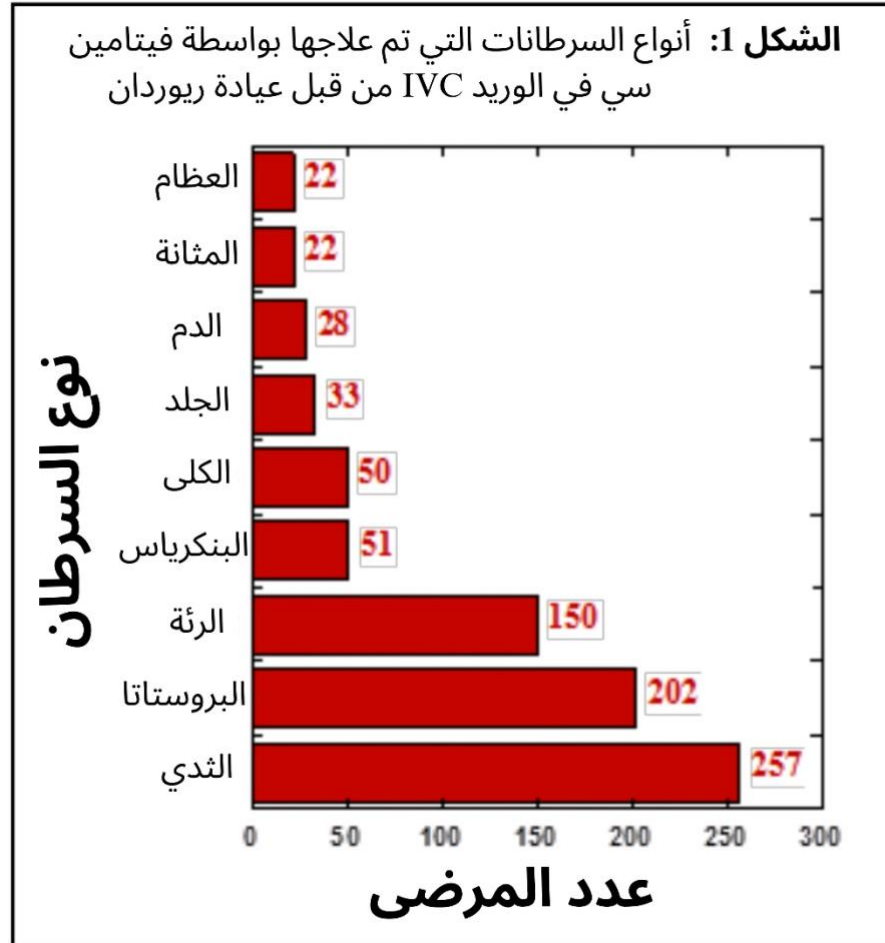


مقدمة

فيتامين سي (فيتامين ج) (أسكوربات ، حمض الأسكوربيك) هو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية القابلة للذوبان في الماء والتي تزيد أيضاً من إنتاج الكولاجين خارج الخلية وهو مهم لوظائف الخلايا المناعية السليمة (هوفمان ، 1985 ؛ كامرون ، وآخرون ، 1979). كما أنه يلعب أدواراً رئيسية في تخليق إل-كارنتين ، واستقلاب الكوليسترول ، ونشاط السيتوكروم P-450 ، و تخليق الناقلات العصبية (جيرارت 2012 ،) . يتضمن بروتوكول ريوردان فيتامين سي في الوريد (IVC) التسريب البطيء لفيتامين سي بجرعات تتراوح من 0.1 إلى 1.0 جرام أسكوربات لكل كيلو غرام من كتلة الجسم (ريوردان وآخرون ، 2003). ازداد استخدام IVC مؤخرًا بين ممارسي الطب التكاملية و طب التصحيح الجزيئي: أشار مسح لما يقرب من 300 ممارس تم إجراؤه بين عامي 2006 و 2008 إلى أن ما يقرب من عشرة آلاف مريض تلقوا IVC ، بمتوسط جرعة 0.5 جم / كجم ، دون آثار سيئة كبيرة (بادياتي ، وآخرون ، 2010). في حين أن IVC قد يكون له مجموعة متنوعة من التطبيقات الممكنة ، مثل مكافحة الالتهابات (بادياتي ، وآخرون ، 2010) ، وعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي (ميكروفا ، وآخرون ، 2012) ، فقد ولد الاهتمام الأكبر لاستخدامها المحتمل في رعاية السرطان المساعدة .

تم اقتراح فيتامين سي لأول مرة كأداة لعلاج السرطان في الخمسينيات من القرن الماضي: قاد دوره في إنتاج الكولاجين وحمايته العلماء إلى افتراض أن سد النقص في الأسكوربات سيحمي الأنسجة الطبيعية من غزو الورم والورم الخبيث (ماكورميك ، 1959 ؛ كامرون ، وآخرون ، 1979) . أيضاً ، نظرًا لأن مرضى السرطان غالبًا ما يكونون مستنفدين من فيتامين سي (هوفمان ، 1985 ؛ ريوردان ، وآخرون ، 2005) ، فقد يحسن سد النقص وظيفة الجهاز المناعي ويعزز صحة المريض ورفاهيته (هينسون ، وآخرون ، 1991). لاحظ كامرون وبولينج زيادة أربعة أضعاف في وقت البقاء على قيد الحياة في مرضى السرطان في مرحله النهائية و الذين عولجوا بحقن أسكوربات في الوريد متبوعًا بمكملات فموية (كامرون وبولينج ، 1976). ومع ذلك ، فإن تجربتين سريريتين عشوائيتين مع أسكوربات الفم وحده أجرتهما عيادة مايو لم تظهر أي فائدة (كريجان ، وآخرون ، 1979 ؛ مورتيل ، وآخرون ، 1985). ركزت معظم الأبحاث من تلك النقطة على الأسكوربات الوريدي. ويمكن تلخيص الأسباب المنطقية لاستخدام حقن أسكوربات الوريدي (IVC) لعلاج السرطان ، والتي تمت مناقشتها بالتفصيل أدناه ، على النحو التالي:



- يمكن تحقيق تركيزات أسكوريبات البلازما في نطاق الملي مولار بأمان من خلال حقن IVC.
- بتركيزات الملي مولار ، يعتبر الأسكوريبات سامًا بشكل تفضيلي للخلايا السرطانية في المختبر وقادر على تثبيط تكوين الأوعية في المختبر وفي الجسم الحي.
- يمكن أن يتراكم فيتامين سي في الأورام ، مع ظهور تثبيط كبير لنمو الورم (في خنازير غينيا) بتركيزات داخل الورم تبلغ 1 ملي مولار أو أعلى
- تشير دراسات الحالة

المنشورة إلى الفعالية المضادة للسرطان ، وتحسين رفاهية المريض ، وانخفاض في علامات الالتهاب ونمو الورم.

- تشير الدراسات السريرية للمرحلة الأولى إلى أنه يمكن إعطاء فيتامين سي في الوريد بأمان مع تأثيرات ضارة قليلة نسبيًا.

عالجت عيادة ريوردان مئات مرضى السرطان (الشكل 1) باستخدام بروتوكول ريوردان. في الوقت نفسه ، يقوم معهد ريوردان كلينك للأبحاث (RCRI) بالبحث عن إمكانات العلاج بفيتامين سي الوريدي لأكثر من ثلاثين عامًا. تضمنت جهودنا دراسات في المختبر ودراسات على الحيوانات وتحليلات حركية الدواء وتجارب إكلينيكية. سيتم وصف بروتوكول ريوردان IVC ، إلى جانب نتائج البحث (بواسطة RCRI وغيرها) التي حفزت استخدامه ، أدناه.

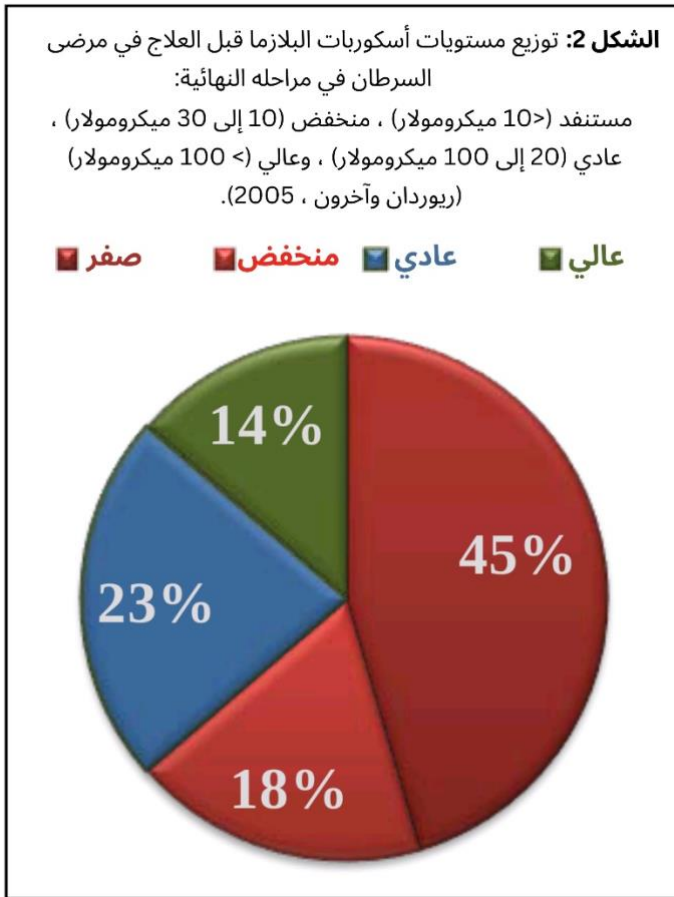
خلفية علمية

الحركية الدوائية

فيتامين سي قابل للذوبان في الماء ، وهو محدود في مدى جودة امتصاصه عند تناوله عن طريق الفم. بينما يميل الأسكوربات إلى التراكم في الغدد الكظرية ، والدماغ ، وفي بعض أنواع خلايا الدم البيضاء ، تظل مستويات البلازما منخفضة نسبياً (هورينج 1975 ،؛ كيث و بيليتيه ،

1974؛ جننير و آخرون 1979 ،؛ كوثير وآخرون 1988). تشير بيانات ليفين وزملائه في العمل إلى أن مستويات البلازما لدى البالغين الأصحاء بقيت أقل من 100 ميكرومولار ، حتى لو تم تناول 2.5 جرام عند تناولهم مرة واحدة يوميًا عن طريق الفم. (ليفين وآخرون ، 1996).

