

L'essai VICTAS : conçu pour échouer

par Michael Passwater

(OMNS Mar 7, 2021) Un récent article de recherche clinique conclut : "Parmi les patients atteints de septicémie grave, le traitement à la vitamine C, à la thiamine et à l'hydrocortisone, comparé au placebo, n'a pas augmenté de manière significative le nombre de jours sans ventilateur ni vasopresseur dans les 30 jours. Cependant, l'essai a été interrompu prématurément pour des raisons administratives et il se peut que la puissance de l'étude ait été insuffisante pour détecter une différence cliniquement importante." [1] Pour certains professionnels de la santé, cette étude est la preuve que la "thérapie HAT" (hydrocortisone, acide ascorbique, thiamine) et la vitamine C ne sont pas utiles dans le traitement de la septicémie. Mais une telle conclusion est une dangereuse sur-généralisation des résultats de l'étude.

Plutôt que de se concentrer sur la fin précoce de l'étude, un aspect plus inquiétant est sa conception. Le traitement des sujets inclus dans l'analyse n'était pas tenu de commencer rapidement. Les traitements de l'étude ont été administrés plusieurs heures (médiane 14,7) après que les symptômes de septicémie des sujets se soient aggravés en une insuffisance cardiovasculaire ou respiratoire. La dose de vitamine C administrée par voie intraveineuse (IV) était limitée et fixée à 1,5 g toutes les 6 heures (86 mg/kg/jour ; 6 g par jour pour un sujet de 70 kg), et la durée du traitement était limitée à 4 jours. Le protocole n'exigeait pas de mesures de la vitamine C, de la thiamine ou du cortisol chez les sujets de l'étude avant, pendant ou après le traitement, et aucune mesure n'a été rapportée dans l'article. De plus, aucune mesure d'autres co-nutriments n'a été incluse. Par exemple, un faible taux de vitamine D est un biomarqueur établi de la mortalité toutes causes confondues dans le cadre des soins intensifs[2] . De faibles taux de zinc, de magnésium et de sélénoprotéine, de même l'anémie, ont également été associés à de mauvais résultats en soins intensifs, notamment en cas de septicémie virale[3-8] L'article ne précise pas si les groupes de traitement et de contrôle étaient équilibrés au début de l'étude en ce qui concerne les niveaux de vitamine C et d'autres nutriments. Il ne précise pas non plus, si une quantité suffisante de vitamine C a été administrée pour maintenir les niveaux plasmatiques dans la fourchette thérapeutique pendant l'étude. La section "Limites" de l'article reconnaît "...une dose plus élevée ou un dosage basé sur les concentrations plasmatiques de vitamine C pourrait donner des résultats différents".

Dans les deux groupes de l'étude, le taux de mortalité avant la sortie de l'USI était respectivement de 16,6 % et 17,0 % (p=0,91), et à 180 jours, respectivement de 39,5 % et 36,8 % (p=0,57). Ni le traitement standard, ni l'ajout différé d'une IVC à faible dose pendant une courte durée n'ont amélioré la faible survie de la septicémie dans cette étude. La conclusion générale que l'on peut tirer de cet essai VICTAS est que la vitamine C est sans danger, mais que trop peu, trop tard et pour une durée trop courte, est inadéquat.

Il y a 50 ans, le Dr Frederick R. Klenner a publié un résumé de son expérience et de ses publications antérieures. Il préconisait une dose IV quotidienne de 350 à 700 mg de vitamine C par kg de poids corporel du patient (25 000 à 50 000 mg pour un sujet de 70 kg), en augmentant la dose et la fréquence si nécessaire jusqu'à ce que le patient se rétablisse :

