина С у пациентов со злокачественными новообразованиями, можно успешно контролировать благодаря парентеральному приему витамина С.“**

Проф. д-р д-р Ульрих Борхард, Институт фармакологии и клинической фармакологии, Дюссельдорф

### 7.9.2 Витамин С в качестве физиологического антиоксиданта - решающий фактор в профилактике онкологических заболеваний

Как показали эпидемиологические исследования, витамин С, как эффективный внутри- и внеклеточный антиоксидант, является важной составной частью профилактики опухолей, (Block 1991; Khaw, Bingham и соавторы 2001). Он защищает ДНК от оксидативного стресса, провоцирующего нестабильность ДНК, т.е. запускающего программу для карциногенеза.

Кроме того, он обеспечивает корректную внутриклеточную коммуникацию, при которой защищает межклеточные каналы (щелевые контакты) от разрушительного действия АФК (Lee, Lee и соавторы 2002). Впечатляющий пример этого профилактического действия наблюдается при (Hr)-инфекциях хеликобактере пилори (Simon, Hudes и соавторы 2003). Новые наблюдения говорят даже о том, что инфекции хеликобактера пилори действительно представляют опасность возникновения рака желудка только при недостаточном поступлении витамина С (Kim, Lee и соавторы 2005).

При Hr-инфекциях, вследствие увеличения уровня pH, происходит повышенное образование нитрозаминов, что является важным фактором канцерогенеза. В зависимости от дозировки витамин С блокирует образование нитрозаминов в желудке (Mirvish, Grandjean и соавторы 1998) и препятствует росту раковых клеток желудка (Zhang, Abdullahi и соавторы 2002).

### 7.9.3 Внутривенные вливания витамина С улучшают качество жизни

Возможности парентерального приема витамина С, с точки зрения улучшения качества жизни, были подтверждены Камероном уже в 1991 году, на основании его опыта, приобретенного в больнице Vale of Leven Hospital, (Cameron 1991), а также на основании новых исследований (Yeom, Jung и соавторы 2007).

Многие побочные эффекты, вызванные болезнью и лечением, связаны с оксидативным стрессом или с отсутствием антиоксидативного защитного механизма. Дефицитные уровни витамина С, главным образом, приводят к потерям функций иммунной, сосудистой и нервной систем.

Пациенты с раком груди часто страдают от слабости и истощения, вплоть до синдрома хронической усталости. Согласно некоторым исследованиям у многих онкологических пациентов имеется недостаток витамина С.

Парентеральный прием витамина С борется с оксидативным стрессом и быстро корректирует дефицитный уровень витамина С. У больных раком на последних стадиях это улучшает физические, эмоциональные и когнитивные функции, а также снижает чувство усталости, тошноту/рвоту, боли и улучшает аппетит (Yeom, Jung и соавторы 2007).

В рамках ретроспективного, многоцентрового, эпидемиологического когортного исследования под научным руководством Института научной оценки натуропатических методов (IWENV) при Кёльнском университете была рассмотрена важность препарата PASCORBIN® 7,5 г в онкологии, относительно качества жизни. В исследовании оценивались данные 125 пациенток, страдающих раком груди (стадии-UICC IIa - IIIb), задокументированные 15 гинекологами и врачам общей практики. При этом 53 пациентки в дополнение к общепринятому стандартному лечению получали PASCORBIN® 7,5 г, в течение мин. 4 недель. Между внутривенными вливаниями витамина С и общепринятым лечением выдерживался промежуток времени. Цель состояла в определении переносимости вливаний витамина С и их эффективности с точки зрения возникновения и тяжести жалоб, связанных с опухолью и лечением.

Общая оценка всех симптомов показала, что в группе, в которой применяли витамин С, во время общепринятого лечения жалобы сократились на 37 %, а во время послеоперационного лечения на 53 % (рис. 18). Значительные улучшения в особенности были зарегистрированы касательно тошноты, потери аппетита, усталости/слабости, депрессии, бессонницы, склонности к кровотечениям.

Комплементарное лечение пациенток с раком молочной железы внутривенными вливаниями высокодозированного витамина С хорошо переносилось и привело к значительному улучшению качества жизни, которое также было зарегистрировано индексом Карновского/по шкале ECOG (Vollbracht, Schneider и соавторы 2011).



Рис. 18: Внутривенные вливания препарата PASCORBIN® уменьшают количество жалоб, связанных с опухолью и лечением пациенток с раком молочной железы, во время общепринятого лечения на 37 % и на 53 % во время послеоперационного лечения. Средний суммарный балл жалоб корректируется согласно возрасту, исходных жалоб, химиотерапии, радио- или гормонотерапии (Vollbracht, Schneider соавторы 2011).

Прежде всего, к первичным побочным эффектам, спровоцированным оксидативным стрессом, относятся следующие признаки:

- Симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом, такие как желудочно-кишечный дискомфорт, тошнота, рвота и потеря аппетита
- Нейродегенеративные симптомы, как депрессии и нарушения памяти
- Симптомы синдрома хронической усталости, такие как усталость, слабость, истощенность, вялость и расстройства сна
- Анемия/резистентность к эритропоэтину (см. раздел 7.7. гемодиализ)
- Метаболические нарушения, такие как дислипидемия

Поэтому ученые предлагают, что необходимо заново рассмотреть рекомендации по введению антиоксидантов онкологическим пациентам. Потому что более высокое потребление антиоксидантов, а особенно витамина С, однозначно связано с меньшими побочными эффектами после химиотерапии и меньшими оксидативными повреждениями ДНК (Kennedy, Tucker и соавторы 2004).

**Слабость** - это проблема, касающаяся половины пациентов с опухолями, которая часто недооценивается и усиливает тяжесть состояния для пациента и его близких. Характерно то, что несмотря на сон и отдых состояние не улучшается. Наряду с острым синдромом усталости, вызванным химиотерапией и радиотерапией, часто наблюдается хроническая форма, которая может проявиться через несколько лет после терапии. Поэтому мероприятия по рациону питания с достаточным приемом витаминов в долгосрочной перспективе становятся все более значимыми, наряду с психологической помощью и физической активностью.

Дислипидемия вызывается опухолью или цитостатической терапией. Экспериментальные исследования показывают нормализацию липидного профиля вследствие длительного приема высокодозированного витамина С (200 мг/кг в течение 120 дней) при онкологических заболеваниях и адъювантной химиотерапии циклофосфамидом, метотрексатом и 5-фторурацилом (Muralikrishnan, Amalan Stanley и соавторы 2001). Адъювантный оральный прием антиоксидантов витамина С и Е уменьшает повышенные при лечении тамоксифеном показатели триглицеридов и ЛПОНП-холестерина и в сравнении с контрольной группой приводит к благоприятным показателям ЛВП и ЛНП (Babu, Sundravel и соавторы 2000). При хроническом радиационном проктите (рак простаты и гинекологические опухоли) антиоксиданты, такие как витамин С и Е, могут на длительное время улучшать симптомы (Kennedy, Bruninga и соавторы 2001).

**„Общее состояние и качество жизни онкологических пациентов значительно улучшается при парентеральном приеме витамина С.“**

Проф. д-р мед. Вольфганг Гибель, Главный врач центра реабилитации потенции и урологического отделения gisunt-Клиники интегративной медицины, г. Шёнбек

#### 7.9.4 Может ли витамин С сократить рост опухоли и распространение метастаз?

Может ли витамин С также быть терапевтически полезен в первой линии химиотерапии, остается спорным вопросом. Результаты новейших исследований, в основном из экспериментальных исследований, поддерживают это предположение. История витамина С в терапевтическом онкологическом лечении началась с публикации Камерона и Полинга в 1978 году во влиятельном журнале PNAS (Cameron and Pauling 1978).

Они сообщали, что высокодозированный витамин С продлевал жизненный период больных раком на последних стадиях. Речь шла о контрольно-наблюдательном исследовании со 100 пациентами проходившими лечение и 100 не проходившими. Режим лечения заключался в парентеральном приеме 10 г витамина С в день, в течение 10 дней.

Традиционная медицина отнеслась к лечению скептически и критиковала структуру исследования, прежде всего, потому, что исследование не было рандомизировано. Также под сомнением было сравнение двух групп. Вскоре после этого исследования известная клиника Мэйо (США) провела два отдельных исследования, которые были "State of the Art": рандомизированные, контролируемые, проспективные исследования (Creagan, Moertel и соавторы 1979; Moertel, Fleming и соавторы 1985). При них также назначалось по 10 г витамина С в день, однако эффект не был констатирован и таким образом был опровергнут результат исследования Камерона и Полинга.

#### Оральный прием по сравнению с парентеральным

Тем не менее, существовала значительная разница между исследованием Камерона и Полинга и двумя исследованиями клиники Мэйо. Камерон и Полинг начали исследования с парентеральным применением витамина, в то время как в исследованиях клиники Мэйо на протяжении всего исследования проводился оральный прием витамина С.

Это решающее отличие между исследованиями Камерона-Полинга и исследованиями клиники Мэйо относительно формы применения витамина С игнорировалось традиционной медициной до тех пор, пока группа Марка Левайна не потребовала, чтобы роль витамина С в лечении онкологических заболеваний была снова пересмотрена (Padayatty, Sun и соавторы 2004). Группой Левайна еще раньше было показано, что фармакологические концентрации витамина С в организме возможны только при парентеральном, а не при оральном приеме (Levine, Conry-Cantilena и соавторы 1996).

После парентерального введения витамина С в количестве 1 грамма концентрации аскорбата в крови могут за несколько часов достигать более 1 мМ. Хорошее доказательство для предположения, что для терапевтического действия необходимы миллимолярные концентрации. Одно из исследований в лабораторных условиях группы Левайна, опубликованное в журнале PNAS совершенно ясно показало, что фармакологические миллимолярные концентрации витамина С действительно оказывают на опухолевые клетки цитотоксические эффекты, не оказывая никакого токсического действия на нормальные клетки.

Воздействие витамина С, в зависимости от концентрации и времени воздействия, приводило к канцер-специфической клеточной смерти у различных человеческих раковых клеток, вследствие образования перекиси водорода во внеклеточном пространстве опухолевой клетки. Это не приводит к повышенной концентрации перекиси водорода в крови, так что он является подходящим носителем (Chen, Espey и соавторы 2005). (рис. 19)

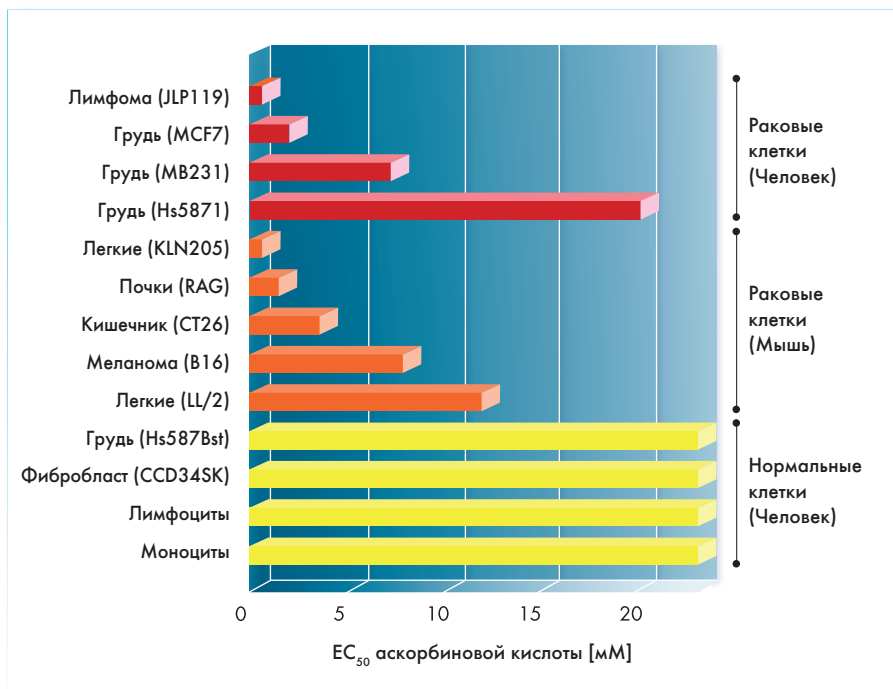


Рис. 19: Витамин С имеет избирательно токсичное действие на опухолевые клетки. Необходимая концентрация аскорбата для уничтожения 50 % исследованных клеток (показатель EC<sub>50</sub>) через 1-часовую инкубацию. Раковые клетки человека (красный) и мыши (оранжевый) уничтожаются выборочно; аскорбат не влияет на рост доброкачественных, нормальных человеческих клеток (желтый) [175].

Эти результаты, полученные в лабораторных условиях, опираются на исследования ксенографтных моделей на животных, проводимые с глиобластомами, карциномой поджелудочной железы, простаты, печени и яичников: В этих исследованиях витамин С значительно уменьшил опухолевую массу на 22 - 70 % по сравнению с контрольными/плацебо группами (рис.19). В зависимости от дизайна исследования витамин С вводился животным ежедневно, в виде инъекций с дозировкой по 500 - 4000 мг/кг массы тела в течение ок. 12-30 дней.

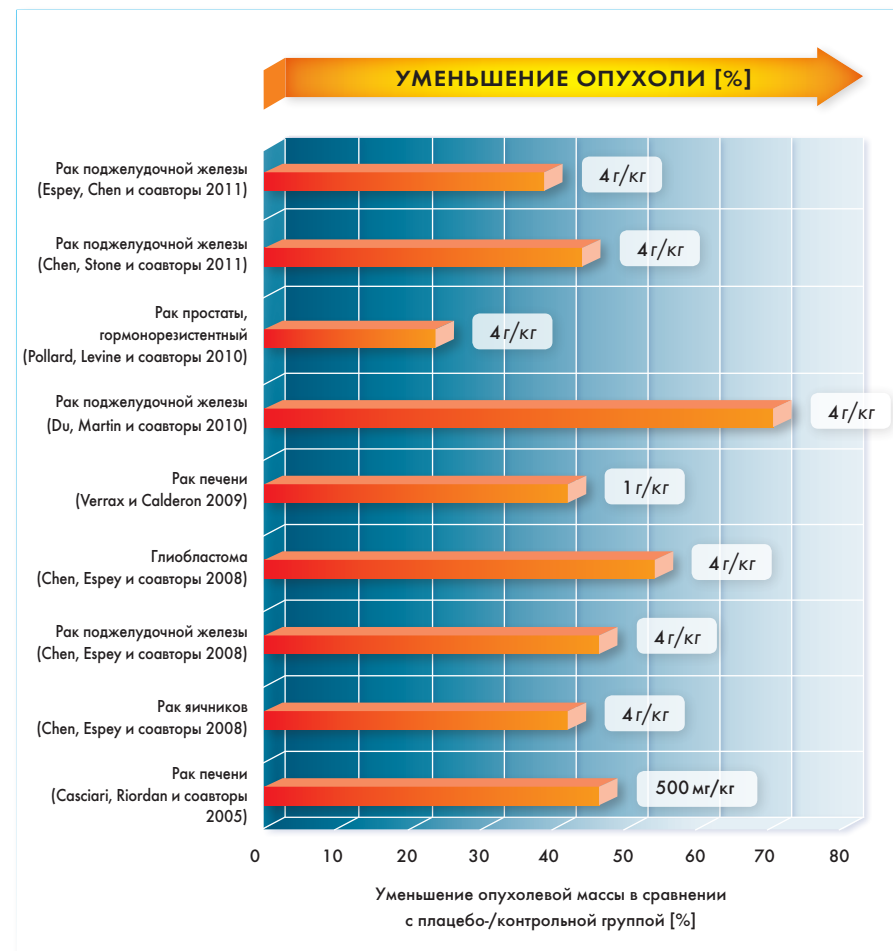


Рис. 20: В различных исследованиях на животных при разных опухолях наблюдалось значительное уменьшение опухолевой массы по сравнению с контрольной/плацебо группой. Парентеральная дозировка витамина С в мг/кг на массу тела.

