

Uloga vitamina C u COVID-19 infekciji

Dejhalla, Ema; Zaviđić, Tina

Source / Izvornik: **Medicina familiaris Croatica : Journal of the Croatian Association of Family medicine, 2020, 28, 38 - 44**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:177849>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Uloga vitamina C u COVID-19 infekciji

The role of vitamin C in COVID-19 infection

Ema Dejhalla¹, Tina Zaviđić^{2,3}

Sažetak

Virusne bolesti predstavljaju ozbiljan javno-zdravstveni problem, a trenutno najviše infekcija uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Za nju ne postoji specifični antivirusni tretman, a nemamiti cjepiva pa je liječenje ove bolesti sa širokim spektrom simptoma simptomatsko.

U tijeku su istraživanja čiji je cilj što prije pronaći učinkovitu terapiju pa se tako sve češće spominje moguća uloga vitamina C u prevenciji i liječenju ove bolesti.

Osim što pojačava pokretljivost neutrofila i fagocitozu, vitamin C svojim antioksidativnim svojstvima sprječava oksidativna oštećenja. Također, potiče proliferaciju limfocita B i T te proizvodnju antitijela. Povećani unos vitamina C u prehrani izravno je proporcionalan manjim koncentracijama C-reaktivnog proteina u organizmu. Vitamin C prilagođava gensku ekspresiju u dermalnim fibroblastima, poboljšavajući time njihovo umnožavanje i migraciju, što ima dominantnu ulogu u preoblikovanju i zacjeljivanju tkiva. Međutim, postoje i ograničenja za studije koje

proučavaju terapijske mogućnosti vitamina C kod COVID-19 infekcije.

Zbog antioksidativnih svojstava i povoljnog djelovanja na imunološki sustav, uloga ovog vitamina, točnije intravenska primjena visokih doza, trebala bi se uzeti u obzir kod liječenja COVID-19 infekcija, međutim, potrebne su daljnje opsežne studije za potvrdu ovih zaključaka.

Cljučne riječi: askorbinska kiselina, SARS-CoV-2, virusne bolesti

Summary

Viral diseases present a serious public health problem and currently the most serious one is the infection caused by the SARS-CoV-2 virus. There is no specific antiviral treatment for it and there is no vaccine so the treatment of this disease comprising of a wide range of symptoms is merely symptomatic.

The aim of research is to find an effective therapy as soon as possible which is why a possible role of

¹ dr. med., Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Spomenka Češkić, Rijeka

² dr. med., univ.mag.med., specijalist obiteljske medicine, Istarski domovi zdravlja, Pazin

³ Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Katedra za obiteljsku medicinu

Adresa za dopisivanje: Ema Dejhalla, Šetalište 13. divizije 24, 51000 Rijeka, e-mail: emadejhalla@gmail.com

vitamin C in the prevention and treatment of this disease is increasingly considered.

In addition to enhancing neutrophil motility and phagocytosis, vitamin C with its antioxidant properties prevents oxidative damage. It also stimulates the proliferation of B and T lymphocytes and the production of antibodies. Increased intake of vitamin C in the diet is directly proportional to lower concentrations of C-reactive protein in the body. Vitamin C adapts gene expression in dermal fibroblasts, thereby improving their multiplication and migration which plays a dominant role in remodelling and healing of tissue. However, there are limitations to studies examining the therapeutic potential of vitamin C in COVID-19 infection.

Due to its antioxidant properties and beneficial effects on the immune system, the role of this vitamin, more specifically intravenous administration of high doses, should be considered in the treatment of COVID-19. However, further extensive studies are needed to confirm these conclusions.

Key words: Ascorbic acid, SARS-CoV-2, viral diseases

Uvod

Virusne bolesti uvijek predstavljaju ozbiljan javnozdravstveni problem, no posebno tijekom ove godine. Posljednjih dvadesetak godina zabilježeno je nekoliko virusnih epidemija, poput teškog akutnog respiratornog sindroma uzrokovanog koronavirusom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, SARS-CoV), bliskoistočnog respiratornog sindroma uzrokovanog koronavirusom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, MERS-CoV) te gripe H1N1¹. Dana 31. prosinca 2019., prvi put su Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO) u Kini prijavljeni slučajevi neobjašnjivih infekcija donjeg respiratornog sustava u Wuhanu. Budući da nisu

uspjeli identificirati uzročnika, ovi prvi slučajevi su klasificirani kao “pneumonija nepoznate etiologije”¹. Danas se zna da je uzročnik bolesti novi virus koji pripada obitelji koronavirusa. virus SARS-CoV2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*, SARS-CoV-2), a bolest se naziva COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19)². Dana 11. ožujka, broj slučajeva zaraze u ukupno 114 zemalja prešao je 118 000 te je WHO proglasila pandemiju ove bolesti³.