"C'est un principe démontré que la production d'histamine et d'autres produits finaux à partir de protéines cellulaires désaminées libérées par une blessure aux cellules sont une cause de choc. La

valeur clinique de l'acide ascorbique dans la lutte contre le choc s'explique lorsque l'on réalise que les enzymes de désamination des cellules endommagées sont inhibées par la vitamine C. Chambers et Pollock [10] ont montré que les dommages mécaniques causés à une cellule entraînent des changements de pH qui inversent les enzymes cellulaires et les font passer d'une activité constructive à une activité destructive. Les changements de pH se propagent aux autres cellules. Cette activité destructrice libère de l'histamine, une substance majeure produisant des chocs. La présence de vitamine C inhibe cette transition enzymatique vers la phase destructive. Clark et Rossiter [11] ont signalé que les conditions de choc et de stress entraînent une diminution de la teneur en acide ascorbique du plasma. Comme dans le cas des virus, l'acide ascorbique s'associe également au facteur protéique de ces toxines, ce qui entraîne une destruction rapide. La réponse à ces urgences est simple. De grandes quantités d'acide ascorbique, 350 mg à 700 mg par kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse. Chez les patients de petite taille, où les veines sont rares, l'acide ascorbique peut facilement être administré par voie intramusculaire en quantités allant jusqu'à deux grammes en un seul endroit. Plusieurs zones peuvent être utilisées pour chaque dose administrée. La glace appliquée sur les muscles fessiers jusqu'à ce qu'ils deviennent rouges élimine presque entièrement la douleur. On réapplique toujours la glace pendant quelques minutes après l'injection. L'acide ascorbique est également donné, par voie orale, comme traitement de suivi. Chaque salle d'urgence devrait être approvisionnée en ampoules de vitamine C d'une puissance suffisante pour que le temps ne soit jamais compté comme un facteur permettant de sauver une vie. L'ampoule de 4 grammes et 20 cc et l'ampoule de 10 grammes et 50 cc doivent être mises à la disposition du médecin."

L'étude CITRIS-ALI a utilisé 50 mg de vitamine C par kg de poids du patient par traitement (200 mg/kg/jour ; 14 g par jour pour un sujet de 70 kg) - plus du double de la dose utilisée dans l'essai VICTAS - mais moins d'un tiers de la fourchette supérieure préconisée par le Dr Klenner. De plus, l'étude CITRIS-ALI a montré un net avantage en termes de survie (la mortalité était un critère d'évaluation secondaire dans cet essai)[[12]. Cette dose de 200 mg/kg/jour a également été utilisée dans l'essai de phase I sur l'innocuité de l'IVC dans le sepsis[13].

Pourquoi, des années plus tard, l'essai VICTAS a-t-il choisi d'utiliser moins de la moitié de cette dose ? Que se passerait-il si un essai était réalisé en utilisant des doses efficaces - celles qui, depuis plus de 70 ans, aident de vraies personnes à se remettre d'une maladie grave ? Les médecins qui utilisent ce protocole ne s'en vont pas sans traiter leurs patients avec lui.

Dans l'article de l'OMNS du 20 janvier 2021 intitulé "Le Traitement de Maladies infectieuses avec l'usage de la Vitamine C et d'autres Nutriments " (*The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and Other Nutrients*), Margot DesBois retrace élégamment les débuts de l'utilisation de la vitamine C dans les maladies graves.[14] Outre les docteurs Frederick Klenner, Claus Jungeblut, Robert Cathcart et William McCormick, on peut ajouter à cette liste des pionniers plus récents de la médecine clinique, notamment les docteurs Hugh Riordan, Ron Hunningshake, AA Fowler, Paul Marik et Joseph Varon.[15-21]

Il convient de noter que le protocole publié, le plus réussi pour le traitement hospitalier de Covid-19 aux États-Unis comprend 3g IVC par dose ainsi qu'un corticostéroïde et de la thiamine toutes les 6 heures, et l'utilisation de doses IVC de 25g si un traitement de secours est nécessaire. Et les traitements ne sont pas arrêtés à 96 heures. L'idée que donner de la vitamine C au-delà de 96 heures pourrait être dangereux n'a aucun fondement scientifique ou clinique. **Voir le plan de traitement complet du COVID-19 [22] et le protocole IVC de la clinique Riordan.[23]**