По-видимому, витамин С также оказывает защитное действие касательно риска метастаз. При первых исследованиях ксенографтных моделей на животных с клетками глиобластомы и гормонорефрактерными клетками карциномы простаты после фармакологических инъекций витамина С наблюдалось значительное снижение метастаз (Chen, Espey и соавторы 2008; Pollard, Levine и соавторы 2010).

При этом ограничение ангиогенеза, по-видимому, имело большое значение. При исследовании модели саркомы на животных, т.е. опухоли преждевременно метастазирующей в кровеносные сосуды, фармакологические инъекции витамина С уменьшают ангиогенез. У животных с саркомой сильно повышена экспрессия генов для эндотелиального фактора роста сосудов VEGF и для матричной металлопротеиназы-2 (MMP2). MMP2 - это фермент, уничтожающий базальную мембрану и вместе с фактором роста VEGF ускоряет ангиогенез и васкулогенез, а, таким образом, способствует распространению метастаз.

Следует отметить, что в наблюдениях ученых экспрессия генов VEGF и MMP2, у животных, получающих фармакологические инъекции витамина С, не увеличивалась, а оставалась в нормальном диапазоне здорового животного (Yeom, Lee и соавторы 2009).

Доказанное селективное опухолетоксичное действие делает применение биологически приемлемым и основывается на актуальных описаниях случаев карциномы почек, мочевого пузыря и В-клеточной лимфомы\* (Padayatty, Riordan и соавторы 2006), выдерживающих стандарт требований к качеству Национального института злокачественных новообразований (NCI). Два из этих описаний полностью соответствуют требованиям к качеству NCI для научно обоснованных случаев („best-cases“), третий немного не прошел по одному из критериев. Все три отчета сообщают о полной ремиссии первичной опухоли после вливания высокодозированного витамина С.

Поскольку уровень экспериментальных данных при лейкемии и злокачественных лимфомах является отчасти гетерогенным, рекомендации PASCOR по инфузионной терапии витамином С концентрируются в диапазоне солидных опухолей при недостатке витамина С.

Несмотря на то, что существует множество опубликованных, успешных отчетов, связанных с парентеральным приемом высокодозированного витамина С, однако отчеты Padayatty и коллег являются первыми, точно соответствующими новым директивам Национального института злокачественных новообразований NCI, включая независимую патологическую оценку Национального института здоровья NIH.

Первая фаза клинического исследования по определению дозировки и токсичности витамина С у онкологических больных на последних стадиях без дальнейшего общепринятого медицинского лечения показала, что переносимая дозировка при парентеральном приеме витамина С достигала 1,5 г на килограмм массы тела. При такой чрезвычайно высокой дозировке через 7 часов был достигнут уровень витамина С в крови, составляющий 5 мМ. Тем не менее, объективная эффективность действия на опухоль, 6-ти пациентам вводилась максимальная доза 1,5 г, не была установлена. Авторы планируют провести вторую фазу исследования, комбинируя внутривенные вливания витамина С и химиотерапевтическое лечение пациентов на последних стадиях рака легких (Hoffer, Levine и соавторы 2008).

### Применение химиотерапии и радиотерапии с промежутком времени

По теоретическим соображениям, до сих пор считалось, что витамин С может уменьшить действие химиотерапии и радиотерапии. Однако нет клинического доказательства этого предположения. Поскольку действие радиотерапии предположительно основано на образовании АФК, в этом случае можно представить себе потерю эффективности из-за антиоксидантов. Во время проведения первой линии химиотерапии также рекомендуется не одновременное применение витамина С, однако для многих химиотерапевтических препаратов эта необходимость не доказана.

В связи с отсутствием клинических данных, лечение высокодозированным витамином С должно проводиться не одновременно с химио- и радиотерапией:

- При введении витамина С после радиотерапии, рекомендуется выдержать промежуток времени, составляющий 24 часа.
- Перед химиотерапией необходимо выдержать промежуток времени, составляющий 24 часа.
- Однако, если период всасывания химиотерапевтических препаратов превышает 6 часов, необходимо увеличить промежуток на 3-4 периода полураспада.

**Важное указание:** Поскольку многие химиотерапевтические препараты могут оказывать сильное негативное влияние на почки, следует тщательно проверить функцию почек, т.к. при почечной недостаточности вливания витамина С могут повышать риск.

### Витамин С + химиотерапия и облучение

В последнее время появляется все больше экспериментальных данных, указывающих на то, что витамин С может усилить эффективность определенных препаратов, используемых при химиотерапии. Фармакологические исследования в лабораторных условиях показали, что витамин С усиливает цитотоксическое действие определенных стандартных медикаментов для химиотерапии, как например, доксорубицина, цисплатина, паклитаксела, дакарбацина, 5-флуорурацила, блеомицина (Prasad, Sinha и соавторы 1979; Kurbacher, Wagner и соавторы 1996). В лабораторных условиях исследовалось также действие PASCORBIN® в комбинации с различными цитостатиками, как например, доцетакселом, эпирубицином, иринотеканом, 5-FU, оксалиплатином и винорельбином. При этом обнаружилось, что PASCORBIN® усиливает опухолетоксическое действие доцетакселом, эпирубицином, иринотеканом и 5-FU на раковые клетки простаты, действие оксалиплатина и винорельбина осталось без изменения (Fromberg, Gutsch и соавторы 2011).

Исключением является, возможно, ингибитор протеасомы бортезомиба (Perrone, Hideshima и соавторы 2009). Авторы данного экспериментального исследования указывают на то, что действие усиливается уже при уровне витамина С в плазме, достигаемом путем приема >500 мг внутрь.

Они предполагают прямую связь между гидроксильной группой витамина С и борной кислотой ингибитора протеазы, которая уменьшает сходство бортезомиба с протеасомой. Следовательно, подавление касается только ингибиторов протеазы с борной кислотой (Llobet, Eritja и соавторы 2008; Perrone, Hideshima и соавторы 2009).

В преclinical исследовании рака поджелудочной железы наблюдается синергетический эффект витамина С на действие гемцитабина. Сочетание высококонцентрированного витамина С с гемцитабином показало синергетический цитотоксический эффект на опухоль в восьми линиях раковых клеток поджелудочной железы. Эпителлиальный фенотип опухоли и резистентность к гемцитабину были при этом незначительными. В ходе исследования ксенографтных моделей на животных, фармакологические инъекции витамина С усиливали угнетающее рост действие гемцитабина. При опухоли, резистентной к гемцитабину, комбинация с витамином С приводила даже к 50%-ому угнетению роста (Esrey, Chen и соавторы 2011). Через небольшой промежуток времени было проведено исследование фазы I, включающее 14 пациентов с новым диагнозом неоперабельной метастазирующей карциномы поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, стадия IV), в ходе которого рассматривалась переносимость и эффекты восьминедельной комбинации гемцитабина, эрлотиниба и внутривенного вливания высоко дозированного витамина С (50-100 г витамина С; 3 раза в неделю).

9 из 14 пациентов прошли исследование до конца. Основываясь на критериях RECIST 1.0, у 7 из 9 пациентов была выявлена стабильная картина болезни, а у 2 прогрессирующее течение болезни. Комбинация стандартной терапии с внутривенным вливанием экстремально высокодозированного витамина С не привела к увеличению влияющей на безопасность токсичности. Авторы выступают за более продолжительное исследование фазы II (Monti, Mitchell и соавторы 2012).

Появляется все больше признаков, указывающих на то, что витамин С может располагать более высоким потенциалом в химиотерапии, чем предполагалось до сих пор. Для действительной оценки этого потенциала требуются, конечно, дальнейшие клинические исследования. Но парентеральное применение витамина С при паллиативном лечении злокачественных новообразований для повышения качества жизни подтверждается многочисленными исследованиями. До тех пор, пока не появятся новые клинические данные, в адъювантном лечении рекомендуется выдерживать промежуток времени между парентеральным приемом витамина С и химиотерапией и/или облучением.

### ОПУХОЛИ

- ❗ У онкологических больных недостаток витамина С и оксидативный стресс еще более усугубляются вследствие обычного лечения
- ❗ Воспалительный процесс снижает прогнозы и вызывает недостаток витамина С
- ❗ Витамин С может уменьшить опухоль и вызванные лечением побочные эффекты и, таким образом, улучшить качество жизни
- ❗ Витамин С обладает химиотерапевтическим потенциалом



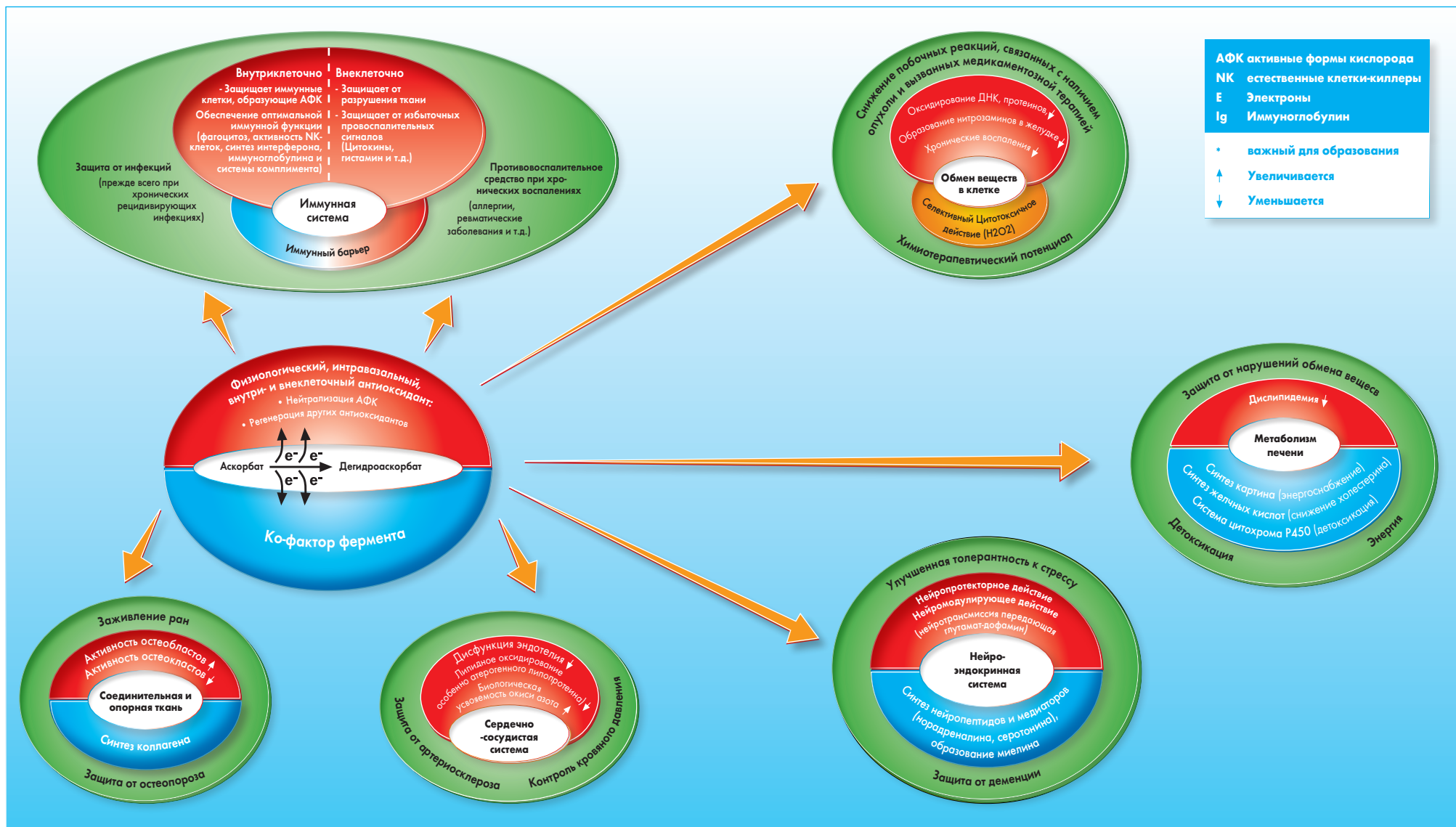
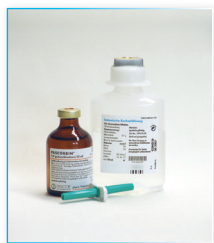


Рис. 21: Биохимические и физиологические функции витамина С.

## 8 Проведение внутривенного вливания витамина С



Вам потребуется:

- PASCORBIN® 7,5 г аскорбиновая кислота/50 мл
- 100 мл Натрия хлорида раствор изотонический
- Система для инфузий стерильных жидкостей
- Приборы для внутривенных вливаний
- Внутривенный катетер (бабочка)
- Средство для дезинфекции кожи

Подготовка внутривенного вливания витамина С (при стерильных условиях)



1. Наколите флакон с раствором с помощью системы для инфузий. Прикасайтесь только к защитной вставке системы.



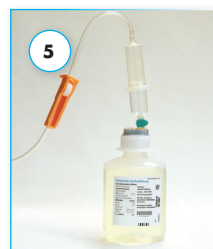
2. Держите флакон в вертикальном положении и снимите защитную вставку с верхней части системы для инфузий.



3. Установите флакон с препаратом PASCORBIN® на систему для инфузий и быстро проколите.



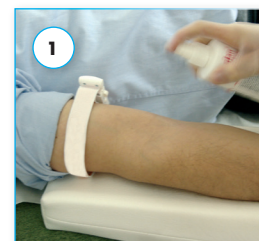
4. Выпустите все содержимое флакона PASCORBIN® во флакон для внутривенных вливаний.



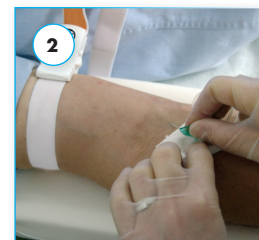
5. Слегка покачивая флакон, перемешайте содержимое. Снимите систему для инфузий, вставьте приборы для внутривенных вливаний и закройте регулятор расхода. Инфузионный раствор следует сразу использовать.

Инфузионный раствор не должен быть слишком холодным (рекомендуется комнатная температура).

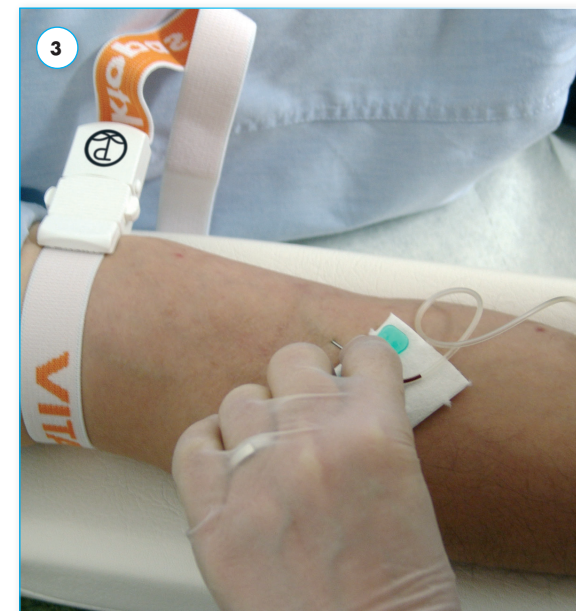
Проведение внутривенного вливания витамина С (в стерильных условиях)



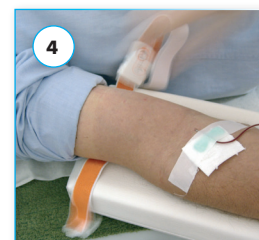
1. Наложите венозный жгут и продезинфицируйте кожу локтевого сгиба.