- يميل مرضى السرطان إلى استنفاد فيتامين سي: أربعة عشر من أصل اثنين وعشرين مريضًا بالسرطان في المرحلة الأولى من الدراسة ، استنفدوا فيتامين سي ، منهم عشرة من أولئك الذين لا يوجد لديهم أسكوربات يمكن اكتشافه في بلازما الدم خاصتهم (ريوردان وآخرون ، 2005) . يظهر هذا في الشكل 2. في دراسة أجريت على مرضى السرطان في دور رعاية المسنين ، وجد مايلاند وزملاؤه أن ثلاثين بالمائة من الأشخاص كانوا يعانون من نقص

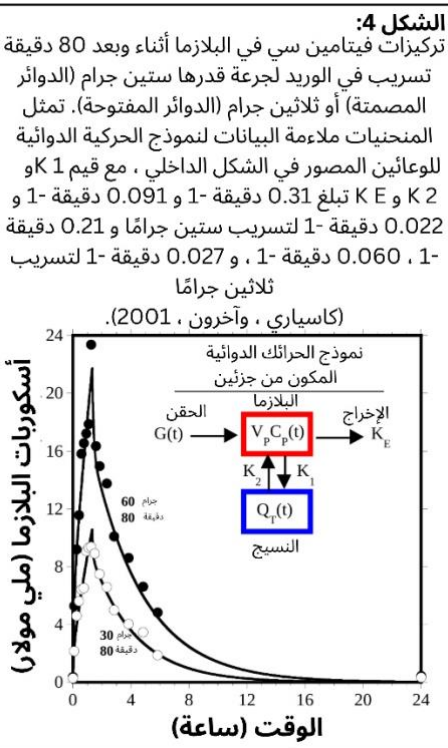
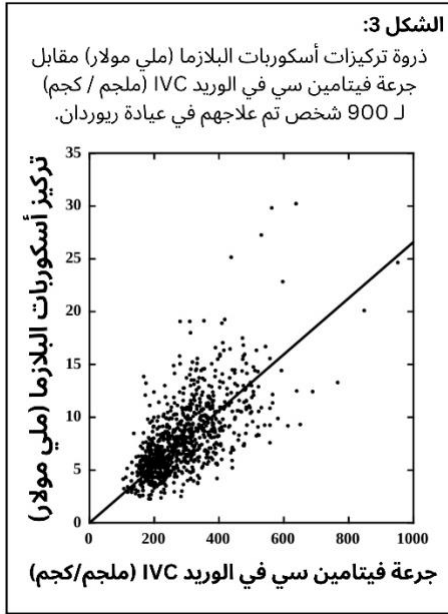


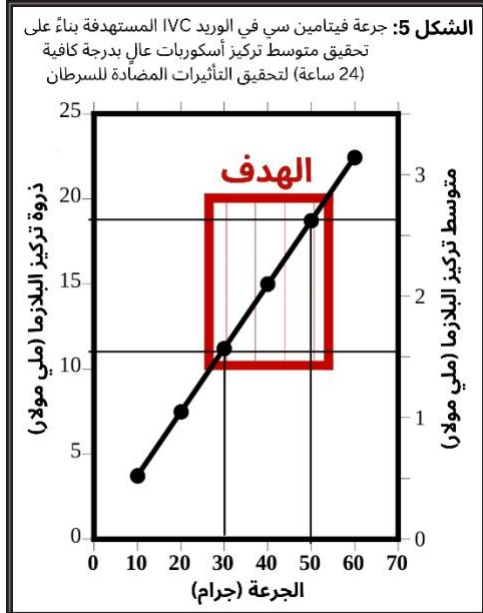
فيتامين سي (مايلاند ، وآخرون ، 2005). ارتبط النقص (أقل من 10 ميكرومولار) بارتفاع مستويات CRP (بروتين سي التفاعلي) ، و هو علامة تدل على الالتهاب) وأوقات بقاء على قيد الحياة أقصر.

نظرًا لدور فيتامين سي في إنتاج الكولاجين ، وعمل الجهاز المناعي ، والحماية لكونه من مضادات الأكسدة ، فليس من المستغرب أن الأشخاص الذين استفدوا من الأسكوربات سيحققون نتائج سيئة في تكوين الدفاعات ضد السرطان. يشير هذا أيضًا إلى أن المكملات الغذائية لتجديد مخازن فيتامين سي قد تكون بمثابة علاج مساعد لهؤلاء المرضى.

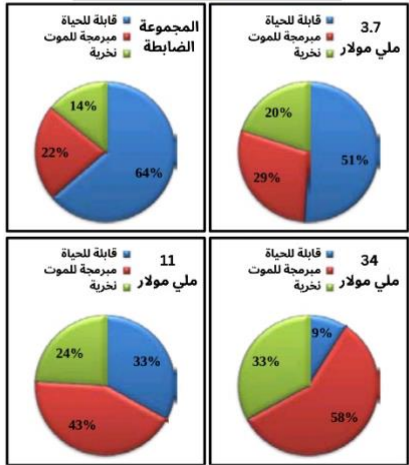
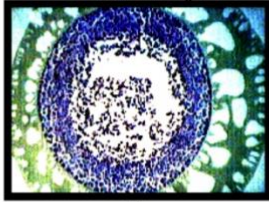
عندما يتم إعطاء فيتامين سي عن طريق التسريب في الوريد ، يمكن الوصول إلى ذروة التركيزات التي تزيد عن 10 ملي مولار (كاسياري ، وآخرون ، 2001 ؛ باداياتي ، وآخرون ، 2004) دون آثار ضارة كبيرة على المتلقي. يوضح الشكل 3 تركيزات أسكوربات البلازما التي تم الحصول عليها عن طريق تسريب IVC في عيادة ريوردان ، بينما يوضح الشكل 4 بيانات الحرائك الدوائية لشخصين أعطوا دفعات IVC لمدة ثمانين دقيقة. هذه الذروة من التركيزات في البلازما هي أعلى بمائة ضعف مما لوحظ مع المكملات عن طريق الفم. يشير هذا إلى أن IVC قد يكون أكثر فعالية من المكملات الفموية في استعادة مخازن الأسكوربات المستنفدة في مرضى السرطان.

لاحظ الأطباء في عيادة ريوردان (Riordan Clinic) أن (أ) تركيزات البلازما القصوى التي يتم الوصول إليها بعد حقن IVC تميل إلى أن تكون أقل في مرضى السرطان منها لدى المتطوعين الأصحاء ، مما يشير إلى أن أنسجتهم المستنفدة تعمل بمثابة "حوض" لفيتامين سي ؛ و (ب) في مرضى السرطان الذين يتلقون جلسات IVC متعددة ، تميل تركيزات أسكوربات البلازما الأساسية إلى الزيادة إلى المستويات الطبيعية ببطء مع مرور الوقت حيث يتم استعادة الاحتياطيات بجرعات IVC المناسبة.





شكل 6: المقطع العرضي النسيجي لورم ليفي مجوف (HFST) SW620 جنبًا إلى جنب مع الأجزاء القابلة للحياة ، و المبرمجة للموت ، والنخرية بعد علاج بالأسكوربات لمدة يومين (كاسياري ، وآخرون ، 2001)

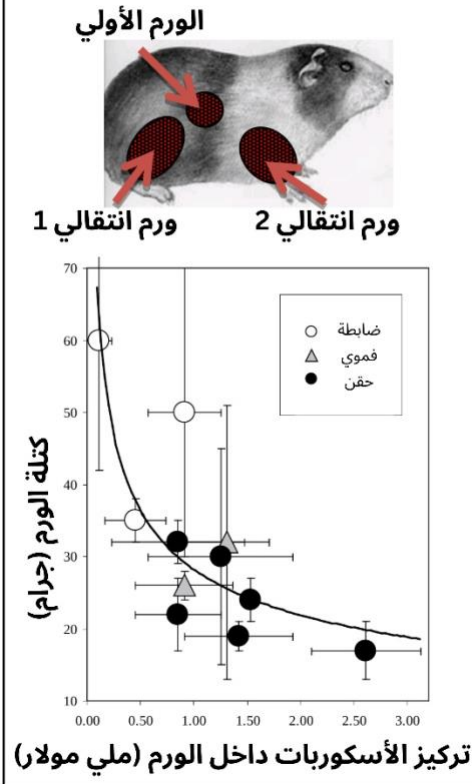


بالإضافة إلى توفير تجديد مستوى الأسكوربات ، قد يسمح IVC لأخصائي الأورام باستغلال بعض الخصائص المضادة للسرطان المثيرة للاهتمام ، بما في ذلك قدرة IVC العالية على تحفيز الموت المبرمج للخلايا السرطانية ، وتثبيط تكوين الأوعية ، وتقليل الالتهاب. تشير البيانات المخبرية والحيوية التي تدعم آليات العمل المحتملة هذه ، الموضحة أدناه ، إلى أنها قد تكون ذات صلة بتركيزات أسكوربات في حدود 2 ملي مولار. كما هو مبين في الشكلين 3 و 4 ، يمكن تحقيق هذه التركيزات في البلازما باستخدام الجرعات التدرجية من IVC. يمكن استخدام نموذج ذو وعائين للتنبؤ بالذروة و "المتوسط" (خلال 24 ساعة) لتركيزات أسكوربات البلازما لشخص بالغ متوسط الحجم عند جرعة فيتامين سي في الوريد IVC معينة. يشير هذا الحساب إلى أن تسريب وريدي قدره 50 جرامًا ، خلال ساعة واحدة سوف ينتج عنه تركيز بحد أقصى في البلازما يبلغ حوالي 18 ملي مولار ومتوسط متكامل يبلغ حوالي 2.6 ملي مولار ، وهو هدف معقول لإنتاج تأثيرات مضادة للسرطان.