À titre de rappel pour ceux qui mènent et examinent des recherches sur les nutriments, voici les "règles" publiées par le chercheur en vitamines Robert P. Heaney.[24]

I, Règles pour les études cliniques individuelles sur les effets des nutriments	II, Règles d'inclusion d'études dans les revues systématiques et les méta-analyses.
<p>1. Le état nutritionnel de base doit être mesuré, utilisé comme critère d'inclusion pour l'entrée dans l'étude, et enregistré dans le rapport de l'essai.</p> <p>2. L'intervention (c'est-à-dire la modification de l'exposition au nutriment ou son apport) doit être suffisamment importante pour modifier l'état nutritionnel et elle doit être quantifiée par des analyses appropriées.</p> <p>3. Le changement de l'état nutritionnel produit chez les personnes inscrites aux essais doit être mesuré et enregistré dans le rapport de l'essai.</p> <p>4. L'hypothèse à tester doit être menée de telle sorte qu'une modification de l'état nutritionnel (et pas seulement une modification du régime alimentaire) produise l'effet recherché.</p> <p>5. Le statut des co-nutriments doit être optimisé afin de s'assurer que le nutriment testé est le seul facteur limitant lié à la nutrition dans la réponse.</p>	<p>1. Les études individuelles sélectionnées pour la révision ou la méta-analyse doivent avoir satisfait aux critères énumérés dans l'encadré I pour les essais sur les nutriments.</p> <p>2. Toutes les études incluses doivent avoir commencé à partir de valeurs de l'état nutritionnel de base identiques ou similaires.</p> <p>3. Toutes les études incluses doivent utiliser des doses identiques ou très similaires.</p> <p>4. Toutes les études incluses doivent avoir utilisé la même forme chimique du nutriment et, si des aliments sont utilisés comme véhicule pour le nutriment testé, toutes les études doivent avoir employé la même matrice alimentaire.</p> <p>5. Toutes les études incluses doivent avoir le même statut de co-nutriment.</p> <p>6. Toutes les études incluses doivent avoir eu des périodes approximativement égales d'exposition à l'apport modifié.</p>

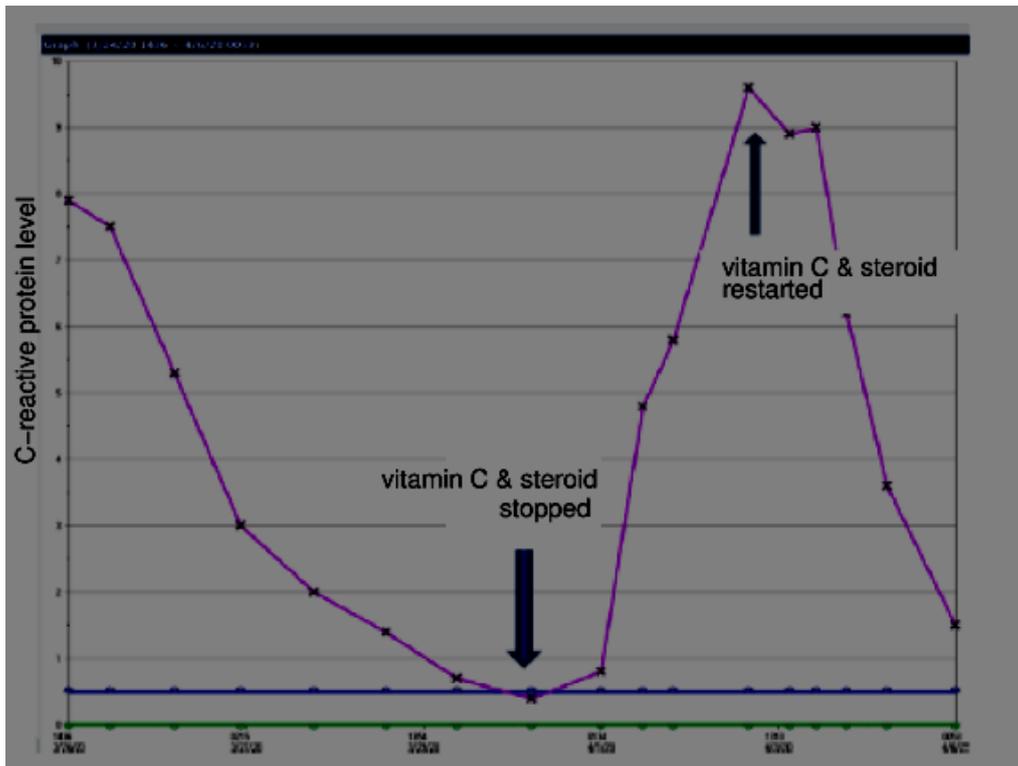
L'essai VICTAS [1] n'a satisfait à aucune de ces 5 règles de conduite de la recherche sur les nutriments.