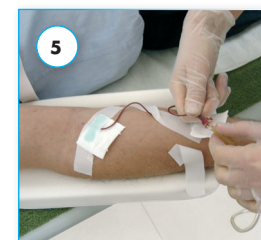
2. Прижмите вену и свободной рукой натяните кожу.



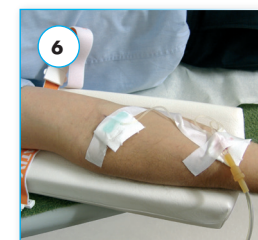
3. Быстро проколите кожу под углом 45 градусов (заточенной частью иглы вверх), затем под тем же углом проколите вену.



4. Развяжите жгут, как только в прозрачном наконечнике канюли будет видна кровь. Зафиксируйте канюлю лейкопластырем.



5. Когда трубка канюли полностью заполнится кровью, откройте колесико системы.



6. Зафиксируйте трубку для вливания лейкопластырем и откройте регулятор расхода.

## 9 Часто задаваемые вопросы по препарату PASCORBIN®

### 9.1 Общие сведения о витамине С

- Каковы функции витамина С в организме?
- Что такое свободные радикалы и оксидативный стресс?
- Какие преимущества у парентерального применения по сравнению с оральным применением витамина С?

### 9.2 Информация по препарату

- Как производится PASCORBIN®?
- В PASCORBIN® содержатся консерванты или стабилизаторы?
- В PASCORBIN® содержатся генетически модифицированные субстанции?
- Какая у PASCORBIN® величина pH и осмолярность?
- Содержится в PASCORBIN® естественный или синтетический витамин С?
- Как должен храниться PASCORBIN®?
- Можно ли вливать PASCORBIN® по истечении срока годности?

### 9.3 Техника внутривенного вливания

- Как делается инфузионный раствор витамина С?
- Как нужно разбавлять PASCORBIN®?
- Как часто и с какими промежутками следует делать внутривенные вливания PASCORBIN®?
- Как быстро нужно вливать PASCORBIN®?
- Можно ли вводить PASCORBIN® внутримышечно или подкожно?
- Что необходимо учитывать, если PASCORBIN® идет паравенозно?
- Можно ли хранить готовый инфузионный раствор?

### 9.4 Важные факты

- Какие побочные реакции могут возникнуть?
- Могут ли влиять внутривенные вливания витамина С на другие медикаменты?
- Можно ли принимать витамин С параллельно с химиотерапией или облучением?
- Можно ли проводить внутривенные вливания витамина С при диабете?
- Известно ли об аллергиях на PASCORBIN®?
- Можно ли применять PASCORBIN® при аллергии на цитрусовые?
- Что следует принимать во внимание при аутоиммунных заболеваниях?

### 9.5 Области применения

- При каких заболеваниях предпочтительно применение PASCORBIN®?

### 9.6 Полезная информация

- PASCORBIN® влияет на кислотно-щелочной баланс?
- Какая связь между приемом витамина С и оксалатным камнеобразованием?
- Что означает недостаток фермента G6PD и какое влияние оказывает витамин С?
- Витамин С влияет на уровень витамина B12?
- Считается ли применение PASCORBIN® у спортсменов допингом?

### 9.7 Совместимость

- Можно ли комбинировать PASCORBIN® с приемом селена?
- Можно ли комбинировать внутривенные вливания витамина С с приемом железа?
- Какой промежуток времени нужно соблюсти для проведения озоновой терапии?
- Можно смешивать PASCORBIN® с другими медикаментами?
- Имеется ли взаимодействие при назначении иммуномодуляторов/иммунодепрессантов?

## 9.1 Общие сведения о витамине С

### Каковы функции витамина С в организме?

Витамин С имеется в организме в виде аскорбата, т.е. не как свободная кислота, и имеет аналогичную химическую структуру с глюкозой. Всем животным и растениям необходим витамин С, многие из них сами производят достаточное количество витамина С, а в стрессовых ситуациях увеличивают его производство. Человек (так же, как обезьяны и морские свинки) в процессе эволюции потерял возможность самостоятельно синтезировать витамин С и поэтому должен получать его с питанием. Поэтому здоровое питание должно быть богато витамином С. При влиянии стресса и заболеваний потребность в витамине С повышается.

**Витамин С - это многогранный физиологический антиоксидант.**

Витамин С незаменим для антиоксидативной защитной системы организма. Он действует как антиоксидант в водной среде, т.е. в тканях и крови. Кроме того, он регенерирует другие антиоксиданты организма, например липофильный витамин Е, важнейший аутогенный антиоксидант в клеточных мембранах. Витамин С действует как антиоксидант, так как он:

- защищает все ткани от оксидативных повреждений
- таким образом, поддерживает иммунную и сердечнососудистую системы.

**Витамин С - важнейший кофактор многих биохимических процессов.**

Витамин С является кофактором для многих ферментов и, таким образом, важен для значимых метаболических процессов, например, для таких как:

- детоксикационные реакции в печени
- биосинтез нейромедиаторов
- биосинтез коллагена → заживление ран и костный метаболизм
- Синтез карнитина → энергетического метаболизма
- Метаболизма железа

**Витамин С является водорастворимым и достигает всех тканей с помощью специальной транспортной молекулы в клеточной мембране.**

В отличие от жирорастворимых витаминов витамин С не может накапливаться в

организме. Организм использует энергию для приема витамина С и его удержания. Под влиянием стресса или заболеваний потребность в витамине С увеличивается. Однако кишечник может принимать только ограниченное количество аскорбата. Его приемная способность насыщается после орального приема дозы ок. 200 мг.

### Что такое свободные радикалы и оксидативный стресс?

**Свободные радикалы** - это агрессивные кислородные соединения, способные повреждать различные аутогенные соединения. Они образуются естественным способом - при дыхании, а также при защитных реакциях нашей иммунной системы. Их активное образование происходит, например, при воспалительных заболеваниях, приеме определенных медикаментов, облучении и загрязнении воздуха. У нашего организма имеется развитая сеть поглотителей радикалов, для защиты от их вредного воздействия. Некоторые поглотители радикалов организм не может вырабатывать сам, они должны присутствовать в рационе. К ним относятся, например, витамин С и витамин Е, а также некоторые растительные вещества, такие как красно-сине-черные пигменты растений, химически известные как антоцианы.

Если в организме возникает свободных радикалов больше чем поглотителей радикалов, то наступает патогенное состояние, при котором свободные радикалы могут причинить вред (оксидативный стресс).

### Какие преимущества у парентерального применения по сравнению с оральным?

При оральном применении не возможно достичь высокого уровня витамина С в крови, такого, какой достигается при внутривенных вливаниях. Так как энтеральный прием ограничен транспортерами витамина С, содержащимися в слизистой кишечника. При оральном применении в плазме могут достигаться и длительное время удерживаться уровни витамина С, составляющие 1,5 мг/дл. Даже при очень высокой оральной дозировке витамина С, как например, 6-раз в день по 3 г, уровень в крови может быть кратковременно поднят только на 3,9

мг/дл. При внутривенных вливаниях возможно достижение гораздо более высоких уровней витамина С в плазме (>40 мг/дл), которые также не зависят от энергии и быстро достигаются (см. стр. 32). Однако при многих заболеваниях эти высокие уровни витамина С в крови, даже если они только кратковременно удерживаются, терапевтически необходимы.

## 9.2 Информация по препарату

### Как производится PASCORBIN®?

Для производства препарата PASCORBIN® используются только биологически активные аскорбиновые кислоты L(+). Он соответствует высшей фармакопее качества (Европейская фармакопея). Применяемый для синтеза витамина С исходный материал Сорбитол получается из натурального сырья. Аскорбиновая кислота получается путем последующей ферментации и химического синтеза.

### В PASCORBIN® содержатся консерванты или стабилизаторы?

Нет, для производства PASCORBIN® не применяются консервирующие вещества и стабилизаторы.

### В PASCORBIN® содержатся генетически модифицированные субстанции?

Нет, используются только натуральные вещества, которые генетически не модифицированы. Каждая партия проходит строгий контроль (тест ПЦР). Аскорбиновая кислота получается путем последующей ферментации и химического синтеза. Для ферментации используются генетически не модифицированные микроорганизмы (без ГМО). Поэтому PASCORBIN® не содержит генетически модифицированных ДНК и генетически модифицированных белков.

### Какая у PASCORBIN® величина pH и осмолярность?

Величина pH у PASCORBIN® устанавливается с помощью титрования гидрокарбонатом натрия на pH между значениями 6 и 7.

Осмолярность чистого раствора для внутривенных инъекций PASCORBIN® составляет: 1500–1700 мосмоль/л. Так как осмолярность периферического внутривенного вливания должна быть ниже 800 мосмоль/л, PASCORBIN® разбавляется соответствующим фоновым раствором. При этом получается следующая осмолярность: PASCORBIN® + раствор хлорида натрия 0,9 % (1:2): ок. 700-750 мосмоль/л. Для пациентов, которые не могут/не должны получать изотонический раствор поваренной соли:  
PASCORBIN® + рингер-лактат (1:2): ок. 690 мосмоль/л  
PASCORBIN® + вода Апрува (1:1): ок. 750-800 мосмоль/л

### Содержится в PASCORBIN® естественный или синтетический витамин С?

Для парентерального применения может использоваться только синтетически произведенный витамин С. Структурная формула синтетического витамина С абсолютно идентична с витамином С натурального происхождения. Человеческий организм не может отличить натуральный витамин С от синтетически произведенного витамина С ни по его биологической усвояемости, ни по биологическим функциям.

### Как должен храниться PASCORBIN®?

Не хранить при температуре выше 25 °C! Хранить в защищенном от света месте.

### Можно ли вливать PASCORBIN® по истечении срока годности?

По истечении срока годности PASCORBIN® не должен применяться.

## 10.3 Обработка внутривенного вливания

### Как делается инфузионный раствор витамина С?

см. стр. 90 и 91.

**Как PASCORBIN® должен разбавляться?**

Рекомендуется разбавлять PASCORBIN® в соотношении 1:2 с физиологическим раствором поваренной соли.

**Как часто и с какими промежутками следует делать внутривенные вливания PASCORBIN®?**

PASCORBIN® 7,5 г обычно назначается 2-3-раза в неделю. Продолжительность применения зависит от клинической картины и лабораторно-диагностических параметров. Как правило, высокодозированная инфузионная терапия проводится в течение двух-восьми недель (не длительная терапия!). Два больших опроса 833-х врачей, проводимых компанией PASCOE Naturmedizin в 2000 и 2005 годах, показали, что PASCORBIN® 7,5 г в основном вводили 3 раза в неделю. Средняя продолжительность лечения варьировалась, в зависимости от показаний, между 2 - 8 неделями.

**Как быстро нужно вливать PASCORBIN®?**

PASCORBIN® разработан для внутривенного применения; он содержит 150 мг аскорбиновой кислоты на мл раствора для инъекций. Вследствие высокой концентрации витамина С (гипертоническая) мы рекомендуем использовать разбавленный фоновым раствором PASCORBIN® как кратковременные вливания. Обычно используется следующий фоновый раствор:

**50 мл PASCORBIN® + 100 мл 0,9 % раствор хлорида натрия**

Общепринятая скорость внутривенного вливания составляет 1-2 капли в секунду; при объеме 150 мл. это соответствует длительности вливания ок. 25-35 мин. Безусловно фактическая скорость внутривенного вливания должна устанавливаться в соответствии с индивидуальной ситуацией пациента.

**Можно ли вводить PASCORBIN® внутримышечно или подкожно?**

Нет, PASCORBIN® допущен только для внутривенного применения.

**Что необходимо учитывать, если PASCORBIN® идет паравенозно?**

Аскорбиновая кислота может раздражать ткани. Пациент может почувствовать жгучую боль. Пораженный участок необходимо обработать противовоспалительными мазями и пациент должен находиться под пристальным наблюдением.

**Можно ли хранить готовый инфузионный раствор?**

Не содержащий консервирующих веществ раствор для инъекций предусмотрен только для разового использования. Применение должно проводиться непосредственно сразу после открытия ампулы или флакона. Это означает, что смесь PASCORBIN® и изотонического раствора поваренной соли для периферического кратковременного внутривенного вливания должна быть незамедлительно использована. Неиспользованные остатки необходимо выкинуть.

**9.4 Важные факты**

**Какие побочные реакции могут возникнуть?**

В очень редких случаях наблюдались респираторные и кожные аллергические реакции. В отдельных случаях могут кратковременно проявиться нарушения кровообращения (например, головокружение, тошнота, расстройство зрения).

- В процессе и после внутривенного вливания витамина С может возникнуть повышенное чувство жажды и позывы к мочеиспусканию. Позаботьтесь о достаточном количестве жидкости!
- Во время внутривенных вливаний чувствительные пациенты жалуются иногда на ощущение холода в руке. Вы можете попробовать избежать этого путем нагрева раствора до температуры, немного превышающей комнатную, или наложить на область прокола тепловое обертывание.
- У пациентов, жалующихся на пощипывание в руке, можно уменьшить скорость внутривенного вливания или при следующем вливании PASCORBIN® сильнее разбавить раствор.

- В очень редких случаях при острых инфекциях может возникнуть усиление реакций, такое как озноб и повышение температуры. На практике хорошо зарекомендовал себя способ, еще одного повторного внутривенного вливания на следующий день.

**Может ли внутривенное вливание витамина С повлиять на анализ крови и анализ мочи?**

Вследствие высокого редокспотенциала витамин С может химически изменить другие медикаменты и исказить проверочные реакции или повлиять на некоторые терапевтические лечения, поэтому принимайте во внимание следующую информацию:

- После парентерального приема витамина С в крови нарушается проверочная реакция на глюкозу, это означает: несколько часов после внутривенного вливания витамина С измерения сахара в крови у диабетиков может быть не надежным.
- После орального приема дозировки больше грамма концентрация аскорбиновой кислоты может подняться в моче настолько, что нарушатся измерение различных клинически-химических параметров (глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, неорганического фосфата).
- Также прием дозировки больше грамма может привести к ложноотрицательным результатам при попытке обнаружить скрытую кровь в стуле.
- В общем, могут быть затронуты химические анализы, основывающиеся на реакциях окрашивания.  
Поэтому рекомендуется, сдавать кровь или мочу на анализ только через 24 часа после вливания витамина С.

**Могут ли влиять внутривенные вливания витамина С на другие медикаменты?**

- При одновременном приеме с другими медикаментами, в каждом отдельном случае необходимо проверять химическую совместимость, вследствие

высокого редокспотенциала витамина С.

- Аскорбиновая кислота может оказывать влияние на эффект антикоагулянтов.
- Совместное употребление аскорбиновой кислоты с Флуфеназином приводит к уменьшению концентрации Флуфеназина в плазме, одновременное применение аскорбиновой кислоты с ацетилсалициловой кислотой приводит к осаждению ацетилсалициловой кислоты и к повышенному осаждению аскорбиновой кислоты в моче.