السمية الخلوية القائمة على البيروكسيد

فيتامين سي ، بتركيزات فسيولوجية طبيعية (0.1 ملي مولار) ، هو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية القابلة للذوبان في الماء (جيرارت 2012 ،). ومع ذلك ، عند التركيزات التي تصل إلى 1 ملي مولار ، فإن التروية المستمرة للأسكوربات عند الجرعات التي تؤدي إلى "دورة الأكسدة والاختزال" يمكن أن تتسبب في تراكم بيروكسيد الهيدروجين ، والذي يعتبر سامًا بشكل تفضيلي تجاه الخلايا السرطانية (بينادي ، وآخرون ، 1969 ؛ ريوردان وآخرون ، 1995 ؛ كاسياري ، وآخرون ، 2001 ؛ تشين وآخرون ، 2005 ؛ فراي و لاوسن 2008 ،) ، و غالبًا ما يؤدي إلى

شكل 7: الارتباط بين تركيزات الأسكوربات داخل الورم وكتل الورم في خنازير غينيا L-10 الحاملة للورم (كاسياري، وآخرون، 2005)



الالتهم الذاتي أو موت الخلايا المبرمج. لفحص هذا التأثير السام للخلايا في نموذج ثلاثي الأبعاد ، استخدم RCRI الألياف المجوفة في الأورام الصلبة المختبرية (HFST). يوضح الشكل 6 قطاعًا نسيجيًا لخلايا سرطان القولون التي تنمو في هذا التكوين. أظهرت صبغة مزدوجة من annexin V وقياس تدفق يوديد البروبيديوم زيادة ملحوظة في موت الخلايا المبرمج ، إلى جانب انخفاض الأجزاء الباقية على قيد الحياة ، بتركيزات أسكوربات في نطاق 1 ملي مولار إلى 10 ملي مولار. كانت تركيزات الأسكوربات المطلوبة للسمية في نموذج HFST (LC 50 = 20 ملي مولار) ، مع فترة حضانة لمدة يومين فقط ، أعلى بكثير من تلك التي لوحظت عادةً في الطبقات الأحادية الخلية. يمكن تقليل الحد السام للخلايا بشكل كبير (LC 50 = 4 ملي مولار) باستخدام الأسكوربات بالإضافة إلى حمض ألفا ليبويك.

تشير تقارير أخرى إلى أنه يمكن زيادة السمية الخلوية للأسكوربات ضد الخلايا السرطانية باستخدامه مع ميناديون (فيراكس ، وآخرون ، 2004) أو المركبات المحتوية على النحاس (جونزاليس ، وآخرون ، 2002).

تؤكد الدراسات من العديد من المختبرات في نماذج حيوانية متنوعة ، باستخدام الورم الكبدي ، وسرطان البنكرياس ، وسرطان القولون ، والساركوما ، وسرطان

الدم ، وسرطان البروستاتا ، وورم الظهارة المتوسطة أن تركيزات الأسكوربات الكافية لسميتها الخلوية يمكن الوصول إليها في الجسم الحي ، وأن هذه العلاجات يمكن أن تقلل من نمو الورم (تشين وآخرون 2008 ،؛ فيراكس و كالديرون 2009 ،؛ دو وآخرون 2010 ،؛ بيلين وآخرون 2009 ،؛ يوم آخرون 2009 ،؛ بولارد وآخرون 2010 ،). يوضح الشكل 7 البيانات

باستخدام نموذج L-10 في خنازير غينيا. الخلايا السرطانية L-10 المزروعة تحت الجلد تنتقل إلى الغدد الليمفاوية. ثم تم

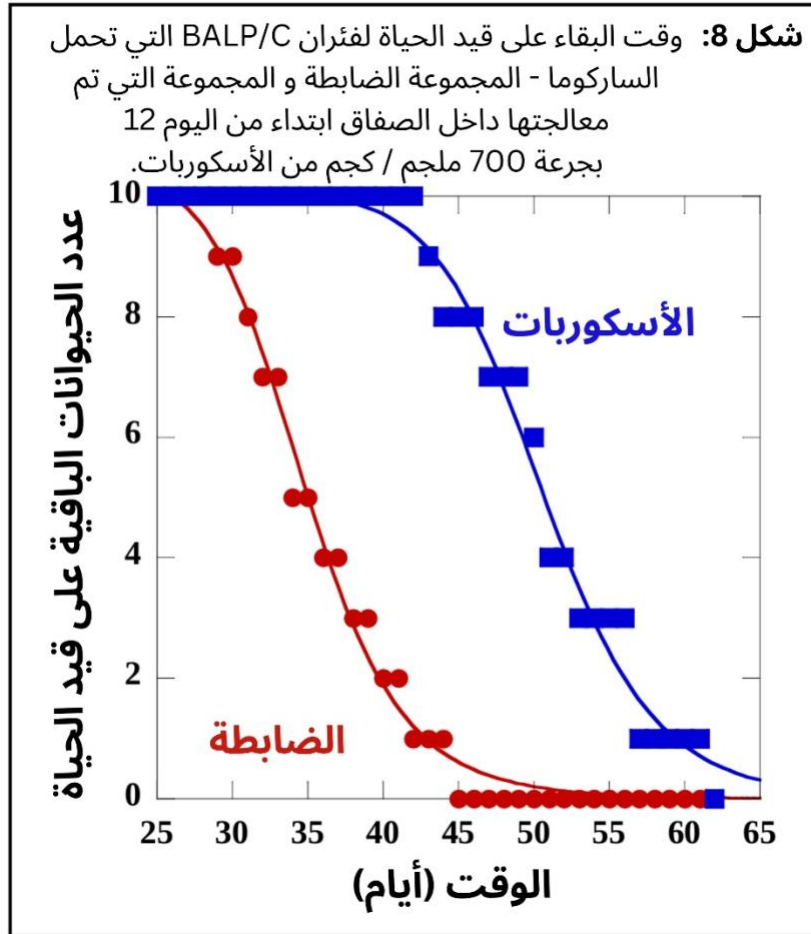
تحديد عبء الورم الكلي (الورم الأولي بالإضافة إلى النقائل) بعد 30 يومًا من نمو الورم و 18 يومًا من العلاج

بالأسكوربات. لاحظ أنه تم هنا قياس تركيزات أسكوربات الفعلية داخل الورم ، وأن الارتباط بين كتلة الورم وتركيز

الأسكوربات داخل الورم قوي بغض النظر عن طريقة إعطاء الأسكوربات. كانت النسبة المئوية لتثبيط نمو الورم ، بالنسبة

إلى الضوابط ، حوالي 50 ٪ عند تركيزات أسكوربات داخل الورم بدءًا من 1 ملي مولار من الورم وحوالي 65 ٪ بمجرد

ارتفاع مستوى الأسكوربات في الورم فوق 2 ملي مولار. كانت جرعة الأسكوربات المستخدمة في هذه الدراسة 500 مجم /

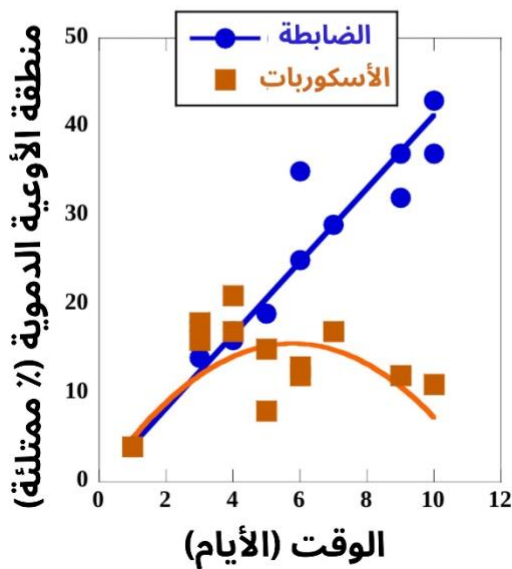


كجم / يوم. نظر علماءنا أيضًا في أوقات بقاء الفئران BALP / C على قيد الحياة مع ساركوما S180. النتائج موضحة في الشكل 8. كان متوسط وقت البقاء على قيد الحياة للفئران غير المعالجة 35.7 يومًا بعد زراعة الورم ، بينما كان متوسط وقت بقاء الفئران المعالجة بالأسكوربات (700 مجم / كجم / يوم) 50.7 يومًا. بالطبع ، قد تكون الفعالية التي لوحظت في هذه الدراسات على الحيوانات ناتجة عن مزيج من السمية الخلوية المباشرة وعوامل أخرى ، مثل تثبيط تكوين الأوعية الدموية (يوم وآخرون ، 2009) أو تعديلات الاستجابة البيولوجية الأخرى (كاميرون وآخرون ، 1979) .

تثبيط تكون الأوعية الدموية

تكون الأوعية الدموية للورم هي عملية نمو الأوعية الدموية الجديدة باتجاه الورم وداخله. و يعتبر ذلك حاسما في نمو الورم الخبيث و انتشاره. تشير التقارير الواردة في الأدبيات العلمية المنشورة في المجال إلى أن تأثير الأسكوربات على تخليق الكولاجين يمكن أن يعمل على تثبيط تكوين الأنايبب الوعائية الجديدة (أشينو ، وآخرون ، 2003) ، وأن الأسكوربات يمكن

الشكل 9: أ: نمو الأوعية الدقيقة البطانية من حلقات الأبهري: المجموعة الضابطة مقابل المجموعة المُعالَجة بالأسكوربات (5.7 ملي مولار، 4 أيام). **ب:** رسم بياني لمنطقة الأوعية الدموية بالقرب من الحلقة الأبهريّة كدالة للوقت (ميكروفا ، وآخرون ، 2012).



أن يثبط الجينات اللازمة لتكوين الأوعية (برلين ، وآخرون ، 2009) ، وذلك قد يؤثر على تكوين الأوعية الدموية من خلال تأثيره على العامل المحرض لنقص الأكسجة (بيج ، وآخرون ، 2007).

