

Prevence a terapie chřipkových stavů: některé modality

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.¹, PharmDr. Lucie Kotlářová², PharmDr. Zdeněk Procházka¹

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy

²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

Jako chřipkovitá onemocnění (influenza-like illness, ILI) či chřipkové stavy se označují virová respirační onemocnění (bez ohledu na typ vyvolávajícího viru), které se projevují klinickým obrazem, připomínajícím chřipku (vysoká teplota, kašel, bolest v krku). Léčba těchto onemocnění je obvykle symptomatická (kromě antivirových, které lze užít u „pravé“ chřipky). Vzhledem k dominantní roli stavu imunitního systému ve vzniku a průběhu těchto nemocí, má v prevenci a léčbě dominantní pozici imunomodulace, resp. imunostimulace. Jednou z možností je protichřipková vakcinace, která je však zaměřena pouze na „pravou“ chřipku, zatímco riziko ostatních ILI neovlivňuje. Proto je třeba vyhledávat další možnosti podpory imunitního systému proti těmto onemocněním. V článku se věnujeme dvěma možnostem imunostimulace, určeným pro prevenci a léčbu chřipkovitých onemocnění.

Klíčová slova: imunomodulace, imunostimulace, prevence a terapie chřipkovitých onemocnění.

Prevention and therapy of influenza conditions: some modalities

Viral respiratory diseases (regardless of the type of the causing virus), which are manifested by a clinical picture resembling influenza (high temperature, cough, sore throat) are referred to as „influenza-like illness“ (ILI), or flu conditions. Treatment of these diseases is usually symptomatic (except for antiviral drugs that can be used for „true“ flu). Due to the dominant role of the state of the immune system in the development and course of these diseases, immunostimulation has a dominant position in prevention and treatment. One possibility is the flu vaccination, but this only targets the „true“ flu, while not affecting the risk of other ILIs. Therefore, it is necessary to look for other options for supporting the immune system against these diseases. In the article, we focus on two possibilities of immunostimulation, intended for the prevention and treatment of influenza-like illness.

Key words: immunomodulation, immunostimulation, prevention and therapy of influenza-like illness.

Respirační virózy a jejich klinický obraz

V období od podzimu do začátku jara se každoročně zvyšuje výskyt virových respiračních onemocnění. Virové infekce, které napadají dýchací cesty, se mohou projevit celou škálou příznaků od mírného průběhu, který je tradičně označován jako nachlazení, po závažný průběh s vysokou horečkou, dráždivým kašlem, bolestmi hlavy a svalů a celkovou schváceností, tak jak je známe z klasického obrazu onemocnění způsobeného chřipkovým virem. Jako nachlazení (*common cold*) označujeme onemocnění,

při kterém je v popředí rýma, pocit škrábání v krku a pokašlávání. Teplota může být zvýšená nad 37 stupňů. Může se projevit únava, ale nebývají přítomny bolesti hlavy, svalů a kloubů, třesavka a zimnice. Obvykle takový stav trvá několik dní, většinou se do týdne upraví, pokud se nekomplikuje jinou infekcí. Od typického nachlazení odlišujeme „chřipkový syndrom“, k jehož klasickým příznakům patří suchý dráždivý kašel, vysoká teplota (nad 38 stupňů), bolesti hlavy, svalů a kloubů, zimnice a třesavka. Nástup příznaků je rychlejší než při obyčejném nachlazení. Protože dnes víme, že

tyto příznaky mohou být způsobeny i jinými viry, než je virus chřipky, začalo se pro tyto stavy používat označení „chřipkovitá onemocnění“ (*influenza-like illness, ILI*).

Chřipkovitá onemocnění a riziko komplikací

Toto označení zahrnuje virové infekce dýchacích cest se závažnějším průběhem. Vyvolávajícím agens nemusí být virus chřipky *Myxovirus influenzae*, ale i jiné viry. Nejčastější příčinou pravé chřipky jsou viry typu A, které se vyznačují velkou antigenní proměnlivostí.

Ovšem i jiné, než chřipkové viry mohou způsobit u disponovaných jedinců typické příznaky, označované jako chřipkový syndrom. Jde vždy o akutní onemocnění s různě dlouhou inkubační dobou (několik hodin až tři dny). Chřipka, ale i další virové respirační infekce s tímto průběhem jsou nebezpečné tím, že následkem vyčerpané imunity, především narušené bariérové funkce epitelu dýchacích cest, se může rozvinout virová pneumonie nebo může dojít k bakteriální superinfekci (nejčastějším původcem, *Haemophilus influenzae*). Následkem bakteriální superinfekce může dojít i k poškození dalších orgánů, například myokardu; hrozí i nebezpečí toxického šoku.