**Можно ли принимать витамин С параллельно с химиотерапией или облучением?**

В связи с тяжелым недостатком витамина С у онкологических больных, коррелирующим на поздних стадиях заболевания с продолжительностью жизни пациента, в онкологии применяются внутривенные вливания витамина С (см. раздел 7.9). Однако до сих пор нет никаких клинических исследований, изучавших, может ли витамин С нарушить лечебное действие химиотерапии или радиотерапии. По этой причине рекомендуется проводить вливания витамина С не одновременно с общепринятым лечением.

**Радиотерапия:** В связи с основным принципом действия радиотерапии рекомендуется соблюдение безопасного промежутка между радиотерапией и приемом PASCORBIN® (7,5 г), составляющего минимум 24 часа до и после радиотерапии.

**Химиотерапия:** Если витамин С вливался перед химиотерапией, необходимо сделать промежуток, составляющий минимум 24 часа. После химиотерапии, как правило, необходимо выдерживать промежуток, составляющий минимум 24 часа. Однако если период всасывания химиотерапевтических препаратов превышает 6 часов, необходимо увеличить промежуток на 3-4 периода полураспада.

**Важное указание:** Поскольку многие цитостатики могут оказывать сильное негативное влияние на почки, следует тщательно проверить функцию почек, т.к. при почечной недостаточности вливания витамина С могут повышать риск.

**Можно ли проводить внутривенные вливания витамина С при диабете?**

Для использования PASCORBIN® при диабете нет принципиальных противопоказаний. Тем не менее, следует принимать во внимание, что после вливания, вследствие высокой концентрации витамина С в крови, могут быть искажены показатели содержания сахара, и в зависимости от системы контроля, отобразить неправильные позитивные или негативные значения. Потому что системы контроля, как правило, редокс-чувствительны. Следовательно, измеренные значения в течение нескольких часов не надежны. При использовании это необходимо принимать во внимание.

**Известно ли об аллергиях на PASCORBIN®?**

Аллергические реакции на витамин С, жизненно необходимый микроэлемент, не известны/не возможны, т.к. пациенты умирали бы от цинги. Если пациенты сообщают об аллергиях на вливания витамина С, необходимо дополнительно проверить, применялся ли препарат с добавлениями консервирующих веществ или стабилизаторов, на которые возможно у пациента проявилась аллергическая реакция. В препарате PASCORBIN® не содержатся консерванты и стабилизаторы, так что в этом случае данный риск можно исключить.

Однако в очень редких случаях после вливания PASCORBIN® наблюдались респираторные и кожные реакции гиперчувствительности.

Эта очень редко встречающаяся гиперчувствительность не может называться аллергической реакцией, скорее, это алергоидная реакция, зависящая от дозы. Это означает, что при подозрениях на гиперчувствительность, терапию витамином С следует начинать с низких доз (например, 300 мг).

**Можно ли применять PASCORBIN® при аллергии на цитрусовые?**

Причиной аллергических реакций на цитрусовые возможно являются высокие концентрации хлорогеновых кислот, содержащихся во фруктах, или также консерванты. Основные причины аллергии на цитрусовые не имеют ничего общего с аллергией на витамин С, так что инфузионная терапия витамином С принципиально может проводиться.

**Что следует принимать во внимание при аутоиммунных заболеваниях?**

Витамин С оказывает значительное влияние на иммунную систему. По большому числу аутоиммунных заболеваний (за исключением ревматических) еще нет достаточного опыта и библиографических описаний касательно высокодозированной инфузионной терапии. Как правило, при большинстве хронических воспалительных заболеваний, зачастую сопровождающихся повышенным образованием свободных радикалов, исходят из наличия дефицитарного уровня витамина С. Однако применение PASCORBIN®, например, при МС, СКВ, синдроме Зудека, применяется по усмотрению врача.

**9.5 Области применения**

**При каких заболеваниях предпочтительно применение PASCORBIN®?**

PASCORBIN® служит для лечения клинических состояний недостатка витамина С, который невозможно восполнить рационом питания или возместить оральным приемом. Недостаток витамина С может возникать в связи с различными заболеваниями. Большой опрос, проводимый в 2005 году, содержит практическую информацию касательно основных областей применения PASCORBIN®. В общей сложности 311 терапевтов поделились своим опытом лечения 144 732 пациентов:

- 97,1 % применяют PASCORBIN® при острых хронических инфекциях,
- 89,7 % при онкологических заболеваниях,
- 73,0 % при аллергических заболеваниях,
- 83,6 % при ревматических заболеваниях,
- 55,0 % при заболеваниях сосудов и
- 39,5% при неврологических заболеваниях

## 9.6 Полезная информация

### PASCORBIN® влияет на кислотно-щелочной баланс?

Аскорбиновая кислота является слабой кислотой, с двухвалентным кислотным остатком (т.е. может отдавать 2 протона H<sup>+</sup>). Первый протон отдается при значении pH, составляющем 4,10, а второй при значении pH 11,79. Значит, при введении аскорбиновой кислоты в организм освобождается одна кислотная валентность. В физиологическом pH-диапазоне крови (7,4) или тканевой жидкости (7,36) имеется тогда соль аскорбиновой кислоты, аскорбат-анион. Она также является биологически активной формой витамина С. Второй же протон аскорбиновой кислоты по физиологическим особенностям никогда не передается и таким образом не имеет значения.

При производстве PASCORBIN® первый протон отделяется уже в процессе производства и готовый медикамент содержит биологически активный аскорбат-анион, который не может освободить в организме никаких дальнейших кислотных валентностей.

Клинические исследования доказывают, что PASCORBIN® не приводит к изменению кислотно-щелочного баланса (анализ газового состава крови).

### Какая связь между приемом витамина С и оксидативным стрессом?

Витамин С является водорастворимым антиоксидантом, который не сохраняется организмом и выводится через почки. При избыточном количестве витамина С большая часть выводится без изменений, однако часть разлагается на оксалат. Разложение на оксалат в физиологических условиях насыщаемо, однако сильно увеличено при ограниченной функции почек или при наличии камней. Два исследования по фармакокинетике и фармакодинамике с PASCORBIN® 7,5 г у здоровых пациентов изучали концентрацию оксалата в суточной моче. При этом PASCORBIN® вводился ежедневно, в течение 6 дней подряд. После введения 7,5 г витамина С концентрация оксалата значительно выросла, однако через сутки снова опустилась до исходных показателей. После введения

PASCORBIN® ежедневное среднее выделение оксалата составляло менее 60 мг/д и таким образом находилось в диапазоне, который при ограниченном сроке применения не представляет риска для здоровья почек. Верхняя граница нормы ежедневного выделения оксалата составляет, в зависимости от публикации, от 40, 50 до 60 мг.

Рекомендация: Чтобы удерживать минимальный уровень образования оксалата, в день вливания витамина С необходимо обильное питье (мин. 1-3 л/день) и воздержаться от продуктов содержащих оксалаты, таких как ревень, шпинат, мангольд, свекла, орехи, шоколад и т.д.

У пациентов с почечной недостаточностью или повторным камнеобразованием в почках ситуация выглядит иначе. У них риск осаждения кристаллов оксалатов кальция значительно выше. Поэтому, мочекаменная болезнь оксалатного типа, является противопоказанием для PASCORBIN®, а при почечной недостаточности необходимо соблюдение особых указаний (см. Фармацевтическая информация стр. 115-120). У пациентов с рецидивирующим камнеобразованием дневная доза витамина С не должна превышать 100 - 200 мг, а при тяжелой или терминальной стадии почечной недостаточности (диализные пациенты) 50 - 100 мг.

### Что означает недостаток фермента G6PD и какое влияние оказывает витамин С?

Недостаток глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа (недостаток Г6ФД)(Син.: фавизм) является одним из самых распространенных наследственных заболеваний в мире и наследуется как X-хромосомное нарушение. В центральной Европе этот дефект встречается достаточно редко, чаще встречается в странах Востока, среди чернокожего населения Африки и на побережье Средиземного моря. Мужчины и женщины с пораженной гомозиготой заболевают всегда, у женщины с пораженной гетерозиготой есть две популяции эритроцитов, и они могут заболеть. Дефект ферментной системы при оксидативном стрессе сопровождается гемолитическим кризом.

Существуют различные геновариации фермента и, в зависимости от типа, в эри-

троцитах наступает недостаток фермента различной степени, который вызывает повышенную подверженность гемолизу.

Классификация ВОЗ выделяет следующие классы:

**Класс I:** хроническая, несфероцитарная анемия

**Класс II:** активность Г6ФД < 10 %, выраженный риск острой гемолитической анемии

**Класс III:** активность Г6ФД 10-60 %, риск острой гемолитической анемии

**Класс IV:** активность Г6ФД приближена к нормальной; симптомов у пациентов нет

**Патофизиология:** Наличие фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа необходимо в эритроцитах для образования НАДФ (через пентозофосфатные пути) и таким образом для регенерации использованного глутатиона.

Недостаток этого важного фермента в результате приводит к дефициту восстановленного глутатиона в красных кровяных тельцах и таким образом к недостаточной защите от оксидативного стресса. Инфекции, различные продукты питания (конские бобы = конская фасоль) и медикаменты (например, Примахин, Салицилаты, Сульфонамиды, Нитрофураны, Фенацетин, Нафталины, некоторые производные витамина К, Дапсон, Феназопиридин, Налидиксовая кислота, Метиленовый синий) вследствие скопления свободных радикалов могут привести к изменению структуры эритроцитов и этим спровоцировать усиленный гемолиз.

**Г6ФД и витамин С:** Для пациентов с эритроцитарным недостатком Г6ФД имеются особые предупредительные указания по приему витамина С и меры предосторожности.

В литературе описаны отдельные случаи, что у пациентов с недостатком Г6ФД витамин С ассоциировался с гемолизом. Механизм действия, через который при наличии недостатка Г6ФД витамин С может спровоцировать гематоз, еще не достаточно исследован. Так как НАДФ и восстановленный глутатион необходимы для переработки окисленного витамина С в красных кровяных тельцах, вливания витамина С при недостатке Г6ФД может способствовать дальнейшему уменьшению этого критического параметра.

**Лабораторная диагностика:** активность Г6ФД может быть установлена путем проведения лабораторного анализа.

Для этого понадобятся ЭДТА-пробы, которые после сдачи крови, а также во время ее транспортировки (возможна пересылка по почте) необходимо охлаждать (от + 2 °С до + 8 °С) (НЕ замораживать). Если пробы недостаточно охладились, то показатели активности будут ошибочно находиться немного ниже нормального уровня.

### **Витамин С влияет на уровень витамина В<sub>12</sub>?**

Снова и снова появляются сообщения о том, что витамин С может привести к уничтожению витамина В<sub>12</sub> и поэтому не должен приниматься в дозах, превышающих 500 мг. Зачастую это предположение подтверждается двумя публикациями 70-х годов (Hines, J.D. 1975, Herbert и соавторы 1978).

Принимая во внимание актуальные исследования, результаты работ специалистов Д. Герберта и соавторов, опубликованных в 1974 и 1978 годах, а также отчет Хинеса и соавторов 1975 года, считаются устаревшими. В этих исследованиях доказательно описывается, что в методике определения витамина В<sub>12</sub> имеется ошибка.

Предположение, что витамин В<sub>12</sub> разрушается витамином С, было опровергнуто в клинических исследованиях.

Это также отображено в актуальных в пособиях (Справочник по витаминам для врачей, аптекарей и диетологов 2-е издание 1997 г., Бесслер и соавторы, GOVI; Витамины в профилактике и лечении 1991 г., Бесслер и Шмидт, издание Гиппократ).

### **Считается ли применение PASCORBIN® у спортсменов допингом?**

Внутривенные вливания витамина С не содержатся в списке запрещенных препаратов 2012 Всемирного антидопингового кодекса ВАДА (Всемирное антидопинговое агентство) и НАДА (Национальное антидопинговое агентство Германии). Однако внутривенные вливания, в общем, считаются „запрещенным

методом” – это действительно также для кратковременных вливаний и таким образом всегда подлежит разрешению.

Внутривенные вливания, также и разрешенных веществ, согласно антидопинговому регламенту ВАДА (Всемирный антидопинговый кодекс. Перечень запрещенных веществ 2012. Международный стандарт. 1.1.2012) и НАДА (Национальный антидопинговый кодекс), во время соревнований, а также вне соревнований запрещены, если только они не назначаются на законных основаниях во время госпитализации или клинических исследований.

Внутривенные введения простым шприцем не рассматриваются как запрещенный метод, если вводимое вещество не запрещено, не превышает общий объем вводимого вещества 50 мл. и между несколькими отдельными инъекциями имеется промежуток времени, составляющий минимум шесть часов.

Поэтому внутривенные вливания витамина С допускаются только по медицинским показаниям. По медицинским показаниям он назначается для лечения состояний клинического недостатка витамина С, невосполнимого коррекцией рациона питания или оральным приемом, а также для лечения метгемоглобинемии у детей.

#### Что понимают под допингом?

Общепринятого значения термина „Допинг“ - не существует.

В национальном антидопинговом кодексе национального антидопингового агентства Германии (НАДА) статья 1 гласит:

“Допинг определяется как совершение одного или нескольких нарушений антидопинговых правил, приводимых в статьях 2.1–2.8 настоящего Кодекса.”

Нарушение антидопинговых правил имеет место, в том числе, при владении и/или использовании и введении запрещенной субстанции или при применении запрещенного метода и обнаружении запрещенных субстанций.

Согласно определению, допинг не ограничивается проведением определенных соревнований (например, у спортсменов высшей категории). Любительский и оздоровительный спорт не исключаются.

В спорте допинг принципиально запрещен.

#### Какова цель допинга?

Целью допинга является увеличение производительности, результат которой - конкурентное преимущество на соревнованиях. Спортсмен достигает своей цели не исключительно на основании тренировок, а с помощью запрещенных методов. Допинг предполагает применение медикаментов или методов, не предписанных по медицинским показаниям. Нет медицинской необходимости, например, для приема медикаментов вследствие заболевания спортсмена.

#### Кого это касается / кто должен соблюдать предписания НАДА?

Хотя допинг запрещен также и в любительском спорте, возникает вопрос, в какой степени допинг отслеживается в любительском спорте или насколько распространяются правила НАДА (например, о проведении антидопингового контроля) на любительский спорт.

Из раздела 2 национального антидопингового кодекса следует, что антидопинговый кодекс применим к спортсменам. Под термином „спортсмен“ понимаются все национальные и международные спортсмены высшего класса, все члены национальной сборной или национального состава, а также все лица, квалифицировавшиеся для принятия участия в национальных соревнованиях в каком-либо виде спорта.

Не все спортсмены должны регистрироваться в базе тестирования Международной антидопинговой организации. Однако это не означает, что правило также может распространяться на спортсменов, соревнующихся на более низких уровнях. Исходя из этого, национальные спортивные федерации (например, Немецкий футбольный союз) разработали некоторые положения, определяющие для их вида спорта, у кого из спортсменов регулярно должны браться пробы на допинг.

Правилами ВАДА и НАДА точно определяется, когда наступает случай применения допинга. Применение запрещенных методов и медикаментов в каждом спортивном разряде следует рассматривать как допинг, если оно подпадает под

индикацию и таким образом запрещено. ВАДА и НАДА определили, какие спортсмены регулярно должны проходить тесты на допинг. Однако это не означает, что другие спортсмены однозначно исключаются из этого принципа и не могут быть проверены в рамках проведения соревнований или, что допинг разрешен в более низких категориях.