قام باحثو عيادة ريوردان بتقييم تثبيط تكون الأوعية الدموية باستخدام أربعة نماذج تجريبية مختلفة. و في جميع الحالات ، هناك تأثير مثبت على تكوين الأوعية عند تركيزات أسكوربات من 1 إلى 10 ملي مولار (ميكروفا ، وآخرون ، 2008 ؛ ميكروفا ، وآخرون ، 2012).

- يتم إعاقة نمو الأوعية الدقيقة الجديدة من الحلقات الأبهريّة خارج الجسم الحي بواسطة الأسكوربات بتركيز 5 ملي مولار أو أكثر ، كما هو موضح في الشكل 9.
- يمنع الأسكوربات تكوين أنابيب الخلايا البطانية الصغيرة في ماتريجيل في المختبر في شكل يعتمد على التركيز. انخفض عدد الحلقات الأنبوبية السليمة بمقدار النصف بتركيزات 11 ملي مولار للخلايا السلفية البطانية و 17 ملي مولار لخلايا HUVEC.
- انخفض المعدل الذي يمكن أن تهاجر به الخلايا البطانية على طبق بتري لملء فجوة بينها عندما تمت إضافة 5.7 ملي مولار من أسكوربات بعد إنشاء الفجوة. خفض الأسكوربات أيضًا إنتاج ATP في هذه الخلايا البطانية بمقدار عشرين في المائة ، لكنه لم يؤثر على قابلية الخلية للحياة.
- بالنسبة لسدادات ماتريجيل المزروعة تحت الجلد في الفئران ، انخفضت كثافة الأوعية الدقيقة بشكل ملحوظ في الفئران المعالجة بـ 430 مجم / كجم يوم بعد يوم لمدة أسبوعين.

معهد ريوردان كلينك للأبحاث

فبراير 2013

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

في التجارب على الحيوانات ودراسات الحالة السريرية حيث تظهر جرعات عالية من الأسكوربات فعالية ضد الأورام ، قد تمثل هذه الفائدة تآزراً علاجياً بسبب تثبيط تكوين الأوعية وكذلك السمية الخلوية المباشرة أو أسباب أخرى.

تعديل الالتهاب

يشير تحليل البيانات السريرية من عيادة ريوردان إلى أن الالتهاب يمثل مشكلة لمرضى السرطان ، وأنه يمكن تقليله أثناء العلاج باستخدام فيتامين سي في الوريد IVC (ميكروفا ، وآخرون ، 2012).

تم استخدام البروتين التفاعلي سي كعلامة للالتهاب ، حيث تشير التقارير الواردة في الأدبيات إلى أن ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي مرتبط بسوء تشخيص المريض (سانت سوفيير ، وآخرون ، 2009). أكثر من ستين بالمائة من مرضى السرطان الذين تم تحليلهم في عيادة ريوردان كانت لديهم مستويات بروتين سي التفاعلي أعلى من 10 ملجم / لتر قبل العلاج باستخدام فيتامين سي في الوريد IVC.

جدل العلاج الكيميائي

الملاحظات التي تشير إلى أن الأسكوربات هو أحد مضادات الأكسدة وأنه يتراكم بشكل تفضيلي في الأورام ، أجوس ، وآخرون ، 1999) قد أثارت مخاوف من أن مكملات الأسكوربات ستضعف فعالية العلاج الكيميائي (رالف 2000 ،). لدعم ذلك ، وجد هيني وزملاؤه أن الخلايا السرطانية في المختبر والطعوم الغريبة في الفئران كانت أكثر مقاومة لمجموعة متنوعة من العوامل المضادة للسرطان عندما تم معالجة الخلايا السرطانية مسبقاً بحمض ديهيدروأسكوربيك (هيني ، وآخرون ، 2008). ومع ذلك ، فقد أثبتت أسئلة حول ما إذا كانت الظروف التجريبية المستخدمة في دراسة هيني ذات صلة بالموضوع إكلينيكيًا أو كيميائيًا حيويًا ، مع الأخذ في الاعتبار ، من بين أمور أخرى ، أنه تم استخدام حمض ديهيدروأسكوربيك بدلاً من حمض الأسكوربيك (إسبي ، وآخرون ، 2009). وتجدر الإشارة أيضًا إلى أن الهدف من فيتامين سي في الوريد IVC هو الوصول إلى تركيزات الملي مولار داخل الورم (للسبب الموضحة أعلاه) و من ثم يعتبر تراكم الأسكوربات في الأورام ميزة.

تشير مجموعة متنوعة من الدراسات المختبرية إلى أنه في التركيزات العالية ، لا يتداخل الأسكوربات مع العلاج الكيميائي أو الإشعاع وقد يعزز الفعالية في بعض الحالات (فوجيتا ، وآخرون ، 1982 ؛ أكونيف & سويت 1987 ، ؛ كورباتشر ، وآخرون ، 1996 ؛ تابر ، وآخرون ، 1996 ، ؛ فرومبيرج و آخرون 2011 ، ؛ شينوزاكي و آخرون 2011 ، ؛ إسبي ، وآخرون ، 2011). ويدعم ذلك التحليل التلوي للدراسات السريرية التي تشمل السرطان والفيتامينات ؛ خلصت هذه الدراسات إلى أن مكملات مضادات الأكسدة لا تتداخل مع سمية أفواج العلاج الكيميائي (سايمون و آخرون ، 2007؛ بلوك و آخرون 2008 ،).

البيانات السريريةدراسات الحالة

يختلف الوضع مع علاج الأسكوربات الوريدي عن الوضع مع عوامل العلاج الكيميائي الجديدة حيث لم تكن موافقة إدارة الغذاء والدواء مطلوبة بشكل صارم حتى يتمكن الأطباء من إعطاء فيتامين سي في الوريد IVC. نتيجة لذلك ، تميل البحوث السريرية إلى العمل بشكل متزامن مع الأبحاث المختبرية. أشارت دراستان مبكرتان إلى أن العلاج بالأسكوربات الوريدي

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

يمكن أن يزيد فترات البقاء على قيد الحياة بما يفوق التوقعات لدى مرضى السرطان (كاميرون وبولينج ، 1976 ؛ موراتا ، وآخرون ، 1982). كان هناك العديد من دراسات الحالة التي نشرها فريق عيادة ريوردان (جاكسون ، وآخرون ، 1995 ؛ ريوردان ، وآخرون ، 1998 ؛ ريوردان ، وآخرون ، 1996) والمتعاونون (بادياتي ، وآخرون ، 2006 ؛ دريسكو ، وآخرون ، 2003). على الرغم من أن دراسات الحالة هذه لا تمثل دليلاً قاطعاً بنفس الطريقة التي قد تكون بها دراسة المرحلة الثالثة جيدة التصميم ، إلا أنها مع ذلك مهمة لأنها تقوم بمقارنة المنهجيات و بتحفيز البحث المستقبلي ، بالإضافة إلى كونها ذات أهمية كبيرة للأفراد الذين كانوا محل هذه الدراسات. . يتم تلخيص بعض دراسات الحالة الرئيسية هنا:

(أ) أنثى تبلغ من العمر 51 عامًا مصابة بسرطان الخلايا الكلوية (الدرجة النووية III / IV) مع انتشار ورم خبيث في الرئة رفضت العلاج الكيميائي واختارت بدلاً من ذلك تناول أسكوربات في الوريد بجرعة أولية قدرها 15 جراماً. تمت زيادة جرعتها إلى 65 جراماً بعد أسبوعين. استمرت في هذه الجرعة لمدة عشرة أشهر. لم يتلق المريض أي إشعاع أو علاج كيميائي. تناول المريض مكملات مستخلص بروتين الغدة الصعترية ، إن-أسيتيل سيستائين ، نياسيناميد ، بيتا جلوكان ، ومستخلص الغدة الدرقية. سبعة من ثماني كتل رئوية تم شفاؤها. استمر المريض أربع سنوات دون دليل على أي تدهور. بعد أربع سنوات ، أظهر المريض كتلة جديدة (تتفق مع سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة ، وليس مع ورم خبيث لسرطان الكلى المتكرر) وتوفيت بعد ذلك بوقت قصير (بادياتي ، وآخرون ، 2006).

(ب) رجل يبلغ من العمر 49 عامًا يعاني من ورم في المثانة (سرطان الخلايا الانتقالية الحليمي من الدرجة 3/3) وأورام الأقماع الصناعية المتعددة رفض العلاج الكيميائي وبدلاً من ذلك اختار تلقي أسكوربات في الوريد. كان يحصل على 30 جراماً مرتين أسبوعياً لمدة ثلاثة أشهر ، يليها 30 جراماً شهرياً لمدة أربع سنوات. تضمنت مكملات المريض المستخلصات النباتية ، كبريتات كوندروتين ، بيكولينات الكروم ، زيت الكتان ، كبريتات الجلوكوزامين ، حمض ألفا ليبويك ، لاكتوباسيلوس أسيدوفيلوس ، إل-رامنوساس ، والسيلينيوم. بعد تسع سنوات من بدء العلاج ، يتمتع المريض بصحة جيدة مع عدم وجود علامات تكرار أو ورم خبيث (بادياتي ، وآخرون ، 2006).

(ج) امرأة تبلغ من العمر 66 عامًا مصابة بسرطان الغدد الليمفاوية البائية من الخلايا الكبيرة المنتشرة في المرحلة الثالثة مع معدل انقسام سريع وكتلة كبيرة من العمود الفقري في الجانب الأيسر (3.5 - 7 سم عرضية و 11 سم عمقياً) تظهر دليلاً على غزو عظمي وافقت على دورة لمدة خمسة أسابيع من العلاج الإشعاعي ، لكنها رفضت العلاج الكيميائي وبدلاً من ذلك اختارت تلقي أسكوربات في الوريد متزامناً مع الإشعاع. كانت تحصل على 15 جراماً مرتين أسبوعياً لمدة شهرين ، مرة في الأسبوع لمدة سبعة أشهر ، ثم مرة كل شهرين إلى ثلاثة أشهر لمدة عام. تضمنت مكملات المرضى الإنزيم المساعد كيو 10 ، والمغنيسيوم ، والبيتا كاروتين ، و باراسيدال ، ومكملات فيتامين باء و سي ، و باريكس و إن-أسيتيل سيستائين. ظلت

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

الكتلة الأصلية محسوسة بعد العلاج الإشعاعي وظهرت كتلة جديدة. استمر العلاج بفيتامين سي. بعد ستة أسابيع ، لم تكن الكتل محسوسة. تم اكتشاف كتلة ليمفاوية جديدة بعد أربعة أشهر ، لكن لم تظهر على المريض أي علامات سريرية للورم الليمفاوي بعد عام واحد. بعد عشر سنوات من التشخيص ، ظل المريض بصحة جيدة (بادياتي ، وآخرون ، 2006).