Jak ukázala koronavirová pandemie onemocnění covid-19, některé typy virů, způsobující původně nepříliš závažná onemocnění, se mohou následkem mutace zásadně proměnit a stát se agens zapříčiňujícím fatální ohrožení zdraví. Z hlediska prevence a terapie není tedy rozhodující samotné agens, ale míra závažnosti klinického obrazu. Ukazuje se, že pro průběh onemocnění je rozhodující stav imunitního systému. Právě posilování imunity je základem prevence a léčby těchto onemocnění (1).

Prevence a léčba: role imunity je zásadní

Pokud jde o terapii chřipkovitých onemocnění, bývá většinou symptomatická, u závažně probíhající chřipky lze použít antivirotika. Svůj stálý význam v prevenci „pravé“ chřipky má vakcinace, doporučovaná zvláště u pacientů s chronickými chorobami a u seniorů. Vzhledem ke genetickým proměnám chřipkových virů je účinnost vakcinace omezená, kromě toho nemá vliv na infekce jinými typy virů. V prevenci a léčbě chřipkovitých onemocnění hraje zásadní roli stav imunitního systému, proto má v léčbě i prevenci ILI významné místo imunomodulace. V této oblasti jsou možnosti poměrně široké, protože k funkci imunity přispívá celá řada látek, které lze suplementovat, například vitaminů (především vitamin C a D), minerálů (zinek, selen, měď) a vhodně zvolených fytoterapeutik (2). V populaci je rozšířen výrazný deficit vitaminů, především vitaminu C, kterému se ještě budeme věnovat. Na trhu jsou také dostupné přípravky zaměřené proti chřipkovým stavům, které mají díky svému složení relativně široký „záběr“, s ob-

sahem látek s protivirovým účinkem a dalších látek zaměřených na posílení imunity. V další části článku se budeme věnovat dvěma možnostem podpory prevence, ale i součástí léčby ILI: kombinovaného přípravku Prevac (s obsahem rostlinných extraktů a dalších složek) jako cílené stimulace protichřipkové imunity a vitaminu C, látky komplexně ovlivňující řadu složek protiinfekční (protivirové i antibakteriální) imunity (3).

Cílená stimulace protichřipkové imunity: kombinovaný přípravek Prevac

Již tradičně se pro zvýšení protiinfekční imunity používají fytoterapeutické přípravky. Osvědčené rostlinné extrakty s tímto účinkem (*Echinacea angustifolia*, *Asclepias vincetoxicum*), jsou součástí kombinovaného přípravku **Prevac** (Guna, Itálie), který je v České republice registrován jako léčivý přípravek, určený jak k prevenci, tak k léčbě chřipkových stavů. Prevac obsahuje kromě imunostimulačních komponent ještě látky, zaměřené na stabilizaci slizniční integrity (při použití v prevenci) a potlačení symptomů (při použití v terapii). Komponenty jsou obsaženy v přípravku v nízkých farmakologických koncentracích s cílem zajistit adekvátní poměr účinnosti a bezpečnosti.

Skupinu složek s imunostimulačním účinkem tvoří především uvedené fyto složky. Extrakt z léčivé rostliny tolyté lékařské (*Asclepias vincetoxicum*) je osvědčeným prostředkem pro stimulaci protivirové buněčné imunity. Extrakt z byliny *Echinacea angustifolia* se vyznačuje kromě imunostimulačního efektu i antiseptickým a protizánětlivým účinkem. Na cíleně protichřipkovou imunitu je zacílen účinek složky *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* (zkráceně *Anas barbariae*). Jde o extrakt z kachních jater a myokardu s obsahem specifických virových antigenů. Mechanismem jeho účinku je stimulace NK buněk a cytotoxických T lymfocytů, které působí cytolýzu buněk napadených viry. Protože u chřipky je vždy nebezpečí bakteriální superinfekce, zakomponoval výrobce do přípravku i složku zaměřenou proti nejčastějšímu patogenu: nízkou dávku směsi sérotypů inaktivované bakterie *Haemophilus influenzae*. V přípravku jsou dále obsaženy složky zaměřené podporu funkce sliznic, které tvoří první bariéru proti infekcím.

Tento účinek má význam nejen v prevenci ILI, ale pokud je přípravek podáván terapeuticky, snižují tyto složky příznakové skóre. *Belladonna* v nízké koncentraci snižuje otok sliznic, působí také jako spasmolytikum. *Aconitum napellus* působí v nízké jako antipyretikum a jako slabé anestetikum, což je důležité i u myalgií, které jsou častým příznakem chřipky. Měď (*Cuprum*) je součástí cytochromoxidázy, která je složkou dýchacího řetězce mitochondrií, a antioxidačně působícího enzymu superoxiddismutázy; jde tedy o složky chránící buňky a jejich funkčnost. Balení přípravku Prevac obsahuje 6 jednodávkových obalů s obsahem perorálních granulí. U dětí od 2 let, dospívajících a dospělých se k prevenci užívá obsah 1 jednodávkového obalu sublingválně 1krát týdně po dobu 6 týdnů, k léčbě od prvních příznaků onemocnění se podává obsah 1 jednodávkového obalu každých 6–8 hodin až do vymizení příznaků.