#### Участие врачей

Допинг обычно делается под „медицинским надзором“ или он вводится с помощью медикаментов по назначению врача. Поэтому возникает вопрос, как врачи могут быть привлечены к уголовной или профессиональной ответственности. Среди юристов горячо обсуждается, когда наступает зона уголовного преступления или профессиональной ответственности.

Если врачи прописывают или применяют медикаменты, исключительно в качестве допинга, и нет никакой медицинской необходимости в лечении, то в любом случае речь идет об уголовном преступлении (§ 6 а статья 1 Закона о лекарственных средствах в сочетании с § 95 статья 1 пункт 2 а Закона о лекарственных средствах по немецкому законодательству).

Поэтому врачам рекомендуется, прописывать и применять медикаменты только в том случае, если для этого имеются показания и прием медикамента не нарушает предписания ВАДА и НАДА (например, внутривенные инъекции обычным шприцем, если вводимая субстанция не запрещена, общий объем вводимого вещества не превышает 50 мл и между несколькими отдельными инъекциями имеется промежуток времени, составляющий минимум шесть часов.).

## 9.7 Совместимость

### Можно ли комбинировать PASCORBIN® с приемом селена?

Витамин С и селен выполняют внеклеточно и внутриклеточно важные антиоксидативные функции и незаменимы для поддержания редокс-статуса. Витамин С причисляется к одним из самых эффективных антиоксидантов в гидрофильных компартаментах („отсеках“). Селен является функциональным строительным материалом антиоксидативных ферментов/протеинов, таких как глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и селенопротеин Р.

При оксидативном стрессе комбинация обоих антиоксидантов, вследствие их

различного спектра действия, поддерживает как низкомолекулярный, так и ферментативный антиоксидативный потенциал организма.

#### Оральный прием селенита натрия/оральный прием витамина С

Селен в форме неорганического селенита натрия пассивно абсорбируется при оральном приеме. Для абсорбции необходимо редокс-состояние  $Se^{4+}$ , т.к. элементарный селен ( $Se^0$ ) не абсорбируется. Однако содержащийся в селените натрия ( $Na_2SeO_3$ ) селен ( $Se^{4+}$ ) при значении  $pH < 5$  под влиянием аскорбиновой кислоты восстанавливается в элементарный селен ( $Se^0$ ), который не абсорбируется и биологически не усваивается. При этом сам витамин С окисляется.

В результате обе субстанции преобразовываются в такую форму, в которой они хоть и не являются вредными, но больше не могут выполнять свои функции. Поэтому селенит натрия не следует назначать вместе с витамином С.

**Рекомендация:** Селен в виде селенита натрия (например, Selenase®) принимать утром (натощак); через 1 час принять витамин С орально или парентерально.

**Указание:** Независимо от изложенной выше ситуации, по-видимому, хорошее снабжение витамином С улучшает прием селена (Martin 1989).

#### Оральный прием дрожжевого селена/оральный прием витамина С

Органически связанный селен в форме аминокислоты, селенометионин, (в основном предлагается как „дрожжевой селен“) активно абсорбируется как метионин.

Вследствие этого ковалентного соединения реакция с витамином С не ожидается. Для обеспечения биологической усвояемости селена и витамина С при оральном приеме, селен должен содержаться в виде дрожжевого селена.

#### Парентеральный прием селена/парентеральный прием витамина С

Взаимодействия между витамином С и селенитом в лабораторных условиях происходят при значениях  $pH$  ниже 5 и не возникают в растворах с такими значениями  $pH$ , с какими они находятся в физиологическом диапазоне (внеклеточно: 7,37-7,45 внутриклеточно: 6,8-7,2). Поэтому следует ожидать взаимодействий только при оральном приеме. Однако пока нет информации

касательно биологической усвояемости при одновременном внутривенном применении витамина С и селенита, поэтому при вливаниях необходимо соблюдать безопасный интервал времени.

**Рекомендация:** Парентеральный прием витамина С и селенита проводить с разницей во времени ок. 1 часа. Вводите селенит до витамина С.

### **Можно ли комбинировать внутривенные вливания витамина С с приемом железа?**

В общем, необходимо отметить, что витамин С улучшает биологическую усвояемость железа. Например, это касается улучшенной энтеральной абсорбции не связанного с гемоглобином железа, т.е. ионического железа, содержащегося в растительных пищевых продуктах. Также, по-видимому, витамин С способствует мобилизации железа из инертных накопителей в организме и внедрению в протопегмин. По этой причине у пациентов с хроническими заболеваниями почек, страдающими от резистентности к эритропоэтину, витамин С (300 - 500 мг) вводится для улучшения эритропоэтинового ответа. Однако прием высокодозированного витамина С при заболеваниях накопления железа противопоказан. Так как витамин С является сильным восстановителем и усиливал бы про-оксидативные токсические эффекты свободного железа. В физиологических условиях железо редокс-инактивно связано с протеинами, как например с ферритином.

В таких условиях витамин С не может поддерживать прооксидативное действие. Однако при заболеваниях, связанных с накоплением железа, концентрация свободного железа повышается. Поэтому добавление витамина С в этом случае принципиально противопоказано.

В этом контексте также следует рассматривать комбинированный парентеральный прием высокодозированного витамина С и железа. По теоретическим соображениям непосредственное сочетание витамина С и железа оценивается критически, а также нет никакого клинического опыта.

Поэтому необходимо выдерживать интервал между вливаниями витамина С и

парентеральным приемом железа, т.к. нет точной информации насколько быстро железо связывается с протеинами, в каждом отдельном случае.

Так как у железа более длительный период полураспада чем у витамина С, целесообразно проводить вливания витамина С перед приемом железа, при этом необходимо соблюдать суточный интервал. Если витамин С вливается после парентерального приема железа, то интервал должен составлять по времени минимум 3 - 4 периода полураспада.

### **Какой промежуток времени нужно соблюсти для озоновой терапии?**

Вследствие разнонаправленного терапевтического подхода витамин С и озоновая терапия должны проводиться через определенный промежуток времени (ок. 24 - 48 ч).

### **Можно смешивать PASCORBIN® с другими медикаментами?**

При применении смесей для внутривенных вливаний необходимо учитывать, что в комбинации с другим медикаментом, с юридической точки зрения, создается „новый“ медикамент. И на этот продукт ответственность производителя не распространяется. Даже если инъекция/вливание вновь изготовленного продукта первоначально не имеет отклонений относительно значения pH, осмолярности, температуры или осадков, в конечном счете нет сведений, безопасен ли новый медикамент с точки зрения Закона о лекарственных препаратах, и таким образом, может ли быть применен пациенту. Это особенно важно, когда необходимо провести внутривенные вливания препаратов различных производителей.

Даже если все медикаменты по отдельности регулярно проходят проверки качества, эти результаты не могут быть перенесены на возможное сочетание смеси препаратов. По указанным выше причинам мы не можем и не имеем права заявления об эффективности или переносимости этих новых смесей.

**Имеется ли взаимодействие при назначении иммуномодуляторов/иммунодепрессантов?**

Между внутривенными приемами витамина С в количестве 1 грамма и терапией иммунодепрессантами или иммуномодуляторами необходимо выдерживать временной промежуток, по причине отсутствия клинических данных, касательно возможной взаимодействия.

**10 Фармацевтическая информация PASCORBIN®**

**1 НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПАСКОРБИН®**

Действующее вещество: аскорбиновая кислота 150 мг на 1 мл раствора для инъекций

**2 КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 мл раствора для инъекций содержит 150 мг аскорбиновой кислоты  
1 инъекционный флакон по 50 мл раствора для инъекций содержит:  
фармакологически активный компонент: аскорбиновая кислота 7,5 г.  
Полный перечень остальных компонентов см. раздел 6.1.

**3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций

**4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Показания к применению**

Терапия или профилактика клинических состояний дефицита витамина С, который невозможно восполнить с пищей, например, скорбут, болезнь Мёллера-Барлоу, предцианотное состояние.

Установленное на основании анализов снижение содержания аскорбиновой кислоты в плазме крови может наблюдаться при неправильном и недостаточном питании, инфекционных заболеваниях (активация противинфекционной защиты организма при гриппозных инфекциях и воспалительных процессах), тяжелых травмах, опухолевой кахексии, метгемоглобинемии в детском возрасте.

**4.2 Дозировка, способ и длительность применения**

Если не назначено иначе, до 50 мл раствора для инъекций в качестве дополнения к инфузии.

Для короткой инфузии в периферические вены 50 мл препарата ПАСКОРБИН® разводят 100 мл изотонического раствора поваренной соли и медленно инфузируют.

Замещение витамина С при парентеральном питании:

Для профилактики дефицита витамина С при длительном парентеральном питании

- взрослым вводят внутривенно 100 - 500 мг аскорбиновой кислоты в сутки (что соответствует 0,7 - 3,3 мл препарата ПАСКОРБИН®).
- детям вводят внутривенно 5 - 7 мг аскорбиновой кислоты/кг массы тела в сутки.

Метгемоглобинемия в детском возрасте: Внутривенно вводят однократные дозы аскорбиновой кислоты от 500 до 1000 мг (что соответствует 3,3 - 6,6 мл препарата ПАСКОРБИН®).

При необходимости введение препарата можно повторить, не меняя дозу. Не следует превышать дозировку 100 мг/кг массы тела в сутки.

**Способ и длительность применения**

Внутривенное введение осуществляют медленно.

Длительность применения зависит от клинической картины и лабораторно-диагностических параметров.

#### 4.3 Противопоказания

ПАСКОРБИН® не следует применять при оксалатном уролитиазе и болезнях накопления железа (талассемия, гемохроматоз, сидеробластическая анемия).

**Применение у детей в возрасте до 12 лет:**

- У детей в возрасте до 12 лет в рамках парентерального питания не следует превышать внутривенное введение 5-7 мг аскорбина/кг массы тела в сутки.
- В рамках терапии метгемоглобинемии в детском возрасте не следует превышать суточную дозу 100 мг аскорбиновой кислоты/кг массы тела.

#### 4.4 Специальные предупреждения и меры предосторожности при применении

Внутривенное введение высоких доз препарата ПАСКОРБИН® может приводить к острой почечной недостаточности вследствие почечных камней в результате выпадения кристаллов оксалата кальция в почках. Это наблюдалось уже при дозах 1,5-2,5 г. Пациенты с уже имеющейся почечной недостаточностью подвержены в данном случае особому риску. Необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости (примерно 1,5-2 л в сутки). Поэтому суточная доза витамина С для пациентов с рецидивирующим образованием камней в почках не должна превышать 100-200 мг. Пациенты с тяжелой или терминальной почечной недостаточностью (диализные больные) могут получать не более 50-100 мг витамина С в сутки.

А инъекционный флакон по 50 мл раствора для инъекций содержит 42,3 ммоль (972 мг) натрия. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с ограничением поваренной соли.

У больных с дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах при введении высоких доз витамина С (4 г в сутки) в отдельных случаях наблюдался тяжелый гемолиз. Поэтому суточная доза аскорбиновой кислоты не должна превышать 100-500 мг.

У пациентов с известными нарушениями респираторной функции (напр., обструктивные и рестриктивные заболевания бронхов и легких) при введении высоких доз препарата ПАСКОРБИН® в отдельных случаях может появляться острое диспноэ. Поэтому у таких пациентов рекомендуется начинать лечение с более низких доз.

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

ПАСКОРБИН® может (ввиду высокого окислительно-восстановительного потенциала) изменять химический состав других препаратов; поэтому при рассмотрении возможности совместного применения необходимо убедиться в его совместимости с другими препаратами.

Аскорбиновая кислота может оказывать влияние на действие антикоагулянтов.

Одновременное применение аскорбиновой кислоты и флуфеназина снижает концентрацию флуфеназина в плазме. При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой происходит повышение выведения с мочой аскорбиновой кислоты и уменьшение экскреции ацетилсалициловой кислоты. Салицилаты ингибируют всасывание аскорбиновой кислоты в лейкоцитах и тромбоцитах.

При химиотерапии, высокие дозы витамина С следует назначать не ранее, чем через 1-3 дня (в зависимости от периода полувыведения химиотерапевтического препарата) после химиотерапии, поскольку нет клинических данных о возможном взаимодействии.

**Особое указание для диабетиков:**

Парентеральное введение аскорбиновой кислоты влияет на результаты измерения глюкозы в крови больных диабетом.

#### 4.6 Беременность и лактация

В период беременности и кормления грудью суточная доза аскорбиновой кислоты не должна превышать 100-500 мг. Аскорбиновая кислота выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

#### 4.7 Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Неприменимо.

#### 4.8 Побочные эффекты

При оценке побочных эффектов в основу кладутся следующие категории частоты их возникновения:

Очень часто (> 1/10)

Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10)

Нечасто (от ≥ 1/1 000 до < 1/100)

Редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000)

Очень редко (< 1/10 000)

Неизвестно (частоту невозможно установить на основании имеющихся данных)

Очень редко наблюдались респираторные и кожные реакции гиперчувствительности.

В отдельных случаях могут появляться преходящие симптомы нарушения кровообращения (например, головокружение, тошнота, расстройство зрения). При острых инфекциях в очень редких случаях наблюдался озноб и повышение температуры тела.

#### 4.9 Передозировка

Риск гемолиза и камней в почках см. раздел „Предупреждения и меры предосторожности при применении“.

### 5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Аскорбиновая кислота (витамин С)

Код АТХ: A11GA01

Аскорбиновая кислота является жизненно важным для человека активным веществом. Аскорбиновая кислота и продукт ее метаболизма дегидроаскорбиновая кислота образуют физиологически важную окислительно-восстановительную систему.

Благодаря своему окислительно-восстановительному потенциалу витамин С является кофактором многочисленных ферментных систем (образование коллагена; биосинтез катехоламинов; гидроксирование стероидов, тирозина и ксенобиотиков; биосинтез карнитина; регенерация тетрагидрофолиевой кислоты; альфа-амидирование пептидов, например, АКГ и гастрин).

Кроме того, дефицит витамина С отрицательно влияет на иммунную защиту, в частности на хемотаксис, активацию комплемента и продукцию интерферонов.

Молекулярно-биологические функции витамина С еще полностью не выяснены.

Восстанавливая ионы железа и образуя хелатные соединения железа, аскорбиновая кислота улучшает всасывание солей железа. Она блокирует цепные реакции, вызываемые свободными радикалами кислорода в водных секторах организма. Антиоксидантное действие витамина С на биохимическом уровне тесно связано с витаминами Е, А и каротиноидами. Уменьшение числа потенциальных канцерогенов в желудочно-кишечном тракте под воздействием аскорбиновой кислоты еще недостаточно доказано.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

Аскорбиновая кислота абсорбируется в проксимальном отделе тонкой кишки в зависимости от концентрации. С повышением разовой дозы биодоступность понижается до 60-75 % после 1 г, примерно до 40 % после 3 г и примерно до 16 % после 12 г. Неабсорбированная часть расщепляется кишечной флорой толстой кишки преимущественно до CO<sub>2</sub> и органических кислот.

У здоровых взрослых максимальный метаболический оборот от 40 до 50 мг/сутки достигается при максимальных концентрациях в плазме от 0,8 до 1,0 мг/дл. Общий суточный оборот составляет примерно 1 мг/кг массы тела. При чрезвычайно высоких пероральных дозах приблизительно через три часа кратковременно достигаются концентрации в плазме до 4,2 мг/дл.