(د) امرأة تبلغ من العمر 55 عامًا مصابة بالسرطان الغدي الحليمي في المبيض في المرحلة IIIIC و CA-125 الأولي كان 999 خضعت لعملية جراحية تليها ست دورات من العلاج الكيميائي (باكليتاكسيل ، كاربوبلاتين) جنبًا إلى جنب مع أسكوربات الفم والحقن. بدأ تسريب الأسكوربات بجرعة 15 جرامًا مرتين أسبوعيًا وزاد إلى 60 جرامًا مرتين أسبوعيًا. تم تحقيق مستويات أسكوربات البلازما أعلى من 200 مجم / ديسيلتر أثناء التسريب. بعد ستة أسابيع ، استمر علاج الأسكوربات لمدة عام ، وبعد ذلك قلل المريض من التسريب إلى مرة واحدة كل أسبوعين. تم تزويد المريضة أيضًا بفيتامين هاء E ، والإنزيم المساعد كيو 10 ، وفيتامين سي C ، وبيتا كاروتين ، وفيتامين أ. في وقت النشر ، كانت قد تجاوزت 40 شهرًا من التشخيص الأولي وبقيت على حقن الأسكوربات. كانت جميع فحوصات التصوير المقطعي المحوسب والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني سلبية بالنسبة للمرض ، وظلت مستويات CA-125 طبيعية (دريسكو ، وآخرون ، 2003).

(هـ) خضعت امرأة تبلغ من العمر 60 عامًا مصابة بالسرطان الغدي في المبيض في المرحلة IIIIC و CA-125 الأولي من 81 لعملية جراحية تليها ست دورات من العلاج الكيميائي (باكليتاكسيل ، كاربوبلاتين) بمضادات الأكسدة الفموية. بعد ست دورات من العلاج الكيميائي ، بدأ المريض في حقن أسكوربات بالحقن. بدأ تسريب الأسكوربات بجرعة 15 جرامًا مرة واحدة أسبوعيًا وزاد إلى 60 جرامًا مرتين أسبوعيًا. تم تحقيق مستويات أسكوربات البلازما أعلى من 200 مجم / ديسيلتر أثناء التسريب. استمر العلاج حتى تاريخ النشر. تم تزويد المريضة بفيتامين هاء E ، والإنزيم المساعد كيو 10 ، وفيتامين سي C ، والبيتاكاروتين ، وفيتامين أ. تم ضبط مستويات CA-125 لها بعد دورة واحدة من العلاج الكيميائي. بعد الدورة الأولى من العلاج الكيميائي ، لوحظ أن المريض يعاني من مرض متبقي في الحوض. في هذه المرحلة ، اختارت أسكوربات في الوريد. بعد ثلاثين شهرًا ، لم تظهر المريضة أي دليل على تكرار المرض وظلت مستويات CA-125 طبيعية.

لاحظ أن دراسات الحالة هذه تتضمن مجموعة متنوعة من أنواع السرطان ، وأحيانًا تتضمن استخدام فيتامين سي في الوريد IVC جنبًا إلى جنب مع العلاج الكيميائي أو الإشعاع ، وعادةً ما تتضمن استخدام مكملات غذائية أخرى حسب الحالة.

نظرت العديد من الدراسات السريرية الأخرى في تأثير فيتامين سي على نوعية الحياة لدى مرضى السرطان. في دراسة كورية ، أدى علاج فيتامين سي في الوريد IVC إلى تحسين جودة الحياة العالمية بشكل ملحوظ ، مع فوائد تشمل تقليل التعب ، وتقليل الغثيان والقيء ، وتحسين الشهية (يوم ، وآخرون ، 2007). في دراسة ألمانية حديثة ، تمت مقارنة مرضى سرطان

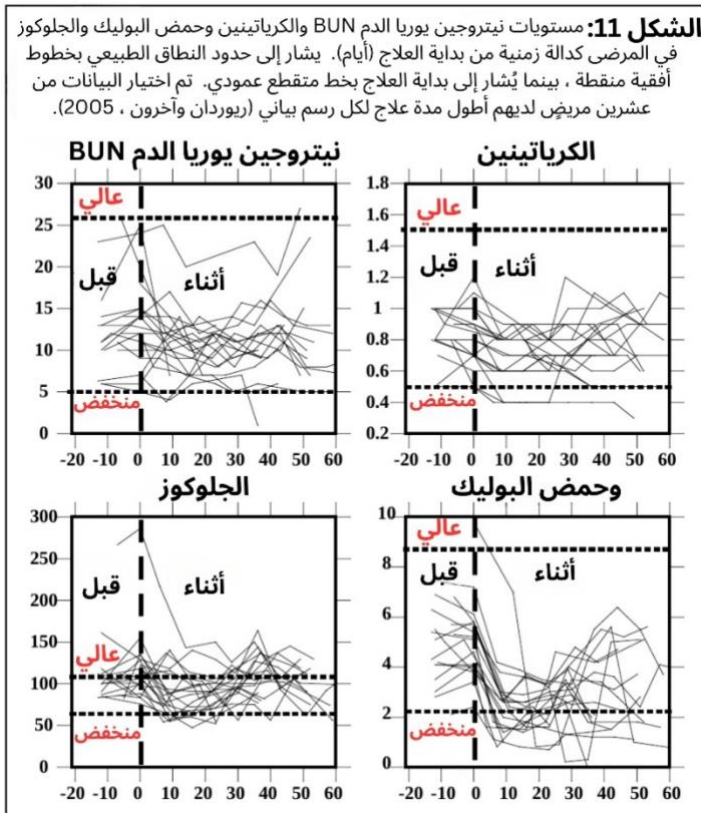
الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

الثدي الذين يتلقون فيتامين سي في الوريد IVC جنباً إلى جنب مع العلاج القياسي مع الأشخاص الذين يتلقون العلاج القياسي وحده (فولبراخت ، وآخرون ، 2011). استفاد المرضى الذين عولجوا باستخدام فيتامين سي في الوريد IVC من إجهاد أقل وتقليل الغثيان وتحسن الشهية وتقليل الاكتئاب واضطرابات النوم الأقل.

كانت درجات الشدة الإجمالية للأعراض أثناء العلاج والرعاية اللاحقة أعلى مرتين في المجموعة الضابطة مقارنة بمجموعة فيتامين سي في الوريد IVC. لم يلاحظ أي آثار جانبية بسبب الأسكوربات ، ولم يتم الإبلاغ عن تغييرات في حالة الورم مقارنة بالضوابط.

التجارب السريرية - المرحلة الأولى

تم تناول سلامة الأسكوربات الوريدي في الدراسات السريرية التي تم نشرها مؤخرًا للمرحلة الأولى (ريوردان وآخرون ، 2005 ؛ هوفر وآخرون ، 2008 ؛ مونتي وآخرون ، 2012). أجريت المرحلة الأولى من الدراسة على أربعة وعشرين مريضًا بالسرطان (معظمهم من سرطان الكبد والقولون والمستقيم) (ريوردان وآخرون ، 2005). استخدمت الدراسة جرعات تصل إلى 710 مجم / كجم / يوم. يوضح الشكل 11 كيف تغيرت العلامات المرتبطة بوظيفة الكلى أثناء العلاج.



ظلت هذه المؤشرات ثابتة أو انخفضت بمرور الوقت ؛ هذا مهم لأنه من المتوقع أن ترتفع أثناء العلاج إذا كان الأسكوربات له تأثير ضار حاد على وظائف الكلى. تشير كيمياء الدم إلى عدم وجود مشاكل في وظائف الكلى ، وأظهر مريض واحد مرضًا مستقرًا ، مع استمرار العلاج لـ 48 أسبوعًا إضافيًا

كانت الآثار الضارة التي تم الإبلاغ عنها طفيفة في الغالب (غثيان ، وذمة ، وجفاف الفم أو الجلد). تم الإبلاغ عن اثنين من الأحداث الضارة من الدرجة الثالثة "المحتملة ذات الصلة" بالعامل المستخدم في العلاج: حصوات الكلى في مريض لديه تاريخ من حصى الكلى والمريض الذي عانى من نقص بوتاسيوم الدم. كان هؤلاء

المرضى يعانون بشكل عام من نقص فيتامين سي في بداية العلاج ، ولم تتجاوز تركيزات أسكوربات البلازما 3.8 ملي مولار.

في الدراسة التي أجراها هوفر وزملاؤه (هوفر ، وآخرون ، 2008) ، تم إعطاء 24 شخصًا مصابًا بسرطان متقدم أو ورم خبيث دموي غير قابل للعلاج القياسي فيتامين سي في الوريد IVC بجرعات من 0.4 جم / كجم إلى 1.5 جم / كجم (ما يعادل من 28 إلى 125 جرامًا لشخص بالغ وزنه 70 كجم) ثلاث مرات أسبوعيًا. في هذه الدراسة ، تم الحصول على تركيزات البلازما الذروة التي تزيد عن 10 ملي مولار ، ولم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية خطيرة.

حافظ الأشخاص الذين تناولوا جرعات أعلى على جودة الحياة البدنية ، ولكن لم يتم الإبلاغ عن استجابة موضوعية مضادة للسرطان. في الدراسة التي أجراها مونتي وزملاؤه (مونتي ، وآخرون ، 2012) ، تلقى أربعة عشر مريضًا فيتامين سي في الوريد IVC بالإضافة إلى جيمسيتابين النظير للنيوكليوزيد ومثبط التيروزين كيناز إيرلوتينيب. تُعزى الأحداث الضارة المرصودة إلى عوامل العلاج الكيميائي ، ولكن ليس إلى الأسكوربات ، ولكن لم يلاحظ أي فعالية إضافية بسبب الأسكوربات.