Des recherches récentes ont montré l'importance de la vitamine C dans la septicémie et d'autres maladies aiguës menaçant le pronostic vital. La vitamine C a une multitude d'effets essentiels à la vie dans le corps humain et, en raison de sa courte demi-vie, elle est souvent le facteur limitant la vitesse de ces processus biochimiques. Elle est le **principal antioxydant extracellulaire** et joue un rôle important dans le piégeage des radicaux électroniques nuisibles. À des niveaux très élevés, il participe à la ***régulation de l'oxydoréduction***, est un ***pro-oxydant*** et peut causer des dommages à l'ADN et/ou aux protéines. Ceci est utile dans le traitement du cancer. C'est un **cofacteur essentiel** dans la synthèse des catécholamines, de la vasopressine, des stéroïdes, des neuropeptides et de certains neurotransmetteurs. Elle est également ***essentielle à la synthèse du collagène*** et de l'élastine, qui sont des molécules importantes dans tout le corps, y compris dans les artères et les articulations. La vitamine C est également importante pour la ***régulation épigénomique des gènes*** et est nécessaire à de nombreux types de cellules du système immunitaire adaptatif. Ces fonctions biochimiques sont essentielles pour améliorer la ***fonction des cellules immunitaires***, la ***fonction des cellules endothéliales***, l'hémodynamique (***fonction circulatoire***) et la ***cicatrisation des plaies***.

Le stress. y compris les températures froides, les toxines, les infections et les traumatismes augmentent considérablement la demande cellulaire en vitamine C et perturbent la capacité de l'organisme à recycler la vitamine C oxydée (acide déhydroascorbique ou DHAA) en la forme réduite de la vitamine C (acide ascorbique). La vitamine C a une courte demi-vie dans l'organisme (quelques minutes à quelques heures). En 2008, la prestigieuse revue Cell a publié la découverte que les globules rouges des humains (et d'autres mammifères incapables de produire de la vitamine C) expriment un grand nombre de transporteurs GLUT1 - plus de GLUT1 que sur tout autre type de cellule humaine[25]. Ces transporteurs GLUT1 sont apparemment mal nommés, car ils pourraient plutôt être appelés transporteurs DHAA1. Le transporteur GLUT1 de l'érythrocyte humain est co-exprimé avec la protéine stomatine qui le transforme en transporteur DHAA plutôt qu'en transporteur de glucose[25]. Le résultat est que 20 à 30 trillions de globules rouges chez les humains en bonne santé circulent dans des kilomètres de vaisseaux sanguins pour "absorber" la DHAA et - si des niveaux adéquats de glutathion peroxydase sélénoprotéique sont présents dans les globules rouges - réduire la DHAA en AA et la renvoyer dans le sang. Un système de recyclage similaire est présent dans le cerveau entre les astrocytes et les tanocytes [26]. Cela confirme l'importance de maintenir le sang, les vaisseaux sanguins et le cerveau dans une quantité suffisante d'acide ascorbique.