В этих условиях более 80 % аскорбиновой кислоты выводится в неизменном виде с мочой. Время полувыведения составляет в среднем 2,9 часа. Выведение через почки осуществляется путем гломерулярной фильтрации и следующей за ней реабсорбции в проксимальном канальце. Верхние предельные концентрации у здоровых взрослых составляют у мужчин  $1,34 \pm 0,21$  мг и у женщин  $1,46 \pm 0,22$  мг аскорбиновой кислоты на децилитр плазмы.

Общее содержание аскорбиновой кислоты в организме составляет как минимум 1,5 г после поступления высоких доз примерно 180 мг в сутки. Аскорбиновая кислота накапливается в гипофизе, надпочечниках, хрусталиках глаз и лейкоцитах.

## 5.3 Доклинические данные о безопасности

- а) Острая токсичность  
см. раздел 4.9 „Передозировка“.
- б) Субхроническая и хроническая токсичность  
В испытаниях на субхроническую и хроническую токсичность у крыс не было получено указаний на токсическое действие.
- в) Мутагенный и канцерогенный потенциал  
Долгосрочные испытания на мышах не дали указаний на канцерогенный потенциал. Исследования на клеточных культурах или в экспериментах на животных не дали указаний на мутагенное действие в терапевтическом диапазоне доз.
- г) Репродуктивная токсичность  
В исследованиях на двух видах животных при суточных дозах до 1000 мг/кг массы тела не было выявлено фетотоксических эффектов.  
Аскорбиновая кислота выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер посредством простой диффузии.

## 5.4 Прочие указания

После введения граммовых доз препарата концентрация аскорбиновой кислоты в моче может достигать уровня, влияющего на правильность результатов лабораторного измерения ряда химических соединений (глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, неорганических фосфатов). Кроме того, при анализе стула на скрытую кровь возможен ложноотрицательный результат после введения граммовых доз.

В общем плане, на химические методы доказательства, основанные на цветных реакциях, может быть оказано отрицательное влияние.

### *Наличие витамина С и удовлетворение потребности в нем*

Витамин С находится только в овощах и фруктах в достаточном количестве, необходимом для удовлетворения потребности в нем. Вследствие его легкой окисляемости и растворимости возникают существенные потери при приготовлении путем термообработки (зеленые овощи до 60 %, картофель до 25 %). Во фруктах аскорбиновая

кислота в значительной мере стабильна вследствие области кислого pH. В листовых овощах непосредственно после сбора урожая начинается ферментное разложение пероксидазами (при комнатной температуре в течение 48 часов свыше 50 %), которое можно предотвратить путем бланшировки, например, при консервации. Содержание витамина С в коровьем молоке не защищает грудных младенцев от болезни дефицита витамина С.

### *Явления дефицита витамина С*

Клинически явная болезнь дефицита витамина С (скорбут или болезнь Мёллера-Барлоу) развивается постепенно на протяжении нескольких месяцев из состояния латентного дефицита витамина С. Общие заболевания как, например, корь, эпидемический гепатит, тяжелые травмы, синдромы мальабсорбции или длительный прием различных лекарственных препаратов (напр., салицилаты и тетрациклины) могут это значительно ускорить.

Ранними неспецифическими симптомами являются пониженная физическая работоспособность и психометрически объективируемые функциональные нарушения, такие как повышенная утомляемость или раздражимость. Позднее появляется повышенная ломкость капилляров с петехиями, микрогематурией, пониженной резистентностью к инфекциям (преимущественно вследствие сниженного фагоцитоза), сопровождаемая гингивитом (после прорезывания зубов), затем могут возникать обширные кровотечения из слизистых оболочек и кожи (экхимозы и кровоподтеки), вначале распознаваемые на подязычной слизистой и маргинальном десневом краю. Часто возникающим сопутствующим синдромом является гипохромная, микроцитарная, часто железорефрактерная анемия.

Одновременно замедляется заживление ран и усложняется образование рубца соединительной ткани. Кроме того, у грудных младенцев возникают субпериостальные гематомы и кровоподтеки в зонах роста длинных трубчатых костей, являющиеся очень болезненными (болезнь Мёллера-Барлоу). У взрослых и грудных младенцев болезнь дефицита витамина С может привести к смерти. При надлежащем лечении аскорбиновой кислотой даже в случае тяжелого заболевания можно рассчитывать на полное выздоровление без отдаленных последствий.

Этиологию изменений следует объективировать путем доказательства сильно пониженной концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови (менее 0,1 мг/дл или 6 мкмоль/л) и в лейкоцитах (менее 5 мг/дл или 280 мкмоль/л).

Удовлетворение потребности в витамине С можно, помимо прочего, характеризовать посредством его концентрации в плазме крови. Предельные значения достаточного удовлетворения потребности в витамине С (0,5 мг/дл у мужчин, 0,55 мг/дл у женщин) у здоровых в Федеративной Республике Германия не достигаются только в редких случаях. Это распространяется также на беременных и кормящих женщин. Однако при длительном кормлении грудью на протяжении нескольких месяцев часто происходит понижение концентрации аскорбиновой кислоты в плазме и молоке. То же самое действительно для консервированного молока.

Повышенная потребность в витамине С у сильных курильщиков среди взрослых молодого и среднего возраста в большинстве случаев удовлетворяется.

К группам риска относятся пожилые люди в возрасте свыше 65 лет (чаще мужчины, чем женщины), лица, регулярно потребляющие алкоголь в больших количествах, курильщики, беременные и кормящие женщины, а также лица с однообразным питанием. Длительный прием лекарственных препаратов (прежде всего салицилатов, тетрациклинов и кортикостероидов) может привести к сокращению резервов витамина С.

Ярко выраженное падение концентрации витамина С в плазме крови и лейкоцитах имеет место при острых инфекционных заболеваниях, при тяжелых заболеваниях паренхимы печени, при тяжелых травмах и при гемодиализе. Пониженные концентрации витамина С в плазме и лейкоцитах встречаются также при хронических инфекционных заболеваниях, тяжелых синдромах мальабсорбции и на конечных стадиях опухолевых заболеваний.

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 6.1 Перечень остальных компонентов

Остальные компоненты: натрия гидрокарбонат, вода для инъекций.

### 6.2 Несовместимости

Аскорбиновая кислота обладает сильным окислительно-восстановительным потенциалом. Поэтому в каждом отдельном случае необходимо проверять химическую совместимость при одновременном применении других лекарственных препаратов.

### 6.3 Срок годности

2 года.

Данный лекарственный препарат не следует применять по истечении срока годности.

### 6.4 Особые условия хранения

Хранить при температуре до 25°C!

Хранить в защищенном от света месте.

Смесь препарата ПАСКОРБИН® и изотонического раствора поваренной соли для короткой инфузии в периферические вены используют незамедлительно. Неиспользованные остатки выбрасывают.

### 6.5 Вид и содержимое упаковок

Оригинальные упаковки с

инъекционным флаконом по 50 мл

Клинические упаковки, содержащие

20 инъекционным флаконом по 50 мл

Не все размеры упаковки могут поступать в продажу.

### 6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Специальные данные отсутствуют.

## 7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Паское фармацевтише Препарате ГмбХ

Шифенбергер Вер 55

D-35394 Гиссен

телефон: +49 (0)641/79 60-0 - телефакс: +49 (0)641/79 60-1

интернет: www.pascos.de / э-почта: info@pascos.de

## 8 РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР

DV N° 11-00365

## 9 ДАТА РЕГИСТРАЦИИ / ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

16.05.2011

## 10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

16.05.2011

## 11 УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускается по рецепту

## 11 Список Литературы

- Aderele, W. I., S. I. Ete, et al. (1985). „Plasma vitamin C (ascorbic acid) levels in asthmatic children.“ Afr J Med Med Sci 14(3-4): 115-120.
- Alcantara-Martos, T., A. D. Delgado-Martinez, et al. (2007). „Effect of vitamin C on fracture healing in elderly Osteogenic Disorder Shionogi rats.“ J Bone Joint Surg Br 89(3): 402-407.
- Amabile-Cuevas, C. F., R. Pina-Zentella, et al. (1991). „Decreased resistance to antibiotics and plasmid loss in plasmid-carrying strains of Staphylococcus aureus treated with ascorbic acid.“ Mutat Res 264(3): 119-125.
- Amb, S., S. P. Hussain, et al. (1999). „Cancer-prone oxyradical overload disease.“ IARC Sci Publ(150): 295-302.
- Armour, J., K. Tymi, et al. (2001). „Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat.“ J Appl Physiol 90(3): 795-803.
- Ärztzeitung (2005). „Wie chronische Entzündungen Krebs den Weg ebnen.“ Ärztzeitung 15.11.2005.
- Ashour, M., S. Salem, et al. (2000). „Antioxidant status in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) living in Cairo, Egypt.“ Int J Food Sci Nutr 51(2): 85-90.
- Babu, J. R., S. Sundravel, et al. (2000). „Salubrious effect of vitamin C and vitamin E on tamoxifen-treated women in breast cancer with reference to plasma lipid and lipoprotein levels.“ Cancer Lett 151(1): 1-5.
- Baskol, G., H. Demir, et al. (2005). „Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis.“ Cell Biochem Funct.
- Basu, S., K. Michaelsson, et al. (2001). „Association between oxidative stress and bone mineral density.“ Biochem Biophys Res Commun 288(1): 275-279.
- Beaune, G., C. Martin, et al. (2007). „[Vitamin C measurements in vulnerable populations: 4 cases of scurvy].“ Ann Biol Clin (Paris) 65(1): 65-69.
- Bengmark, S. (2004). „Acute and „chronic“ phase reaction-a mother of disease.“ Clin Nutr 23(6): 1256-1266.
- Berger, M. M. (2009). „Vitamin C requirements in parenteral nutrition.“ Gastroenterology 137(5 Suppl): S70-78.
- Biesalski, H. K. and G. P. McGregor (2007). „Antioxidant therapy in critical care-is the microcirculation the primary target?“ Crit Care Med 35(9 Suppl): S577-583.
- Binfare, R. W., A. O. Rosa, et al. (2009). „Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: evidence for the involvement of monoaminergic neurotransmission.“ Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(3): 530-540.
- Block, G. (1991). „Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer.“ Am J Clin Nutr 54 (6 Suppl): 1310S-1314S.
- Boldogh, I., A. Bacs, et al. (2005). „ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation.“ J Clin Invest 115(8): 2169-2179.

- Bowler, R. P. (2004). „Oxidative stress in the pathogenesis of asthma.“ *Curr Allergy Asthma Rep* 4(2): 116-122.
- Bowler, R. P. and J. D. Crapo (2002). „Oxidative stress in allergic respiratory diseases.“ *J Allergy Clin Immunol* 110(3): 349-356.
- Bowler, R. P., L. W. Velsor, et al. (2003). „Pulmonary edema fluid antioxidants are depressed in acute lung injury.“ *Crit Care Med* 31(9): 2309-2315.
- Boxman, I. L., J. Kempenaar, et al. (2002). „Induction of HSP27 nuclear immunoreactivity during stress is modulated by vitamin C.“ *Exp Dermatol* 11(6): 509-517.
- Brody, S., R. Preut, et al. (2002). „A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress.“ *Psychopharmacology (Berl)* 159(3): 319-324.
- Cahill, L., P. N. Corey, et al. (2009). „Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults.“ *Am J Epidemiol* 170(4): 464-471.
- Cameron, E. (1991). „Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer.“ *Med Hypotheses* 36(3): 190-194.
- Cameron, E. and L. Pauling (1978). „Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 75(9): 4538-4542.
- Campos, A. C., A. K. Groth, et al. (2008). „Assessment and nutritional aspects of wound healing.“ *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11(3): 281-288.
- Capuron, L., S. Su, et al. (2008). „Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link?“ *Biol Psychiatry* 64(10): 896-900.
- Casalino-Matsuda, S. M., M. E. Monzon, et al. (2004). „Role of hyaluronan and reactive oxygen species in tissue kallikrein-mediated epidermal growth factor receptor activation in human airways.“ *J Biol Chem* 279(20): 21606-21616.
- Cerhan, J. R., K. G. Saag, et al. (2003). „Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women.“ *Am J Epidemiol* 157(4): 345-354.
- Cevikel, M. H., P. Tuncyurek, et al. (2008). „Supplementation with high-dose ascorbic acid improves intestinal anastomotic healing.“ *Eur Surg Res* 40(1): 29-33.
- Chang, C. W., M. J. Chen, et al. (2007). „Scurvy in a patient with depression.“ *Dig Dis Sci* 52(5): 1259-1261.
- Chaudhuri, A. and P. O. Behan (2004). „In vivo magnetic resonance spectroscopy in chronic fatigue syndrome.“ *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71(3): 181-183.
- Chen, H., R. J. Karne, et al. (2006). „High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance.“ *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(1): H137-145.
- Chen, J. Y., C. Y. Chang, et al. (2009). „Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain.“ *Clin J Pain* 25(7): 562-569.

- Chen, J. Y., C. C. Chu, et al. (2006). „Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C.“ *Anesth Analg* 103(6): 1616-1617.
- Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2005). „Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues.“ *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Chen, Q., M. G. Espey, et al. (2008). „Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(32): 11105-11109.
- Creagan, E. T., C. G. Moertel, et al. (1979). „Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial.“ *N Engl J Med* 301(13): 687-690.
- Davis, R. H., K. Y. Rosenthal, et al. (1990). „Vitamin C influence on localized adjuvant arthritis.“ *J Am Podiatr Med Assoc* 80(8): 414-418.
- del Rincon, I. D., K. Williams, et al. (2001). „High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors.“ *Arthritis Rheum* 44(12): 2737-2745.
- Dessein, P. H., B. I. Joffe, et al. (2005). „Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis.“ *Arthritis Res Ther* 7(3): R634-643.
- Deved, V., P. Poyah, et al. (2009). „Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis.“ *Am J Kidney Dis* 54(6): 1089-1097.
- DGE, Ö. (2000). „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Vitamin C.“ *Umschau Braus* 1. Auflage: 137-144.
- Drolet, M., M. Brisson, et al. (2010). „The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study.“ *CMAJ* 182(16): 1731-1736.
- Du, W. D., Z. R. Yuan, et al. (2003). „Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms.“ *World J Gastroenterol* 9(11): 2565-2569.
- Ellingsen, I., I. Seljeflot, et al. (2009). „Vitamin C consumption is associated with less progression in carotid intima media thickness in elderly men: A 3-year intervention study.“ *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19(1): 8-14.
- Espey, M. G., P. Chen, et al. (2011). „Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer.“ *Free Radic Biol Med* 50(11): 1610-1619.
- Fain, O., E. Mathieu, et al. (1998). „Scurvy in patients with cancer.“ *Bmj* 316(7145): 1661-1662.
- Farah, A. (2009). „The role of L-methylfolate in depressive disorders.“ *CNS Spectr* 14(1 Suppl 2): 2-7.
- Ferretti, G., T. Bacchetti, et al. (2008). „Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation.“ *Clin Biochem* 41(6): 381-386.
- Fischer, B. and J. Voynow (2000). „Neutrophil elastase induces MUC5AC messenger RNA expression by an oxidant-dependent mechanism.“ *Chest* 117(5 Suppl 1): 317S-320S.
- Fischer, B. M. and J. A. Voynow (2002). „Neutrophil elastase induces MUC5AC gene expression in airway epithelium via a pathway involving reactive oxygen species.“ *Am J Respir Cell Mol Biol* 26(4): 447-452.
- Fogarty, A., S. A. Lewis, et al. (2006). „Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial.“ *Respir Med* 100(1): 174-179.