حتى الآن ، تشير دراسات المرحلة الأولى إلى أنه يمكن إعطاء فيتامين سي في الوريد IVC بأمان لمرضى السرطان بجرعات عالية (من 10 إلى 100 جرام أو أكثر) ، ولكن لم يتم ملاحظة الفعالية المضادة للسرطان من النوع الذي تم الإبلاغ عنه في دراسات الحالة. بالطبع ، من المتوقع أن تكون الحالات في المرحلة النهائية المستخدمة في دراسات المرحلة الأولى هي الأصعب في العلاج. هناك حاجة إلى دراسات المرحلة الثانية ، ذات الفترات الأطول ، في هذه المرحلة.

قضايا السلامة المبلغ عنها في الأدبيات العلمية

تشير الدلائل إلى أن المرضى الذين لا تظهر عليهم علامات سابقة أو تاريخ من الإصابة بخلل في وظائف الكلى من غير المرجح أن يعانون من آثار سلبية على أجهزتهم الكلوية نتيجة تناول أسكوربات في الوريد (ريوردان وآخرون ، 2005). ومع ذلك ، في الحالات التي توجد فيها مشاكل كلوية سابقة ، ينصح بالحذر. بالإضافة إلى تشكل حصوات الكلى في مريض واحد له تاريخ في تكوين الحصوات (ريوردان وآخرون ، 2005) ، عانى مريض مصاب بانسداد مجرى البول الثنائي والقصور الكلوي من اعتلال أكسالات كلوي حاد (وونج ، وآخرون ، 1994). لذلك يوصى بإجراء فحص كامل لكيمياء الدم وتحليل البول قبل بدء العلاج بالأسكوربات الوريدي.

أفاد كامبل وجاك (كامبل وجاك ، 1979) أن مريضًا واحدًا توفي بسبب نخر الورم الهائل والنزيف بعد جرعة أولية من أسكوربات في الوريد. لذلك فمن المستحسن أن يبدأ العلاج بجرعة منخفضة ويتم باستخدام التسريب البطيء "بالتنقيط". يمكن أن يحدث انحلال الدم المميت إذا كان المريض يعاني من نقص نازعة هيدروجين الجلوكوز 6 فوسفات. لذلك يوصى

معهد ريوردان كلينك للأبحاث

فبراير 2013

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

بتقييم مستويات G6PD قبل بدء العلاج. العلاج غير موصوف في الحالات التي قد تسبب فيها زيادة السوائل أو الصوديوم أو المخليبات مشاكل خطيرة. وتشمل هذه الحالات قصور القلب الاحتقاني ، والوذمة ، والاستسقاء ، وغسيل الكلى المزمن ، والحمل الزائد غير المعتاد للحديد ، وعدم كفاية الترطيب (الجفاف) أو حجم إفراغ البول (ريفرز ، 1987).

بروتوكول ريوردان لاستخدام فيتامين سي في الوريد IVC

معايير الدمج والمرشحون

- 1) يشمل المرشحون أولئك الذين فشلوا في نظم العلاج القياسية ؛ أولئك الذين يسعون إلى تحسين فعالية علاج السرطان القياسي ؛ أولئك الذين يسعون إلى تقليل شدة الآثار الجانبية الناتجة عن علاج السرطان العادي ومدى تأثيرها على السرطان ؛ أولئك الذين يحاولون إطالة أمد خلود المرض باستراتيجيات تحسين الصحة ؛ أولئك الذين يرفضون العلاج القياسي ، ولكنهم يرغبون في متابعة علاج أساسي بديل.
- 2) يجب على المريض (الوصي أو مقدم الرعاية المعترف به قانوناً) التوقيع على نموذج الموافقة على العلاج أو إتاحة علاج فيتامين سي في الوريد IVC. يجب ألا يعاني المريض من اضطراب نفسي كبير ، أو قصور القلب الاحتقاني في المرحلة النهائية، أو غيره من الحالات المرضية المشتركة غير المنضبطة.
- 3) الحصول على القيمة القاعدية و فحوصات المختبر:
 - أ) ملف كيمياء مصل الدم مع الشوارد
 - ب) تعداد الدم الكامل (CBC) مع التفاضل
 - ج) G6PD في خلايا الدم الحمراء (يجب أن يكون طبيعي)
 - د) تحليل البول الكامل

4) من أجل التقييم الصحيح لاستجابة المريض للعلاج فيتامين سي في الوريد IVC ، احصل على سجل كامل لمعلومات المريض قبل بدء علاج فيتامين سي في الوريد IVC:

أ) نوع الورم ومرحلته ، بما في ذلك تقارير الجراحات ، وتقارير علم الأمراض ، وتقارير الإجراءات الخاصة ، وغيرها من المعلومات المرحلية. (قد تكون إعادة التدريب ضرورية إذا حدث الانتكاس وتطورت الأعراض منذ التشخيص.)

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان

الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

(ب) علامات الورم المناسبة ، التصوير المقطعي المحوسب ، التصوير بالرنين المغناطيسي ، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني ، فحوصات العظام ، والتصوير بالأشعة السينية.

(ج) علاجات السرطان السابقة ، واستجابة المريض لكل نوع من أنواع العلاج ، بما في ذلك الآثار الجانبية.

(د) الحالة الوظيفية للمريض مع نقاط أداء ECOG.

(هـ) وزن المريض.

الاحتياطات والآثار الجانبية

من خبرة عيادة ريوردان من خلال تقديم أكثر من 40000 جلسة فيتامين سي في الوريد IVC في الموقع ، فإن الآثار الجانبية لجرعة عالية من فيتامين سي في الوريد IVC نادرة. ومع ذلك ، هناك احتياطات وآثار جانبية محتملة يجب وضعها في الاعتبار.

(1) تم العثور على خطر تفسير تحليل وخز الإصبع الخاص بمقياس السكر بشكل غير صحيح عند مرضى السكر الذين يتعاطون الأنسولين. من المهم أن توضح للعاملين في مجال الرعاية الصحية الذين يستخدمون هذا البروتوكول لعلاج السرطان لدى مرضى السكري أيضاً: الجرعات العالية من فيتامين سي (فيتامين سي في الوريد IVC) عن طريق الوريد عند مستويات 15 جراماً فما فوق ستؤدي إلى نتيجة إيجابية كاذبة على شرائط الجلوكوز في الدم باستخدام وخز الإصبع (الطريقة الكهروكيميائية) في القراءة على أجهزة قياس السكر المختلفة (جاكسون و هانجهيك 2006 ،). اعتماداً على الجرعة ، قد تستمر قراءات الجلوكوز الإيجابية الخاطئة وأحياناً "الكيتون الإيجابية" لمدة ثماني ساعات بعد التسريب الوريدي. بينما لا يتأثر الدم المأخوذ من الوريد والذي يجري في المختبر باستخدام طريقة الجلوكوز في مصل الهيكسوكيناز! لا يمكن للشريط الكهروكيميائي التمييز بين حمض الأسكوريك والجلوكوز عند مستويات عالية. فيتامين سي الفموي ليس له هذا التأثير. يرجى تنبيه مرضى السكري إلى هذه المضاعفات المحتملة! يجب على مرضى السكر الذين يرغبون في معرفة نسبة السكر في الدم لديهم سحب الدم من الوريد وتشغيله في المختبر باستخدام طريقة تحديد الجلوكوز الهيكسوكيناز.

(2) تم الإبلاغ عن نخر الورم أو متلازمة تحلل الورم في مريض واحد بعد جرعة عالية من فيتامين سي في الوريد IVC (كامبل و جاك، 1979) لهذا السبب ، يبدأ البروتوكول دائماً بجرعة صغيرة 15 جراماً.

3) تم الإبلاغ عن اعتلال الأوكسالات الكلوي الحاد (حصوات الكلى) في مريض واحد مصاب بقصور كلوي حصل على 60 جرام من الوريد الوريدي. يجب توثيق وظائف الكلى السليمة ، والترطيب ، وقدرة إفراغ البول قبل بدء العلاج بجرعة عالية من فيتامين سي في الوريد IVC. في تجربتنا ، ومع ذلك ، فإن حدوث حصوات أكسالات الكالسيوم أثناء أو بعد فيتامين سي في الوريد IVC لا يكاد يذكر (ريوردان ، وآخرون ، 2005).

4) تم الإبلاغ عن انحلال الدم في المرضى الذين يعانون من نقص G6PD عند إعطاء جرعة عالية من فيتامين سي في الوريد IVC (كامبل ، وآخرون ، 1975). يجب تقييم مستوى G6PD قبل البدء فيتامين سي في الوريد IVC. (في عيادة ريوردان ، أسفرت قراءات G6PD عن خمس حالات من المستويات المنخفضة بشكل غير طبيعي. لم يظهر فيتامين سي في الوريد IVC اللاحق عند 25 جرامًا أو أقل أي انحلال دموي أو آثار ضارة.)

5) قد يحدث تهيج في موقع الحقن الوريدي عند إعطائه في الوريد وليس عن طريق منفذ. يمكن أن يحدث هذا بسبب معدل التسريب الذي يتجاوز 1.0 جرام / دقيقة. يقترح البروتوكول إضافة المغنيسيوم لتقليل حدوث تهيج الوريد والتشنج .

6) بسبب التأثير المخليبي لـ فيتامين سي في الوريد IVC ، قد يشكو بعض المرضى من الرعشة بسبب انخفاض الكالسيوم أو المغنيسيوم. عادةً ما يؤدي إضافة 1.0 مل من كلوريد الماغنسيوم إلى محلول فيتامين سي في الوريد IVC إلى حل هذه المشكلة. إذا كانت شديدة ، يمكن معالجتها بدفعة وريدية مقدارها 10 مل من غلوكونات الكالسيوم ، 1.0 مل في الدقيقة.

7) يوصى بتناول الطعام قبل حقن فيتامين سي في الوريد IVC للمساعدة في تقليل تقلبات السكر في الدم.