Ne postoji specifični antivirusni tretman za COVID-19, a trenutno nema ni cjepiva pa je liječenje ove bolesti sa širokim spektrom simptoma simptomatsko, a terapija kisikom predstavlja glavnu sastavnicu liječenja za bolesnike s teškim oblikom infekcije⁴. Mehanička ventilacija može biti potrebna u slučajevima respiratornog zatajenja koji su otporni na terapiju kisikom, dok je hemodinamička podrška ključna za terapiju septičkog šoka⁵. U tijeku su istraživanja čiji je cilj što prije pronaći učinkovitu terapiju pa se tako sve češće spominje moguća uloga vitamina C u prevenciji i liječenju ove bolesti⁶.

Desetljeća istraživanja pokazala su da je vitamin C bitna komponenta funkcije imunoloških stanica i ima presudnu ulogu u različitim mehanizmima imunološkog sustava⁷. Sprječava proizvodnju proupalnih citokina, uključujući IL-6, koji dovode do ARDS-a⁸. Upravo je to komponenta sindroma oslobađanja citokina koja se opaža u kritično bolesnih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

Razvoj cjepiva i ispitivanje njegove sigurnosti zahtijeva puno vremena. Nacionalno zdravstveno povjerenstvo Republike Kine preporučilo je terapiju krvnom plazmom za kritične pacijente s COVID-19 infekcijom, međutim, plazma ozdravljenih bolesnika je rijetko dostupna⁹. U usporedbi s ovim terapijama, intravenski primijenjene visoke doze vitamina C imaju velike prednosti u pogledu dostupnosti, sigurnost i troška, stoga bi ova terapija bila vrlo značajna jer bi potencijalno mogla spasiti živote uz istodobno niske troškove.

Rasprava

Biokemija vitamina C

Vitamin C topiv je u vodi, a najpoznatiji je po svojoj ulozi u sintezi kolagena u vezivnim tkivima i antioksidativnom djelovanju¹⁰. Dnevne ljudske potrebe iznose 100 do 200 mg. On pojačava pokretljivost neutrofila i fagocitozu, a antioksidativnim svojstvima sprječava oksidativna oštećenja. Također, potiče proliferaciju limfocita B i T i proizvodnju antitijela¹¹. Izravno potiskuje slobodne radikale u vodenom sloju, dok se sam oksidira u dehidroaskorbinsku kiselinu¹². Povećani unos vitamina C u prehrani izravno je proporcionalan manjim koncentracijama C-reaktivnog proteina u organizmu. Vitamin C prilagođava gensku ekspresiju u dermalnim fibroblastima, poboljšavajući time njihovo umnožavanje i migraciju, što ima dominantnu ulogu u preoblikovanju i zacjeljivanju tkiva¹³. Može smanjiti oksidativni stres i upalu, poboljšava sintezu vazopresora, utječe na imunološki sustav, tj. na funkciju fagocita, transformaciju limfocita T i proizvodnju interferona, poboljšava endovaskularnu funkciju i pruža epigenetske imunološke modifikacije. Sprječava aktivaciju i akumulaciju neutrofila te smanjuje oštećenja alveolarnog epitela¹⁴. Klinička ispitivanja pokazala su podatke o smanjenju smrtnosti od sepse kod intravenoznog davanja visokih doza vitamina C. Rolipram, selektivni inhibitor fosfodiesteraze-4 (engl. *Phosphodiesterase 4*, PDE4) može inhibirati stvaranje čimbenika nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor α* , TNF α) u aktiviranim makrofagima i obuzdati akutni upalni odgovor¹⁵. Rolipram je predložen kao novi lijek za liječenje sepse i septičnog šoka zbog svojih snažnih imunosupresivnih učinaka. Analogno tome, blagotvorni učinci intravenskih visokih doza vitamina C u sepsi i septičkom šoku najvjerojatnije su posljedica njegovih imunosupresivnih učinaka. Dok imunološke efektorske stanice za svoju funkciju ovise o glikolizi, epitelne stanice pluća koriste mitohondrijsku oksidativnu fosforilaciju