- Franco, O. H., A. Peeters, et al. (2005). „Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis.“ *Hypertension* 46(2): 280-286.
- Frikke-Schmidt, H. and J. Lykkesfeldt (2009). „Role of marginal vitamin C deficiency in atherogenesis: in vivo models and clinical studies.“ *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104(6): 419-433.
- Fromberg, A., D. Gutsch, et al. (2011). „Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs.“ *Cancer Chemother Pharmacol* 67(5): 1157-1166.
- Giannesi, F., B. Fattori, et al. (2003). „Ultrastructural and ultracytochemical study of the human nasal respiratory epithelium in vasomotor rhinitis.“ *Acta Otolaryngol* 123(8): 943-949.
- Goldbaum, J. S. (1982). „Vitamin C: the use of megascorbate therapy in general practice. A clinical experience.“ *Australas Nurses J* 11(4): 20-21.
- Goldschmidt, M. C. (1991). „Reduced bactericidal activity in neutrophils from scorbutic animals and the effect of ascorbic acid on these target bacteria in vivo and in vitro.“ *Am J Clin Nutr* 54(6 Suppl): 1214S-1220S.
- Gröber, U. (2002). „Orthomolekulare Medizin.“ *Wiss. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*.
- Grossi, G., A. Perski, et al. (2003). „Physiological correlates of burnout among women.“ *J Psychosom Res* 55(4): 309-316.
- Hagfors, L., P. Leanderson, et al. (2003). „Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis.“ *Nutr J* 2(1): 5.
- Hall, S. L. and G. A. Greendale (1998). „The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study.“ *Calcif Tissue Int* 63(3): 183-189.
- Hanazawa, T., J. D. Antuni, et al. (2000). „Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis.“ *J Allergy Clin Immunol* 105(1 Pt 1): 58-64.
- Handelman, G. J. (2007). „Vitamin C deficiency in dialysis patients—are we perceiving the tip of an iceberg?“ *Nephrol Dial Transplant* 22(2): 328-331.
- Hapuarachchi, J. R., A. H. Chalmers, et al. (2003). „Changes in clinically relevant metabolites with psychological stress parameters.“ *Behav Med* 29(2): 52-59.
- Hoffer, L. J., M. Levine, et al. (2008). „Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy.“ *Ann Oncol* 19(11): 1969-1974.
- Hussain, S. P., L. J. Hofseth, et al. (2003). „Radical causes of cancer.“ *Nat Rev Cancer* 3(4): 276-285.
- Ilich, J. Z., R. A. Brownbill, et al. (2003). „Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density.“ *Eur J Clin Nutr* 57(4): 554-565.
- Israel, D. A. and R. M. Peek, Jr. (2006). „The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis.“ *Curr Opin Gastroenterol* 22(1): 3-7.
- Jablonski, K. L., D. R. Seals, et al. (2007). „High-dose ascorbic acid infusion abolishes chronic vasoconstriction and restores resting leg blood flow in healthy older men.“ *J Appl Physiol* 103(5): 1715-1721.

- Jackson, T. S., A. Xu, et al. (1998). „Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations.“ *Circ Res* 83(9): 916-922.
- Jagetia, G. C., G. K. Rajanikant, et al. (2007). „Ascorbic acid increases healing of excision wounds of mice whole body exposed to different doses of gamma-radiation.“ *Burns* 33(4): 484-494.
- Jammes, Y., J. G. Steinberg, et al. (2005). „Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise.“ *J Intern Med* 257(3): 299-310.
- Jaswal, S., H. C. Mehta, et al. (2003). „Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy.“ *Clin Chim Acta* 338(1-2): 123-129.
- Johnston, C. S., L. J. Martin, et al. (1992). „Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis.“ *J Am Coll Nutr* 11(2): 172-176.
- Kalayci, O., T. Besler, et al. (2000). „Serum levels of antioxidant vitamins (alpha tocopherol, beta carotene, and ascorbic acid) in children with bronchial asthma.“ *Turk J Pediatr* 42(1): 17-21.
- Kamanli, A., M. Naziroglu, et al. (2004). „Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis.“ *Cell Biochem Funct* 22(1): 53-57.
- Karakula, H., A. Opolska, et al. (2009). „[Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine].“ *Pol Merkur Lekarski* 26(152): 136-141.
- Kawamoto, K. and H. Matsuda (2004). „Nerve growth factor and wound healing.“ *Prog Brain Res* 146: 369-384.
- Kelly, F. J. (1998). „Use of antioxidants in the prevention and treatment of disease.“ *J Int Fed Clin Chem* 10(1): 21-23.
- Kennedy, D. D., K. L. Tucker, et al. (2004). „Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.“ *Am J Clin Nutr* 79(6): 1029-1036.
- Kennedy, M., K. Bruninga, et al. (2001). „Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C.“ *Am J Gastroenterol* 96(4): 1080-1084.
- Khanzode, S. D., G. N. Dakhale, et al. (2003). „Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors.“ *Redox Rep* 8(6): 365-370.
- Khaw, K. T., S. Bingham, et al. (2001). „Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.“ *Lancet* 357(9257): 657-663.
- Kim, D. S., M. S. Lee, et al. (2005). „Effect modification by vitamin C on the relation between gastric cancer and *Helicobacter pylori*.“ *Eur J Epidemiol* 20(1): 67-71.
- Kim, J. Y. and S. M. Lee (2004). „Effect of ascorbic acid on hepatic vasoregulatory gene expression during polymicrobial sepsis.“ *Life Sci* 75(16): 2015-2026.
- Koike, K. and K. Moriya (2005). „Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH.“ *J Gastroenterol* 40(4): 329-336.
- Kowalski, J., B. Janiszewska-Drobinska, et al. (2004). „[Plasma antioxidative activity in patients with pulmonary tuberculosis].“ *Pol Merkuriusz Lek* 16(92): 119-122.

- Kurbacher, C. M., U. Wagner, et al. (1996). „Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro.“ *Cancer Lett* 103(2): 183-189.
- Lanzillotti, J. S. and A. M. Tang (2005). „Micronutrients and HIV disease: a review pre- and post-HAART.“ *Nutr Clin Care* 8(1): 16-23.
- Lean, J. M., J. T. Davies, et al. (2003). „A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss.“ *J Clin Invest* 112(6): 915-923.
- Lee, K. W., H. J. Lee, et al. (2002). „Preventive effects of vitamin C on carcinogenesis.“ *Lancet* 359(9301): 172.
- Lehr, H. A., G. Germann, et al. (2006). „Consensus Meeting on „Relevance of Parenteral Vitamin C in Acute Endothelial Dependent Pathophysiological Conditions (EDPC)“.“ *Eur J Med Res* 11(12): 516-526.
- Leveque, N., S. Robin, et al. (2004). „In vivo assessment of iron and ascorbic acid in psoriatic dermis.“ *Acta Derm Venereol* 84(1): 2-5.
- Leveque, N., S. Robin, et al. (2003). „High iron and low ascorbic acid concentrations in the dermis of atopic dermatitis patients.“ *Dermatology* 207(3): 261-264.
- Levine, M., C. Conry-Cantilena, et al. (1996). „Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(8): 3704-3709.
- Levine, M., S. C. Rumsey, et al. (1999). „Criteria and recommendations for vitamin C intake.“ *Jama* 281(15): 1415-1423.
- Llobet, D., N. Eritja, et al. (2008). „Antioxidants block proteasome inhibitor function in endometrial carcinoma cells.“ *Anticancer Drugs* 19(2): 115-124.
- Long, C. L., K. I. Maull, et al. (2003). „Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured.“ *J Surg Res* 109(2): 144-148.
- Lunec, J. and D. R. Blake (1985). „The determination of dehydroascorbic acid and ascorbic acid in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA).“ *Free Radic Res Commun* 1(1): 31-39.
- Maccio, A., C. Madeddu, et al. (2005). „Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia.“ *Blood* 106(1): 362-367.
- MacDonald, L., A. E. Thumser, et al. (2002). „Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line.“ *Br J Nutr* 87(2): 97-100.
- Madebo, T., B. Lindfjorn, et al. (2003). „Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia.“ *Am J Clin Nutr* 78(1): 117-122.
- Maggio, D., M. Barabani, et al. (2003). „Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study.“ *J Clin Endocrinol Metab* 88(4): 1523-1527.

- Maradit-Kremers, H., C. S. Crowson, et al. (2005). „Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study.“ *Arthritis Rheum* 52(2): 402-411.
- Maradit-Kremers, H., P. J. Nicola, et al. (2005). „Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study.“ *Arthritis Rheum* 52(3): 722-732.
- Marcus, S. L., D. P. Petrylak, et al. (1991). „Hypovitaminosis C in patients treated with high-dose interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells.“ *Am J Clin Nutr* 54(6 Suppl): 1292S-1297S.
- Maurice, M. M., H. Nakamura, et al. (1997). „Evidence for the role of an altered redox state in hyporesponsiveness of synovial T cells in rheumatoid arthritis.“ *J Immunol* 158(3): 1458-1465.
- May, J. M., Z. C. Qu, et al. (2009). „Transfer of ascorbic acid across the vascular endothelium: mechanism and self-regulation.“ *Am J Physiol Cell Physiol* 297(1): C169-178.
- Mayland, C. R., M. I. Bennett, et al. (2005). „Vitamin C deficiency in cancer patients.“ *Palliat Med* 19(1): 17-20.
- McAlindon, T. E., P. Jacques, et al. (1996). „Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis?“ *Arthritis Rheum* 39(4): 648-656.
- McNulty, P. H., B. J. Robertson, et al. (2007). „Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease.“ *J Appl Physiol* 102(5): 2040-2045.
- Melhem, A., M. Stern, et al. (2005). „Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial.“ *J Clin Gastroenterol* 39(8): 737-742.
- Mirvish, S. S., A. C. Grandjean, et al. (1998). „Effect of ascorbic acid dose taken with a meal on nitrosoprolinuria excretion in subjects ingesting nitrate and proline.“ *Nutr Cancer* 31(2): 106-110.
- Moertel, C. G., T. R. Fleming, et al. (1985). „High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison.“ *N Engl J Med* 312(3): 137-141.
- Monti, D. A., E. Mitchell, et al. (2012). „Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer.“ *PLoS One* 7(1): e29794.
- Moreau, K. L., A. R. DePaulis, et al. (2007). „Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women.“ *J Appl Physiol* 102(3): 890-895.
- Moreau, K. L., K. M. Gavin, et al. (2006). „Oxidative stress explains differences in large elastic artery compliance between sedentary and habitually exercising postmenopausal women.“ *Menopause* 13(6): 951-958.
- Muralikrishnan, G., V. Amalan Stanley, et al. (2001). „Dual role of vitamin C on lipid profile and combined application of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil treatment in fibrosarcoma-bearing rats.“ *Cancer Lett* 169(2): 115-120.
- Nathens, A. B., M. J. Neff, et al. (2002). „Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients.“ *Ann Surg* 236(6): 814-822.
- Nikolaev, M. P., A. I. Logunov, et al. (1994). „[Clinical and biochemical aspects in the treatment of acute maxillary sinusitis with antioxidants].“ *Vestn Otorinolaringol*(1): 22-26.

- Niwa, Y., H. Sumi, et al. (2003). „Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan.“ *Br J Dermatol* 149(2): 248-254.
- Nualart, F. J., C. I. Rivas, et al. (2003). „Recycling of vitamin C by a bystander effect.“ *J Biol Chem* 278(12): 10128-10133.
- Ochoa-Brust, G. J., A. R. Fernandez, et al. (2007). „Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy.“ *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(7): 783-787.
- Okayama, Y. (2005). „Oxidative Stress in Allergic and Inflammatory Skin Diseases.“ *Current Drug Targets* 4: 517-519.
- Okuda, M., K. Li, et al. (2002). „Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein.“ *Gastroenterology* 122(2): 366-375.
- Omata, N., H. Tsukahara, et al. (2001). „Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis.“ *Life Sci* 69(2): 223-228.
- Ozcan, M. E., M. Gulec, et al. (2004). „Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders.“ *Int Clin Psychopharmacol* 19(2): 89-95.
- Padayatty, S. J., H. D. Riordan, et al. (2006). „Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases.“ *Cmaj* 174(7): 937-942.
- Padayatty, S. J., H. Sun, et al. (2004). „Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use.“ *Ann Intern Med* 140(7): 533-537.
- Pancewicz, S. A., E. Skrzydlewska, et al. (2001). „Role of reactive oxygen species (ROS) in patients with erythema migrans, an early manifestation of Lyme borreliosis.“ *Med Sci Monit* 7(6): 1230-1235.
- Panush, R. S. and J. C. Delafuente (1985). „Vitamins and immunocompetence.“ *World Rev Nutr Diet* 45: 97-132.
- Pattison, D. J., A. J. Silman, et al. (2004). „Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: respective nested case-control study.“ *Ann Rheum Dis* 63(7): 843-847.
- Pearson, P., J. Britton, et al. (2005). „Lung function and blood levels of copper, selenium, vitamin C and vitamin E in the general population.“ *Eur J Clin Nutr* 59(9): 1043-1048.
- Perrone, G., T. Hideshima, et al. (2009). „Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo.“ *Leukemia* 23(9): 1679-1686.
- Peterkofsky, B. (1991). „Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy.“ *Am J Clin Nutr* 54(6 Suppl): 1135S-1140S.
- Polidori, M. C. and P. Mecocci (2002). „Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease.“ *J Alzheimers Dis* 4(6): 513-518.
- Polidori, M. C., P. Mecocci, et al. (2004). „Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation.“ *Arch Biochem Biophys* 423(1): 109-115.

- Pollard, H. B., M. A. Levine, et al. (2010). „Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer.“ *In Vivo* 24(3): 249-255.
- Prasad, K. N., P. K. Sinha, et al. (1979). „Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(2): 829-832.
- Remans, P. H., M. van Oosterhout, et al. (2005). „Intracellular free radical production in synovial T lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis.“ *Arthritis Rheum* 52(7): 2003-2009.
- Richards, R. S., T. K. Roberts, et al. (2000). „Blood parameters indicative of oxidative stress are associated with symptom expression in chronic fatigue syndrome.“ *Redox Rep* 5(1): 35-41.
- Rocha-Pereira, P., A. Santos-Silva, et al. (2004). „Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis.“ *Br J Dermatol* 150(2): 232-244.
- Rumelin, A. (2009). „Ascorbic Acid in postoperative intensive care patients - biochemical aspects and clinical experience.“ *Curr Med Chem* 16(2): 184-188.
- Rumelin, A., U. Jaehde, et al. (2005). „Early postoperative substitution procedure of the antioxidant ascorbic acid.“ *J Nutr Biochem* 16(2): 104-108.
- Rumsey, S. C., O. Kwon, et al. (1997). „Glucose transporter isoforms GLUT1 and GLUT3 transport dehydroascorbic acid.“ *J Biol Chem* 272(30): 18982-18989.
- Sahoo, P. K. and S. C. Mukherjee (2003). „Immunomodulation by dietary vitamin C in healthy and aflatoxin B1-induced immunocompromised rohu (Labeo rohita).“ *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26(1): 65-76.
- Sakai, A., T. Hirano, et al. (1999). „Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats.“ *Arch Orthop Trauma Surg* 119(3-4): 121-126.
- Salem, T. A., M. F. El-Refaei, et al. (2003). „Study of antioxidant enzymes level and phagocytic activity in chronic liver disease patients.“ *Egypt J Immunol* 10(1): 37-45.
- Sarandol, A., E. Sarandol, et al. (2007). „Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems.“ *Hum Psychopharmacol* 22(2): 67-73.
- Sarisözen, B., K. Durak, et al. (2002). „The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats.“ *J Int Med Res* 30(3): 309-313.
- Sarris, J., N. Schoendorfer, et al. (2009). „Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments.“ *Nutr Rev* 67(3): 125-131.
- Sattar, N. and I. B. McInnes (2005). „Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions.“ *Curr Opin Rheumatol* 17(3): 286-292.
- Schaafsma, A., P. J. de Vries, et al. (2001). „Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins.“ *Crit Rev Food Sci Nutr* 41(4): 225-249.
- Schencking, M. and K. Kraft (2011). „Cantharidin patches and intravenous administration of vitamin C in the concomitant treatment of herpes zoster: a case report.“ *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 9(4): 410-413.
- Schencking, M., H. Sandholzer, et al. (2010). „Intravenous administration of vitamin C in the treatment of herpetic neuralgia: two case reports.“ *Med Sci Monit* 16(5): CS58-61.