8) بالنظر إلى كمية السوائل المستخدمة كوسيلة لـ فيتامين سي في الوريد IVC ، فإن أي حالات يمكن أن تتأثر سلبيًا بالسوائل أو الحمل الزائد للصدويوم (يتم معادلة الأسكوربات الوريدية باستخدام هيدروكسيد وبيكربونات الصوديوم) هي موانع نسبية ؛ مثل قصور القلب الاحتقاني ، والاستسقاء ، والوذمة ، وما إلى ذلك.

9) كانت هناك بعض التقارير عن زيادة الحديد مع العلاج بفيتامين سي. لقد عالجتنا مريضًا واحدًا مصابًا ببدء ترسب الأصبغة الدموية بجرعة عالية من فيتامين سي في الوريد IVC دون أي آثار ضارة أو تغييرات كبيرة في حالة الحديد.

10) كما هو الحال مع أي تسريب وريدي فإن التسرب في موقع الحقن ممكن. هذه عادة ليست مشكلة مع المنافذ. وجد طاقم التمريض لدينا أن استخدام إبر الفراشة رقم 23 مع إدخال ضحل يمكن الاعتماد عليه للغاية مع وجود تسرب نادر (اعتمادًا على حالة أوردة المريض!)

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

11) يجب إعطاء فيتامين سي في الوريد IVC فقط عن طريق التنقيط الوريدي البطيء بمعدل 0.5 جرام لكل دقيقة. (المعدلات التي تصل إلى 1.0 جرام / دقيقة مقبولة بشكل عام ، ولكن المراقبة الدقيقة لها ما يبررها. يمكن للمرضى أن يصابوا بالغثيان ، و الرعشات ، والقشعريرة).

12) لا ينبغي أبدًا إعطاؤه كدفعة وريدية ، لأن الأسمولية عند الجرعات العالية قد تسبب تصلب الأوردة الطرفية ، ولا ينبغي إعطاؤها عن طريق الحقن العضلي أو تحت الجلد. يسرد الجدول المصاحب الأسمولية المحسوبة لكميات مختلفة من حجم

التخفيف و الأسمولية الموصى بهما		الأسكوربات
ملي أسمول/لتر	التخفيف	الكتلة (جم) ← الحجم (سم ³) (500 مليجرام/ملي لتر مخزون)
909	250 مل رينجر	15 جم ← 30 سم ³
795	500 مل رينجر	25 جم ← 50 سم ³
1097	500 مل ماء	50 جم ← 100 سم ³
1088	750 مل ماء	75 جم ← 150 سم ³
1085	1000 مل ماء	100 جم ← 200 سم ³

السوائل. لقد وجدت تجربتنا أن الأسمولية أقل من 1200 ملي أسمول / كجم ماء يتحملها معظم المرضى. معدل التسريب المنخفض (0.5 جرام فيتامين سي في الوريد IVC في الدقيقة) يقلل أيضًا من التوتيرية ، على الرغم من أنه يمكن استخدام ما يصل إلى 1.0 جرام في الدقيقة من أجل تحقيق مستويات تشبع أعلى بعد فيتامين سي في الوريد IVC. (ينصح بقياسات أسمولية المصل القلبي و البعدي في هذه الجرعة.)

13) نستخدم حالياً محلول أسكوربات الصوديوم ، ميغا سي بلس ® 500 ، مجم / مل ، نطاق الأس الهيدروجيني 5.5-7.0 من شركة ميريت للعقاقير الصيدلانية ، لوس أنجلوس ، كاليفورنيا ، 90065.

الوقت الكلي للتسريب	معدل التسريب	الحجم النهائي	حجم كلوريد الماغنسيوم MgCl2 للحقن في المحلول	حجم حمض الأسكوريك للحقن في المحلول	المحلول المتبقي	اسحب من المحلول و تخلص منه	حجم المحلول		حجم الجرعة العلاجية من حمض الأسكوريك
							لاكتات رينجر	ماء معقم	
0.5~ ساعة	0.5-1.0 جم/دقيقة	250 سم ³	1 سم ³	30 سم ³	219 سم ³	31 سم ³		250 سم ³	15 جرام 30 سم ³
1~ ساعة	0.5-1.0 جم/دقيقة	500 سم ³	1 سم ³	50 سم ³	449 سم ³	51 سم ³		500 سم ³	25 جرام 50 سم ³
1.5~ ساعة	0.5-1.0 جم/دقيقة	500 سم ³	2 سم ³	100 سم ³	398 سم ³	102 سم ³	500 سم ³		50 جرام 100 سم ³
2.5~ ساعة	0.5-1.0 جم/دقيقة	750 سم ³	2 سم ³	150 سم ³	598 سم ³	152 سم ³	750 سم ³		75 جرام 150 سم ³
3.5~ ساعة	0.5-1.0 جم/دقيقة	1000 سم ³	2 سم ³	200 سم ³	798 سم ³	202 سم ³	1000 سم ³		100 جرام 200 سم ³

إعطاء فيتامين سي في الوريد IVC

بعد اتخاذ جميع الاحتياطات المذكورة أعلاه والحصول على موافقة مستنيرة من المريض ، يبدأ الطبيب المعالج بسلسلة من ثلاث حقن فيتامين سي في الوريد IVC متتالية بجرعات 15 و 25 و 50 جراماً متنوعة بقياس مستويات فيتامين سي في البلازما بعد إعطاء فيتامين سي في الوريد IVC من أجل تحديد العبء المؤكسد لذلك المريض بحيث يمكن إعطاء جرعة فيتامين سي في الوريد IVC اللاحقة على النحو الأمثل.

تتم مراقبة الحقن الثلاثة الأولى بقياس مستويات فيتامين سي في البلازما بعد التسريب الوريدي. كما هو مذكور أعلاه (التفسير العلمي) ، أظهرت الأبحاث والخبرة أن الهدف العلاجي المتمثل في الوصول إلى تركيز في البلازما يبلغ 20 ملي مولار (350-400 مجم / ديسيلتر) هو الأكثر فعالية. (لم يلاحظ أي زيادة في السمية لمستويات فيتامين سي في البلازما بعد فيتامين سي في الوريد IVC حتى 780 مجم / ديسيلتر.) وقد تبين أن مستوى البلازما بعد فيتامين سي في الوريد IVC بعد 15 جراماً من فيتامين سي في الوريد IVC مفيد سريريًا: المستويات التي تقل عن 100 مجم / ديسيلتر ترتبط بمستوى أعلى

مستويات الإجهاد التأكسدي الموجودة ، والتي يُفترض أنها ناتجة عن ارتفاع عبء الورم ، أو الضرر الكيميائي / الإشعاعي ، أو العدوى الخفية ، أو غيرها من الأضرار المؤكسدة ، مثل التدخين.

بعد أول ثلاثة جرعات من فيتامين سي في الوريد IVC ، يمكن تحديد موعد لمواصلة المريض إما جرعة 25 أو 50 جرام فيتامين سي في الوريد IVC (حسب تقدير الطبيب) مرتين في الأسبوع حتى تتوفر نتائج مستوى البلازما بعد فيتامين سي في الوريد IVC من المختبر. إذا لم يصل المستوى لجرعة 50 جرامًا الأولى بعد فيتامين سي في الوريد IVC إلى النطاق العلاجي البالغ 350-400 مجم / ديسيلتر ، فيجب الحصول على قياس مستوى آخر من فيتامين سي بعد جلسة فيتامين سي في الوريد IVC بجرعة 50 جرامًا من فيتامين سي في الوريد IVC المقررة تاليًا. إذا تم تحقيق النطاق العلاجي ، يستمر المريض في تناول 50 جرامًا مرتين في الأسبوع في جدول فيتامين سي في الوريد IVC مع تحديدات شهرية للمستوى بعد فيتامين سي في الوريد IVC لضمان استمرار الفعالية. إذا لم يتم تحقيق النطاق العلاجي بعد ، يتم زيادة جرعة فيتامين سي في الوريد IVC إلى 75 جرامًا من فيتامين سي لكل جلسة تسريب و ذلك لأربعة جلسات ، وفي ذلك الوقت يتم الحصول على مستوى بلازما لاحق بعد فيتامين سي في الوريد IVC. إذا ظل المريض في نطاق دون المستوى العلاجي ، يتم زيادة جرعة فيتامين سي في الوريد IVC إلى مستوى 100 جرام.

إذا بقيت مستويات ما بعد فيتامين سي في الوريد IVC بعد أربع جلسات دون المستوى العلاجي ، فقد يكون المريض مصابًا بعدوى غامضة ، أو قد يكون مدخنًا بشكل سري ، أو قد يكون مصابًا بتطور في الورم. أثناء معالجة هذه الاحتمالات ، يمكن للطبيب أن يختار زيادة تكرار 100 جرام فيتامين سي في الوريد IVC إلى ثلاث مرات في الأسبوع. لا يُنصح بجرعات تسريب أعلى من 100 جرام بدون اختبار الأسمولية في مصل الدم قبل الحقن وبعده من أجل ضبط معدل التسريب بشكل صحيح للحفاظ على نطاق قريب من الأسمولية الفسيولوجية.

إذا لم يمكن تحمل الجرعات العالية ، أو كان هناك تطور في الورم على الرغم من تحقيق النطاق العلاجي ، فلا يزال بإمكان الجرعات المنخفضة زيادة الفوائد البيولوجية لفيتامين سي في الوريد IVC ، بما في ذلك الاستجابة المناعية المعززة ، وتقليل الألم ، وزيادة الشهية ، وإحساس أكبر بالرفاهية.

يحتاج المرضى الصغار جدًا ، مثل الأطفال ، والمرضى الضخام جدًا الذين يعانون من السمنة إلى قياس خاص لجرعاتهم. المرضى الصغار >110 رطل. مع أعباء الورم الصغيرة وبدون عدوى قد يتطلب الأمر فقط 25 جرامًا من فيتامين سي مرتين في الأسبوع للحفاظ على النطاق العلاجي. المرضى الكبار <220 رطلا. أو المرضى الذين يعانون من أعباء الورم

معهد ريوردان كلينك للأبحاث

فبراير 2013

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان

الأسكوربات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

الكبيرة أو العدوى هم أكثر عرضة لاحتياج 100 جرام من حقن فيتامين سي في الوريد IVC 3 مرات في الأسبوع. تعمل مستويات البلازما بعد فيتامين سي في الوريد IVC كدليل سريري ممتاز لهذه الجرعات الخاصة.