za proizvodnju ATP. Iz toga proizlazi da liječenje visokim dozama vitamina C djeluje kao prooksidans za imunološke stanice, ali kao antioksidans za plućne epitelne stanice. Nadalje, liječenje vitaminom C može očuvati urođeni imunitet angiotenzina II inhibicijom lučenja laktata, kojeg proizvode aktivirane imunološke stanice. Problem koji se može pojaviti kod liječenja visokim dozama vitamina C je osmotska smrt imunoloških stanica (ali ne i apoptoza), koja bi mogla generirati lokalnu upalu u alveolarnom prostoru. Stoga se mora dodati intravensko liječenje glukokortikoidima kako bi se umanjila moguća upala kao komplikacija liječenja visokim dozama vitamina C¹⁶.

Parenteralne visoke doze vitamina C djeluju kao prooksidans za ublažavanje ekspresije proupalnog medijatora, poboljšavajući klirens alveolarne tekućine i djelujući kao antioksidans za poboljšanje funkcije epitelnih stanica¹⁵.

Klinička ispitivanja vitamina C

U kliničkoj studiji sa starijim pacijentima koji su tijekom mjesec dana primali vitamin C (500 mg/dan) u odnosu na placebo, povećana je proliferacija limfocita T¹⁷. Ovi su rezultati potpomognuti s nekoliko in vitro studija na ljudskim i mišjim limfocitima T¹⁸.

Atherton i suradnici izvijestili su da vitamin C povećava otpornost kultura stanica traheje pilećeg embrija kod infekcije ptičjim koronavirusom¹⁹. Vitamin C može djelovati kao slabo antihistaminsko sredstvo kojim se olakšavaju simptomi nalik gripi kao što su kihanje, curenje nosa te začepljenje sinusa. Tri kontrolirana ispitivanja na ljudima izvijestila su da je značajno smanjena učestalost upale pluća kod osoba koje su primale vitamin C, što sugerira da vitamin C pod određenim uvjetima može smanjiti osjetljivost donjih dišnih putova na infekcije²⁰. Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje provedeno na 1444 zdravih korejskih vojnika u periodu od veljače do ožujka 2018. godine, prikazuje profilaktičku ulogu vitamina

C protiv rinovirusa. Oni koji su profilaktički primali vitamin C imali su 80% manje infekcija gornjih dišnih putova u usporedbi s onima koji su primali placebo. Najveća korist primijećena je kod nepušača²¹.

Ovisno o načinu unosa, zabilježeni su različiti rezultati koncentracija vitamina C. Eksperimentalna i klinička ispitivanja američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *U.S. National Institutes of Health*) pokazuju da se koncentracije vitamina C u plazmi mogu održavati na <100 mM²². Postizanje određenih koncentracija oralnom primjenom ograničeno je gastrointestinalnom apsorpcijom, bubrežnom funkcijom, brzinom metabolizma. Intravenski primijenjen vitamin C može postići i do 25 puta višu serumsku koncentraciju nego kada je ista količina unesena oralnim putem²³. Meta-analize pokazuju da vitamin C skraćuje uporabu vazopresora i smanjuje smrtnost od sepse. U terapijskoj primjeni kod COVID-19 infekcije, Šangajski protokol preporučuje postizanje trajnih visokih razina u plazmi primjenom doze od 12 do 15 g na 12 ml/h dva puta dnevno. Preporuka za doziranje ovisit će o težini bolesti u rasponu od 50 do 200 mg/kg/dan do 16 000 mg/kg/dan primijenjeno intravenski²⁴.

Kao jedan od dokaza učinkovite profilaktičke i terapijske upotrebe vitamina C kod COVID-19 infekcije, navodi se prikaz slučaja iz Wuhana u Kini kod starije osoba s brojnim komorbiditetima oboljele od COVID-19 infekcije²⁴. Svaki od njezinih njegovatelja koji nisu koristili zaštitnu opremu, uzimao je između 3 i 10 g dnevno vitamina C s hranom u 2 podijeljene doze. Kada je pacijent smješten na intenzivnu njegu, liječnici su intravenski primijenili vitamin C uz potpurnu terapiju te se pacijent oporavio. Također, niti jedan od njegovatelja nije se zarazio virusom²⁴.