Les humains en détresse aiguë à cause de toxines, de virus et de bactéries ont été traités avec succès par des injections de vitamine C à haute dose depuis plus de 70 ans. Des études récentes ont montré un bénéfice synergique pour les cellules endothéliales lorsque la vitamine C et le cortisol sont injectés simultanément dans les vaisseaux sanguins. Des décennies d'expérience ont souligné l'importance d'une intervention précoce et de l'augmentation de la dose et de la durée si nécessaire pour neutraliser l'acidose et/ou les toxines.[27-53]

Le graphique ci-dessous, réalisé avec l'aimable autorisation du Dr Paul E Marik, montre le niveau de protéine c-réactive (biomarqueur de l'inflammation) d'un patient en soins intensifs pendant l'administration de 3g de IVC et d'un corticostéroïde toutes les 6 heures pendant 96 heures, l'arrêt du traitement, puis la reprise du traitement. Il est important de poursuivre le traitement à la vitamine C jusqu'à la guérison complète, en passant progressivement de l'administration IV à l'administration orale au fur et à mesure que le patient se rétablit. Il faut une administration continue de vitamine C pour atteindre et maintenir les niveaux de saturation tissulaire nécessaires au traitement de la septicémie et du choc septique.



Soixante-dix ans de traitements réussis sur des milliers de patients sont-ils une preuve insuffisante ? Si d'autres études sont nécessaires, qui mettra à l'épreuve la dose IVC de 350-700 mg/kg/jour sans la dangereuse et artificielle limitation à 96 heures ?

Remerciements

Je tiens à remercier Benjamin Rakotoambinina, MD, PhD, professeur de physiologie à l'Université d'Antananarivo, Madagascar, en collaboration avec Laurent Hiffler, MD, du Groupe de recherche sur la nutrition cellulaire, pour leur révision critique et leurs commentaires, ainsi que les Drs Robert G. Smith et Andrew Saul pour leur révision critique et leur soutien rédactionnel,

(Michael E. Passwater, fils de l'auteur et chroniqueur Dr Richard Passwater, est certifié par l'American Society for Clinical Pathology en tant que technologue médical, spécialiste en immunohématologie, et diplômé en gestion de laboratoire. Il travaille dans des laboratoires cliniques depuis 28 ans et a écrit précédemment « Do the Math: "MATH+" Saves Lives » (Faites le calcul, MATH+ sauve des vies) publié par l' "Orthomolecular Medicine News Service" <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml>).(traduit en français)

Références

1. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. (2021) Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator-and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. JAMA 325:742-751. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776688>

2. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, et al. (2015) Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics*. 70:326-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039948>
3. Alker W, Haase H. (2018) Zinc and Sepsis Nutrients 10:976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060473>
4. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, et al. (2020) Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 76:175-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814044>
5. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, et al. (2015) Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. *J Clin Med Res* 2015;7:911-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566403>
6. Guérin C, Cousin C, Mignot F, et al. (1996) Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 22:724-727, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880238>
7. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. (2007) "Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock." *Crit Care Med*. 35:118-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095947>
8. Belsky JB, Wira CR, Jacob V, et al. (2018) A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev*. 31:281-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984680>
9. Klenner FR. (1971) Observations On the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed Beyond the Range of A Vitamin In Human Pathology. *J Applied Nutr*. 23:61-87. https://seanet.com/~alex/ascorbate/197x/klenner-fr-j_appl_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm
10. Chambers R, Pollock H. (1927) Micrurgical studies in cell physiology: IV. Colorimetric determination of the nuclear and cytoplasmic pH in th e starfish egg. *J Gen. Physiol* 10:739-755. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19872358/>
11. Clark EJ, Rossiter RJ. (1944) Carbohydrate metabolism after burning. *Q J Exp Physiol Cog Med Sci* 32:279-300. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1944.sp000890>
12. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. (2019) 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* 322:1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
13. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. (2014) "Phase I Safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis." *J Transl Med* 12:32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484547>
14. DesBois M (2021) The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and other Nutrients. *Orthomolecular Medicine News Service*. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n04.shtml>
15. Klenner FR (1949) The Treatment of Poliomyelitis and other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 111:209-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18147027>