من خبرتنا ، يحتاج غالبية مرضى السرطان إلى 50 جرامًا من الحقن الوريدي لفيتامين سي 2-3 مرات في الأسبوع للحفاظ على المستويات العلاجية في البلازما من فيتامين سي في الوريد IVC. يجب مراقبة جميع المرضى الذين يصلون إلى النطاق العلاجي شهريًا بقياس مستويات البلازما بعد فيتامين سي في الوريد IVC لضمان الحفاظ على هذه المستويات على المدى الطويل. ننصح المرضى بتناول ما لا يقل عن 4 جرامات من فيتامين سي عن طريق الفم يوميًا ، خاصة في الأيام التي لا يتم فيها إعطاء الحقن ، للمساعدة في منع "التأثير الارتدادي" المحتمل لفيتامين سي. يوصى أيضًا باستخدام حمض ألفا ليبويك الفموي على أساس كل حالة على حدة.

الاستنتاجات

يمكن إعطاء فيتامين سي بأمان عن طريق التسريب في الوريد بجرعات قصوى تبلغ مائة جرام أو أقل ، بشرط اتخاذ الاحتياطات الموضحة في هذا التقرير. في هذه الجرعات ، يمكن أن تتجاوز تركيزات أسكوربات البلازما الذروة 20 ملي مولار.

هناك العديد من الفوائد الممكنة لإعطاء فيتامين سي في الوريد IVC لمرضى السرطان مما يجعله خيارًا مثاليًا للرعاية الإضافية:

- غالبًا ما ينضب فيتامين سي لدى مرضى السرطان ، ويوفر فيتامين سي في الوريد IVC وسيلة فعالة لاستعادة مخازن الأنسجة.
- لقد ثبت أن فيتامين سي في الوريد IVC يحسن نوعية الحياة في مرضى السرطان من خلال مجموعة متنوعة من المقاييس.
- فيتامين سي في الوريد IVC يقلل الالتهاب (كما يقاس بمستويات البروتين التفاعلي سي) ويقلل من إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات.
- بتركيزات عالية ، يعتبر الأسكوربات سامًا بشكل تفضيلي للخلايا السرطانية وهو مثبط لتكوين الأوعية الدموية.

ستكون الخطوة الرئيسية التالية في البحث عن استخدام فيتامين سي في الوريد IVC للسرطان هي دراسات المرحلة الثانية ، وبعضها قيد التنفيذ حاليًا. قد يكون لفيتامين سي في الوريد IVC أيضًا مجموعة متنوعة من التطبيقات الأخرى ، مثل مكافحة

العدوى ، وعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي ، وعلاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه والأمراض العقلية الأخرى حيث قد يلعب الالتهاب دورًا.

المراجع

Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.

Ashino, H. et al., 2003. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.

Belin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.

Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.

Berlin, S. et al., 2009. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with inhibition of genes necessary for cell cycle progression. *PLoS ONE*, Volume 4, pp. E44-0.

Block, K. et al., 2008. Impact of antioxidant supplementaion on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, Volume 123, pp. 1227-39.

Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *PNAS USA*, Volume 73, pp. 3685-9.

Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Ascorbic acid and cancer, a review. *Cancer Res*, Volume 39, pp. 663-81.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

- Campbell, A. & Jack, T., 1979. Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.
- Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Letter: ascorbic acid induced hemolysis in a G-6-PD deficiency.. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.
- Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Effects of high dose of ascorbate administration on L-10 tumor growth in guinea pigs. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.
- Casciari, J., Riordan, N. S. T. M. X., Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br. J. Cancer*, Volume 84, pp. 1544-50.
- Chen, Q. et al., 2008. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *PNAS USA*, Volume 105, pp. 11105-9.
- Chen, Q. et al., 2005. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *PNAS USA*, Volume 102, pp. 13604-13609.
- Creagan, E. et al., 1979. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: A controlled trial. *NEJM*, Volume 301, pp. 687-690.
- Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *Am J Coll Nutr*, Volume 22, pp. 118-23.
- Du, J. et al., 2010. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, Volume 16, pp. 509-20.
- Espey, M. et al., 2011. Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*, Volume 50, pp. 1610-19.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Comment re: vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of chemotherapy. *Cancer Research* , Volume 69, p. 8830.

Frei, B. & Lawson, S., 2008. Vitamin C and cancer revisited. *PNAC USA*, Volume 105, pp. 11037-8.

Fromberg, A. et al., 2011. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells toward cytostatic drugs.. *Cancer Chemother Pharmacol*, Volume 67, pp. 1157-66.

Fujita, K. et al., 1982. Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Res*, Volume 309-16, p. 42.

Geeraert, L., 2012. CAM-Cancer Consortium. Intravenous high-dose vitamin C. [Online] Available at: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitaminC>.

Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Tissue levels and optimal dosage of vitamin C in guinea pigs.. *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.

Gonzalez, M. et al., 2002. Inhibition of human breast cancer carcinoma cell proliferation by ascorbate and copper.. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.

Heaney, M. et al., 2008. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.

Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Ascorbic acid: biological functions and relation to cancer.

JNCI, Volume 83, pp. 547-50.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Hoffer, L. et al., 208. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann Oncol, Volume 1969-74, p. 19.

Hoffman, F., 1985. Micronutrient requirements of cancer patients.. Cancer, 55(Supl. 1), pp. 145-50.

Hornig, D., 1975. Distribution of ascorbic acid metabolites and analogues in man and animals. Ann NY Acad Sci, Volume 258, pp. 103-18.

Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. False positive blood glucose readings after high-dose intravenous vitamin C. J Ortho Med, Volume 21, pp. 188-90.

Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of the head and pancreas. J Ortho Med, Volume 10, pp. 87-8.

Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Ascorbic acid concentrations in leukocytes and selected organs of guinea pigs in response to increasing ascorbic acid intake. Am J Clin Nutr, Volume 27, pp. 368-72.

Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. The relation of the blood level of ascorbic acid to tissue concentrations of this vitamin and the histology of the incisor teeth in the guinea pig. J Nutrition, Volume 28, pp. 347-58.

Kurbacher, C. 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, Volume 103, pp. 183-9.

Levine, M. et al., 1996. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. PNAS USA, Volume 93, pp. 3704-9.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. The significance of plasma c-reactive protein in patients with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.

Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med*, Volume 19, pp. 17-20.

McCormick, W., 1959. Cancer: a collagen disease, secondary to nutrition deficiency. *Arch. Pediatr.*, Volume 76, pp. 166-171.

Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Ascorbate inhibition of angiogenesis in aortic rings ex vivo and subcutaneous Matrigel plugs in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.

Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.

Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid.. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.

Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Effects of high dose intravenous ascorbic acid on the level of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 26-32.

Moertel, C. et al., 1985. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison.. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.

Monti, D. et al., 2012. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pp. 103-13.

Okunieff, P. & Suit, H., 1987. Toxicity, radiation sensitivity modification, and combined drug effects of ascorbic acid with misonidazole in vivo on FSall murine fibrosarcomas. *JNCI*, Volume 79, pp. 377-81.

Padayatti, S. et al., 2006. Intravenous vitamin C as a cancer therapy: three cases. *CMAJ*, Volume 174, pp.

.42-937

Padayatty, S. & Levine, M., 2000. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr.*, Volume 19, pp. 423-5.

Padayatty, S. et al., 2010. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medical practitioners and adverse effects. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.

Padayatty, S. et al., 2004. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann.*

Intern. Med., Volume 140, pp. 533-37.

Page, E. et al., 2007. Hypoxia inducible factor-1 (alpha) stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.

Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. Pharmacological ascorbic acid suppresses syngenic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. *In Vivo*, Volume 2012, pp.

.55-249

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريبات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Raloff, J., 2000. Antioxidants may help cancers thrive. Science News, Volume 157, p. 5.

Riordan, H. et al., 2005. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. PR Health Sci J, Volume 24, pp. 269-76.

Riordan, H. et al., 2003. Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. PR Health Sci. J., Volume 22, pp. 225-32.

Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. J Ortho Med, Volume 13, pp. 72-3.

Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. J Ortho Med, Volume 11, pp. 80-2.

Riordan, N., Roirdan, H. & Meng, X., 1995. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. Med Hypotheses, Volume 44, pp. 207-13.

Rivers, J., 1987. Safety of high-level vitamin C ingestion. In: Third Conference on Ascorbic Acid. Ann NY Acad Sci, Volume 489, pp. 95-102.

Shinozaki, K. et al., 2011. Ascorbic acid enhances radiation-induced apoptosis in an HL60 human leukemia cell line. J Ratiat Res, Volume 52, pp. 229-37.

Simone, C., Simone, N. S. V. & CB, S., 2007. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase survival, part 1. Atlern Ther Health Med, Volume 13, pp. 22-8.

St. Sauver, J. et al., 2009. Associations between c-reactive protein and benign prostatic hyperplasia lower urinary tract outcomes in a population based cohort. Am J Epidemiol, Volume 169, pp. 1281-90.

بروتوكول ريوردان لفيتامين سي الوريدي للعناية المساعدة بالسرطان
الأسكوريات (فيتامين سي) عن طريق الحقن الوريدي كعامل معدّل للعلاج الكيميائي والاستجابة البيولوجية

Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.

Verrax, J. et al., 2004. Ascorbate potentiates the cytotoxicity of menadione leading to an oxidative stress that kills cancer cells by a non-apoptotic caspase-3 independent form of cell death. *Apoptosis*, Volume 9, pp. 223-33.

Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.

Vollbracht, C. 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*, Volume 82, pp. 983-90.

Wong, K. et al., 1994. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aust NZ J Med*, Volume 24, pp. 410-1.

Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Changes of terminal cancer patients health related quality of life after high dose vitamin C administration. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.

Yeom, C. 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*, Volume 7, p. 70.