Sljedeći primjer moguće učinkovitosti vitamina C u liječenju COVID-19 infekcije prikazan je slučajem 74- godišnje pacijentice bez nedavnih kontakata s oboljelima, koja je imala vrućicu, kašalj

i otežano je disala te je zaprimljena na hitni prijem bolnice McLaren-Flint/Michigan State University Hospital²⁵. Vitalni znakovi bili su uredni, osim saturacije kisikom od 87% i auskultatorno obostranih hropaca na plućima. Radiografija prsnog koša otkrila je neprozirnost zračnog prostora u desnom gornjem režnju, koja je upućivala na upalu pluća. Bris nazofarinksa za COVID-19 infekciju bio je pozitivan. Laboratorijski nalazi pokazali su limfopeniju, povišenu laktat dehidrogenazu, feritin i IL-6. Pacijentici je u početku započeta oralna primjena hidroklorokina i azitromicina. Šestog dana razvila je ARDS i septički šok te je započeta mehanička ventilacija s intravenskom primjenom visokih doza vitamina C, na što se stanje poboljšalo te je skinuta s mehaničke ventilacije nakon 5 dana²⁵.

Daljnju potporu tvrdnjama o učinkovitosti vitamina C pruža metaanaliza tri studije koje uključuju 146 pacijenata u jedinicama intenzivne njege kojima je nasumično intravenski primijenjen vitamin C te je utvrđena značajna učinkovitost²⁶⁻²⁸. Kod sepse, citokini i nakupljanje neutrofila u plućima uništavaju alveolarne kapilare. Navedene kliničke studije pokazale su da vitamin C može učinkovito spriječiti taj proces.

U ožujku 2020. intravenska doza vitamina C primijenjena je kod 50 pacijenata s umjerenim do teškim simptomima COVID-19 infekcije u Šangaju²⁹. Doze su se kretale od 2 do 10 g dnevno, primijenjenih u razdoblju od 8 do 10 sati, tijekom 5 do 7 dana. Rezultat ovog liječenja bio je poboljšani indeks oksigenacije te su svi su otpušteni s intenzivne njege i pušteni ubrzo iz bolnice²⁹. Važno je napomenuti da se visoke doze vitamina C koriste već nekoliko desetljeća bez prijave ozbiljnih nuspojava, osim kod osoba koje su nositelji glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze (engl. glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) i ne mogu primiti više od 15 g dnevno budući da to povećava rizik od hemolitičke anemije te se rijetko nakon dugotrajnog liječenja mogu pojaviti slučajevi oksalatne nefropatije. Nedavni dokument NIH-a (engl. *National Institutes of Health*) jasno

kaže da je režim od 1,5 g/kg tjelesne težine siguran te se ne javljaju veći štetni događaji³⁰.

COVID-19 i vitamin C

Različita ispitivanja pokazala su da do 75% kritično bolesnih pacijenata s COVID-19 infekcijom zahtijeva invazivnu mehaničku ventilaciju u JIL-u^{30,31}. Nedavna metaanaliza više ispitivanja pokazala je da vitamin C smanjuje trajanje mehaničke ventilacije i duljinu boravka na JIL-u kod pacijenata s teškom sepsom i ARDS-om³². Ovaj su rezultat također nedavno potvrdili u randomiziranom kliničkom ispitivanju koji je uključivao 167 bolesnika sa sepsom i ARDS-om koji su primali visoke doze intravenskog vitamina C do 15 g dnevno i pokazali su značajno poboljšanje 28-dnevne smrtnosti i skraćeno trajanje boravka u JIL³³. Na temelju gore navedenih podataka, vitamin C se u posljednje vrijeme sve više koristi u liječenju bolesti COVID-19, a Peng i suradnici sa Sveučilišta Wuhan pokrenuli su fazu II ispitivanja za proučavanje učinkovitosti infuzije vitamina C u liječenju ARDS-a povezanog sa SARS-CoV-2, u kojem pacijenti primaju 24 g intravenskog vitamina C dnevno tijekom ukupno 7 dana³⁴. Nakon primjene vitamina C očekuje se poboljšanje plućne funkcije i smanjenje smrtnosti³¹. To također može sugerirati i mogućnost primjene vitamina C i za liječenje drugih bolesti sa sličnim mehanizmima.