- Schencking, M., C. Vollbracht, et al. (2012). „Intravenous Vitamin C in the treatment of shingles: Results of a multicenter prospective cohort study.“ *Med Sci Monit* 18(4): CR215-224.
- Schmidt, M. (2007). „Die Vitamin C Hochdosis Infusions-Therapie bei Harninfekten und Harninkontinenz.“ *Acta Biologica* 1: 12-18.
- Seshu, J., J. A. Boylan, et al. (2004). „A conservative amino acid change alters the function of BosR, the redox regulator of *Borrelia burgdorferi*.“ *Mol Microbiol* 54(5): 1352-1363.
- Shanmugasundaram, K., S. Kumar, et al. (2001). „Excessive free radical generation in the blood of children suffering from asthma.“ *Clinica Chimica Acta*: 107-114.
- Sherman, D. L., J. F. Keane, Jr., et al. (2000). „Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension.“ *Hypertension* 35(4): 936-941.
- Shindo, Y., E. Witt, et al. (1994). „Recovery of antioxidants and reduction in lipid hydroperoxides in murine epidermis and dermis after acute ultraviolet radiation exposure.“ *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 10(5): 183-191.
- Shinke, T., J. Shite, et al. (2007). „Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction.“ *Am Heart J* 154(4): 645 e641-648.
- Shoeb, H. A., H. I. Al-Shora, et al. (1995). „Ascorbate as an induction inhibitor of beta-lactamase in a strain of *Enterobacter cloacae*.“ *Let Appl Microbiol* 21(6): 398-401.
- Simon, J. A., E. S. Hudes, et al. (2003). „Relation of Serum Ascorbic Acid to *Helicobacter pylori* Serology in US Adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey.“ *J Am Coll Nutr* 22(4): 283-289.
- Snell, C. R., J. M. Vanness, et al. (2005). „Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS).“ *In Vivo* 19(2): 387-390.
- Stehbens, W. E. (2004). „Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS.“ *Exp Mol Pathol* 77(2): 121-132.
- Suh, S. Y., W. K. Bae, et al. (2012). „Intravenous Vitamin C Administration Reduces Fatigue in Office Workers: A Double-blind Randomized Controlled Trial.“ *Nutr J* 11(1): 7.
- Suresh, D. R., V. Annam, et al. (2009). „Total antioxidant capacity—a novel early bio-chemical marker of oxidative stress in HIV infected individuals.“ *J Biomed Sci* 16: 61.
- Tantcheva, L. P., E. S. Stoeva, et al. (2003). „Effect of vitamin E and vitamin C combination on experimental influenza virus infection.“ *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 25(4): 259-264.
- Tarng, D. C. (2007). „Novel aspects of vitamin C in epoetin response.“ *J Chin Med Assoc* 70(9): 357-360.
- Thiele, J. J., M. G. Traber, et al. (1997). „In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin.“ *Free Radic Biol Med* 23(3): 385-391.
- Thoren, F., A. Romero, et al. (2004). „A hepatitis C virus-encoded, nonstructural protein (NS3) triggers dysfunction and apoptosis in lymphocytes: role of NADPH oxidase-derived oxygen radicals.“ *J Leukoc Biol* 76(6): 1180-1186.
- Ting, H. H., F. K. Timimi, et al. (1996). „Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.“ *J Clin Invest* 97(1): 22-28.

- Ting, H. H., F. K. Timimi, et al. (1997). „Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia.“ *Circulation* 95(12): 2617-2622.
- Toker, S., A. Shirom, et al. (2005). „The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women.“ *J Occup Health Psychol* 10(4): 344-362.
- Tsuboi, H., K. Kouda, et al. (1998). „8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis.“ *Br J Dermatol* 138(6): 1033-1035.
- Tsukahara, H., R. Shibata, et al. (2003). „Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis.“ *Life Sci* 72(22): 2509-2516.
- Unal, M., L. Tamer, et al. (2004). „Serum levels of antioxidant vitamins, copper, zinc and magnesium in children with chronic rhinosinusitis.“ *J Trace Elem Med Biol* 18(2): 189-192.
- Valcour, V. and B. Shramizu (2004). „HIV-associated dementia, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress.“ *Mitochondrion* 4(2-3): 119-129.
- Valcour, V. G., C. M. Shikuma, et al. (2005). „Diabetes, insulin resistance, and dementia among HIV-1-infected patients.“ *J Acquir Immune Defic Syndr* 38(1): 31-36.
- Vecchiet, J., F. Cipollone, et al. (2003). „Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome.“ *Neurosci Lett* 335(3): 151-154.
- Vollbracht, C., B. Schneider, et al. (2011). „Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany.“ *In Vivo* 25(6): 983-990.
- Vural, H. and K. Uzun (2000). „Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma.“ *Can Respir J* 7(6): 476-480.
- Wang, Y., B. Mackenzie, et al. (2000). „Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1.“ *Biochem Biophys Res Commun* 267(2): 488-494.
- Welch, R. W., Y. Wang, et al. (1995). „Accumulation of vitamin C (ascorbate) and its oxidized metabolite dehydroascorbic acid occurs by separate mechanisms.“ *J Biol Chem* 270(21): 12584-12592.
- Westerveld, G. J., I. Dekker, et al. (1997). „Antioxidant levels in the nasal mucosa of patients with chronic sinusitis and healthy controls.“ *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(2): 201-204.
- Yeom, C. H., G. C. Jung, et al. (2007). „Changes of Terminal Cancer Patients' Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration.“ *J Korean Med Sci* 22(1): 7-11.
- Yeom, C. H., G. Lee, et al. (2009). „High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis.“ *J Transl Med* 7: 70.
- Yilmaz, C., E. Erdemli, et al. (2001). „The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures.“ *Arch Orthop Trauma Surg* 121(7): 426-428.
- Yu, R. N., T. Kurata, et al. (1991). „The behavior of L-ascorbic acid in the healing process of dorsal wounds in guinea pigs.“ *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 37(2): 207-211.
- Zhang, Z. W., M. Abdullahi, et al. (2002). „Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and *Helicobacter pylori*.“ *Gut* 50(2): 165-169.

## 12 Литература Экспертная конференция

- [1] Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N: Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet.* 2001 Mar 3;357(9257):657-63.
- [2] Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J.* 2003 Jul 30;2:5.
- [3] Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med.* 2005 Jan;19(1):17-20.
- [4] Härtel C, Strunk T, Bucsky P, Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine.* 2004 Aug 21-Sep 7;27(4-5):101-6.
- [5] Son EW, Mo SJ, Rhee DK, Pyo S. Vitamin C blocks TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ICAM-1 expression in human neuroblastoma cells. *Arch Pharm Res.* 2004 Oct; 27(10):1073-9.
- [6] Sakai A, Hirano T, Okazaki R, Okimoto N, Tanaka K, Nakamura T. Large-dose ascorbic acid administration suppresses the development of arthritis in adjuvant-infected rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999; 119(3-4):121-6.
- [7] Nualart FJ, Rivas CI, Montecinos VP, Godoy AS, Guaiquil VH, Golde DW, Vera JC. Recycling of vitamin C by a bystander effect. *J Biol Chem.* 2003 Mar 21;278(12):10128-33. Epub 2002 Nov 14.
- [8] Polidori MC, Mecocci P, Levine M, Frei B: Short-term and long-term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Mar 1;423(1):109-15.
- [9] B Frei, T M Forte, B N Ames, and C E Cross: Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J.* 1991 July 1; 277(Pt 1): 133-138.
- [10] Davis RH, Rosenthal KY, Cesario LR, Rouw GR. Vitamin C influence on localized adjuvant arthritis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1990 Aug;80(8):414-8.
- [11] Biesalski, H. K. and G. P. McGregor (2007). „Antioxidant therapy in critical care—is the microcirculation the primary target?” *Crit Care Med* 35(9 Suppl): S577-583.
- [12] Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, Weremowicz S, Morton CC, Hediger MA. Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jan 19;267(2):488-94.
- [13] MacDonald L, Thumser AE, Sharp P. Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br J Nutr.* 2002 Feb;87(2):97-100.
- [14] Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA.* 1999 Apr 21;281(15):1415-23.
- [15] Padayatty SJ, Sun H et al.: Vitamin C pharmacokinetics: implication for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140(7):533-7.

- [16] Levine, M., S. J. Padayatty, et al. (2011). „Vitamin C: Concentration- function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries.” *Adv. Nutr.* 2: 78-88.
- [17] Du WD, Yuan ZR, Sun J, Tang JX, Cheng AQ, Shen DM, Huang CJ, Song XH, Yu XF, Zheng SB. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2003 Nov;9(11):2565-9.
- [18] Zhang ZW, Abdullahi M, Farthing MJ. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2002 Feb;50(2):165-9.
- [19] Frömberg A, Gutsch D, Schulze D, Vollbracht C, Weiss G, Czubyko F, Aigner A. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 May;67(5):1157-66. Epub 2010 Aug 8.
- [20] Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, Shacter E, Levine M. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Sep 20;102(38):13604-9. Epub 2005 Sep 12.
- [21] Chen P, Stone J, Sullivan G, Drisko JA, Chen Q. Anti-cancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary parenteral glutathione in preclinical cancer models. *Free Radic Biol Med.* 2011 Aug 1;51(3):681-7. Epub 2011 May 30.
- [22] Verrax J, Calderon PB: Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jul 1;47(1):32-40.
- [23] Deubzer B, Mayer F, Kuçi Z, Niewisch M, Merkel G, Handgretinger R, Bruchelt G: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated cytotoxicity of pharmacologic ascorbate concentrations to neuroblastoma cells: potential role of lactate and ferritin. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25(6):767-74.
- [24] Casciari JJ, Riordan HD, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ: Effects of high dose ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *P R Health Sci J.* 2005 Jun;24(2):145-50.
- [25] Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiyev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ: Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 15;16(2):509-20.
- [26] Pollard HB, Levine MA, Eidelman O, Pollard M: Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo.* 2010 May-Jun;24(3):249-55.
- [27] Riordan HD, Riordan NH, Jackson JA, Casciari JJ, Hunninghake R, González MJ, Mora EM, Miranda-Massari JR, Rosario N, Rivera A. Intravenous vitamin C as a chemotherapy agent: a report on clinical cases. *P R Health Sci J.* 2004 Jun;23(2):115-8.
- [28] Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):118-23.
- [29] Chen P, Yu J, Chalmers B, Drisko J, Yang J, Li B, Chen Q: Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs.* 2011 Dec 25.

- [30] Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, Taghiev AF, Du C, Knudson CM, Cullen JJ. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):509-20. Epub 2010 Jan 12.
- [31] Yeom CH, Jung GC, Song KJ: Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci*. 2007 Feb;22(1):7-11.
- [32] Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, Jackson JA, Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Alexandrescu DT, Dasanu CA, Bogin V, Ancans J, Stevens RB, Markosian B, Koropatnick J, Chen CS, Riordan NH: Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med*. 2011 Mar 4;9:25.
- [33] Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*. 2011 Nov-Dec;25(6):983-90.
- [34] Muralikrishnan G, Amanullah S, Basha MI, Boopalan S, Vijayakumar S, Shakeel F. Effect of vitamin C on lipidperoxidation and antioxidant status in tamoxifentreated breast cancer patients. *Chemotherapy*. 2010;56(4):298-302. Epub 2010 Aug 13.
- [35] Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*. 1996 Jun 5;103(2):183-9.
- [36] Prasad KN, Sinha PK, Ramanujam M, Sakamoto A. Sodium ascorbate potentiates the growth inhibitory effect of certain agents on neuroblastoma cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979 Feb;76(2):829-32.
- [37] Espey MG, Chen P, Chalmers B, Drisko J, Sun AY, Levine M, Chen Q. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*. 2011 Jun 1;50(11):1610-9. Epub 2011 Mar 12.
- [38] Satoshi O, Yumiko O et al.: High-dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy in the Treatment of Patients with advanced Cancer. *Anticancer Research* 2009; 29:809-816.
- [39] Mühlhofer A, Mrosek S et al.: High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 1-8.
- [41] Monti D, Mitchell E et al.: Phase I Evaluation of intravenous Ascorbid Acid in combination with Gemcitabine and Erlotinib in patients with metastatic pancreatic Cancer. *PLoS One*. 2012;7(1):e29794.
- [42] Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, et al. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1811-8.
- [43] Hemila H. The role of vitamin C in the treatment of the common cold. *Am Fam Physician* 2007;76:1111, 1115.
- [44] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008;19:1969-74.

## 13 Сокращения/аббревиатура

АД/АД	.....атопический дерматит
СПИД	.....синдром приобретенного иммунодефицита
СХУ/СFS	.....синдром хронической усталости
ЦСЖ/CSF	.....церебро-спинальная жидкость (спинномозговая жидкость)
ЭОА/еNO	.....эндогенный оксид азота (NO)
ВКОГ/ECOG	.....Индекс Карновского/Шкала ECOG восточная кооперативная онкологическая группа
ВИЧ/HIV	.....вирус иммунодефицита человека
ЛВП/HDL	.....липопротеид высокой плотности
ХП/HP	.....хеликобактер пилори
ЛНП/LDL	.....липопротеины низкой плотности
НАДФ/NADPH	.....никотинамид-аденозин-динуклеотид-фосфат
НОИ/NCI	.....национальный онкологический институт
Клетки-NK	.....естественные клетки-киллеры
ОА/NO	.....окись азота (Оксид азота)
Тест ПЦР/PCR	.....полимеразная цепная реакция
ТНАН/PNAS	.....труды национальной академии наук
СОП/POS	.....собственная оксидаза пыльцы
ПГН/PZN	.....пост-герпетическая-невралгия
РА/RA	.....ревматоидный артрит
ОСОИТ/RECIST	.....критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию
АФК/ROS	.....активные формы кислорода
УФ/UV	.....ультрафиолет
ЛОНПА/VLDL	.....липопротеины очень низкой плотности





# Üstünlükləri:

- ✓ Toxumalar tərəfindən dərhal mənimənilməsi
- ✓ Qanda yüksək terapevtik konsentrasiya
- ✓ Oksidativ stress və vitamin C çatışmazlığı ilə mübarizə



Sizin gündəlik şəxsi praktikanız üçün tibbi-elmi xidmət

Sual və sifarişləriniz  
üçün əlaqə nömrəsi



(012) 430 89 49



I-V günlər .... 9.00 - 18.00

PASCOE pharmazeutische Präparate GmbH  
Schiffenberger Weg 55 · D-35383 Giessen · info@pascoe.de · www.pascoe.de