<https://vitaminfoundation.org/www.orthomed.com/polio.htm> https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm

16. Jungeblut CW (1935) Inactivation of Poliomyelitis virus in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid) *J Exp Med.* 62:517-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19870431>

17. Cathcart RF (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Med Hypotheses* 7:1359-1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7321921>

18. McCormick WJ (1951) Vitamin C in the Prophylaxis and Therapy of Infectious Diseases. *Arch Pediatr.* 68:1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14800557>
https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm

19. Hugh D Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J*, 22:287-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14619456>

20. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. (2017) Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 151:1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>

21. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. (2021) Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med.* 36:135-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317385>

22. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (2021) EVMS COVID-19 Management Protocol: An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. <http://www.flccc.net>

23. Riordan H, Riordan, N, Casciari J (2021) The Riordan intravenous vitamin C (IVC) protocol for adjunctive cancer care: IVC as a chemotherapeutic and biologic response modifying agent. Riordan Clinic.
https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf

24. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>

25. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al. (2008) Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. *Cell*, 132:1039-1048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358815>

26. Nualart F, Mack L, García A, et al. (2014) Vitamin C Transporters, Recycling and the Bystander Effect in the Nervous System: SVCT2 versus Gluts. *J Stem Cell Res Ther* 4:209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110615>

27. May JM, Harrison FE. (2013) Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxidants & Redox Signaling* 19:2068-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581713>

28. Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018) Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med* 7:52-61. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v7/i5/52.htm>

29. Lee RE. (1961) Ascorbic Acid and the Peripheral Vascular System. *Ann NY Acad Sci.* 92:295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1961.tb46129.x>

30. Lee RE, Holze EA. (1951) Nutritional factors in hemodynamics: dissociation of pressor response and hemorrhage resistance in avitaminosis C. *Proc. Soc. Expt. Biol Med.* 76:325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14827915>
31. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 152:954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739448>
32. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC. (2016) Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *Am J Physiol Cell Physiol.* 311:C652-C662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605450>
33. Gu W, Cheng A, Barnes H, et al. (2014) Vitamin C Deficiency Leading to Hemodynamically Significant Bleeding. *JSM Clinical Case Reports* 2:1046. <https://www.jscimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1046.pdf>
34. Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. (2014) Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:442-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387896>
35. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) Ascorbate stimulates endothelial nitric oxide synthase enzyme activity by rapid modulation of its phosphorylation status. *Free Radic Biol Med.* 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
36. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem* 274:8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
37. Dingchao H, Zhduan Q, Xiaodong F. (1994) The Protective Effects of High-Dose Ascorbic Acid on Myocardium against Reperfusion Injury During and After Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 42:276-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863489>
38. Ichim TE, Minev B, Braciak T, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med* 9:25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375761>
39. Cisternas P, Silva-Alvarez C, Martinez F, et al. (2014) The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *J Neurochem* 129: 663-671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460956>
40. Wang Y, Lin H, Lin BW, et al. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 9:58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111241>
41. Boretti A, Banik BK. (2020) Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 12:100190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322486>
42. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. (2020) Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 158:164-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194058>

43. de Melo AF, Homem-de-Mello M. (2020) High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 24:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792018>
44. Zhang J, Rao X, Li Y et al. (2021) Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 11:5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420963>
45. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, et al. (2021) Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. *Crit Care Med* 49:e179-e190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239507>
46. Patterson G, Isales CM, Fulzele S. (2021) Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. *Aging and Disease* 12:14-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532123>
47. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocá L. (2020) COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. *Research Square*, preprint. <https://www.researchsquare.com/article/rs-89413/v1>
48. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. *Medicine in Drug Discovery* 8:100064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964205>
49. Wagas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. (2020) Unusual Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep* 21: e925521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838>
50. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 10:1762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30441816>
51. May JM, Qu ZC. (2011) Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 37:46-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328627>
52. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. (1995) Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *J Cell Physiol* 163:393-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706381>
53. Han M, Pendem S, Teh SL, et al. (2010) Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 48:128-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840845>