Međutim, postoje i ograničenja za studije koje proučavaju terapijske mogućnosti vitamina C kod COVID-19 infekcije. SARS-CoV-2 je novi virus, geografska raspodjela slučajeva je nepredvidiva pa i broj pacijenata u nekim kliničkim centrima može biti nizak³⁵. Potrebno je sudjelovanje više centara u kliničkim ispitivanjima kako bi se osigurao primjeren broj slučajeva. Nadalje, provedba potpuno slijepog pokusa nije izvediva zbog nedostatka dostupnih resursa, poput placeba u istom obliku kao vitamin C³⁵. Neki pacijenti su možda primili i nespecifične simptomatske oblike terapije, poput interferona ili tradicionalne kineske medicine,

budući da ne postoje učinkovite i standardizirane smjernice za liječenje COVID-19 infekcije (osim preporuka Nacionalnog zdravstvenog povjerenstva za dijagnozu i liječenje COVID-19 infekcije, koje se kontinuirano nastavljaju ažurirati)³⁶. Različite vrste terapija mogu biti korisne, ali mogu i ometati istraživanje učinkovitosti vitamina C te se to mora uzeti u obzir pri analizi podataka.

Zaključak

Za sada ne postoji specifična terapija niti cjepivo za bolest uzrokovanu virusom SARS-CoV-2 pa je liječenje još u eksperimentalnim fazama. Zbog antioksidativnih svojstava, povoljnog djelovanja na imunološki sustav, ublažavanja respiratornih simptoma te spoznaja o smanjenju osjetljivosti donjeg respiratornog sustava na infekcije kod osoba koje primaju vitamin C, uloga ovog vitamina, točnije intravenska primjena visokih doza, trebala bi se uzeti u obzir kod liječenja COVID-19, međutim, potrebne su daljnje opsežne studije za potvrdu ovih zaključaka.

Literatura

1. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33:891-905.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls*
3. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020; 8:1003-1017.
4. Badgular KC, Badgular VC, Badgular SB. Vaccine development against coronavirus (2003 to present): An overview, recent advances, current scenario, opportunities and challenges. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1361-1376.
5. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1-4.

6. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:133.
7. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007;98(1):29-35.
8. Campbell JD, Cole M, Bunditruvorn B, Vella AT. Ascorbic acid is a potent inhibitor of various forms of T cell apoptosis. *Cell Immunol*. 1999;194: 1-5.
9. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;10:039519.
10. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92:479-490.
11. Hemilä H: Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017; 9:339.
12. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9:1211.
13. Duarte TL, Cooke MS, Jones GD. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(1):78-87.
14. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:567-74.
15. Yang JX, Hsieh KC, Chen YL, Lee CK, Conti M, Chuang TH, Wu CP, Jin SC. Phosphodiesterase 4B negatively regulates endotoxin-activated interleukin-1 receptor antagonist responses in macrophages. *Sci Rep*. 2017;7:46165.
16. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 2020;22;12:292.
17. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P. Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology*. 1983;29:305-10.
18. Huijskens MJ, Walczak M, Koller N, Briede JJ, Senden-Gijsbers BL, Schnijderberg MC, et al. Technical advance: ascorbic acid induces development of double-positive T cells from human hematopoietic stem cells in the absence of stromal cells. *J Leukoc Biol*. 2014;96:1165-75.
19. Atherton JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Arch Virol*. 1978;56:195-199.
20. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*. 2002;71:16-32.
21. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health*. 2020.
22. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci of USA*. 1996;93:3704-3709.
23. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Soma G-I, Inoue M. Highdose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer Res*. 2009;29:809-815.
24. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19-Update From Shanghai and U.S. Medical Institutions. *Glob Adv Health Med*. 2020; 20;9:2164956120934768.
25. Waqas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep*. 2020;21:925521.
26. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151:1229-1238.
27. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11.
28. Nabzdyk CS, Bittner EA. Vitamin C in the critically ill – indications and controversies. *World J Crit Care Med*. 2018;7:52-61.
29. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov*. 2020;5:100028.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
31. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla Ak et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J*

Med. 2020;382:2012-22.

32. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11:708.
33. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1261-70.
34. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. 2020 [pristupljeno 7. listopada 2020.] Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>
35. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;10:039519.
36. The Guideline for COVID-19 (version 5) issued by the National health Commission of the people's Republic of China, 2020 [pristupljeno 7. listopada 2020.] Dostupno na: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>