Výhodou přípravku je možnost jeho podávání nejen samostatně, ale může doplnit svým komplexním mechanismem účinku i protichřipkovou vakcinaci. Protichřipkové vakcíny působí na bázi protilátkové imunitní odpovědi, jež se vyznačuje specifíčností a pamětí, čímž je dáno určité omezení účinnosti vakcín. Naproti tomu Prevac stimuluje buněčnou imunitní odpověď, jejímž výsledkem je cytolýza infikovaných buněk. Proto jeho účinek není závislý na antigenním charakteru viru chřipky. Tím se oba způsoby protichřipkové imunostimulace (vakcinace a Prevac) doplňují.

Studie potvrzují účinnost

Pro protichřipkové působení přípravku Prevac má zvláštní význam složka *Anas barbariae*. Výsledky randomizovaných dvojité zaslepených klinických studií (do kterých byly zařazeny řádově stovky pacientů) s touto složkou v terapii ILI jsou dostupné v publikovaném souhrnu (4). Jedna ze studií (5) prokázala, že tato složka významně snižuje oproti placebo trvání a intenzitu příznaků, jako je horečka, zimnice a svalové bolesti. V další studii (6) došlo v průběhu 48 hodin léčby k ústupu příznaků u signifikantně většího počtu pacientů léčených *Anas barbariae* oproti skupině placebo; nejvýraznější byl efekt u mladších pacientů. Podobné výsledky přinesla další publikovaná studie (7). Kromě těchto studií proběhly tři klinické studie s přípravkem Prevac. V pros-

pektivní multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii (8) u 176 dětí bylo porovnáváno 8týdenní podávání Prevacu, pokud jde o účinnost v prevenci ILI, s protichřipkovou vakcínou a hodnocena byla i vzájemná kombinace. Výsledky v porovnání s placebem ukázaly, že vakcinace i aplikace Prevacu chrání preventivně před chřipkovitým onemocněním s obdobnou účinností. Ale konkrétním projevům onemocnění (rinitidě, faryngitidě) brání odlišně a oba postupy se tak vhodně doplňují. Neúčinněji působí jejich vzájemná kombinace. V další klinické studii (9) byl Prevac srovnáván s bakteriálními lyzáty, pokud jde o účinnost v prevenci ILI. Prevac se v této studii ukázal jako účinnější. V další klinické studii, která porovnávala účinnost přípravku Prevac s paracetamolem v léčbě chřipkového syndromu (10), se Prevac projevil jako účinnější v ovlivnění ústupu příznaků, navíc se ve skupině Prevacu vyskytlo méně bakteriálních komplikací, a proto u těchto dětí byla i nižší spotřeba antibiotik. Jak studie ukázaly, přípravek Prevac je účinný v rámci prevence i léčby ILI. Preventivně se uplatňuje jeho modulační působení na imunitní systém a stabilizující účinek na sliznici, který snižuje riziko vzniku ILI a brání rozvoji bakteriálních komplikací. V rámci léčby ILI pak přípravek působí pozitivně na imunitní systém a potlačuje účinně příznakové skóre.

Komplexní stimulace antiinfekční imunity: vitamin C

Mechanismy účinku

Vitamin C hraje zásadní roli hraje ve funkci prakticky všech složek imunitního systému, především v obraně proti virovým i bakteriálním infekcím. Všechny typy imunitních buněk aktivně kumulují vitamin C z plazmy. Intracelulární koncentrace vitaminu C v těchto buňkách dosahuje až stonásobku koncentrace v plazmě. Vitamin C je důležitý pro funkci sliznic, které tvoří první bariéru proti vstupu infekčních agens, je nepostradatelný i pro adekvátní produkci protilátek. Všechny složky **protivirové imunity** závisí na dostatečné koncentraci vitaminu C. Významným prostředkem vrozené protivirové imunity je interferon (IFN I. typu), jehož produkce je výrazně ovlivňována vitaminem C. Jinou významnou složkou protivirové imunity jsou NK buňky, dále makrofágy,

kteří zajišťují fagocytózu virů, a cytotoxické T lymfocyty, které odstraňují viry napadené buňky. Pro funkci všech těchto buněk je nutná dostatečná koncentrace vitaminu C. Totéž platí i pro B lymfocyty a jimi zajišťovanou produkci protilátek. Deficit vitaminu zvyšuje riziko častých infekcí a jejich závažného průběhu (11).

Problém bakteriální superinfekce je nejvýraznější u chřipky (obvykle způsobený *Hemophilus influenzae*), ale i u ostatních respiračních viróz hrozí toto nebezpečí. Proto je důležité v rámci prevence a léčby ILI dbát o podporu **antibakteriální imunity**. Vitamin C podporuje nejen bariérovou funkci sliznic, ale je potřebný pro všechny funkce imunitních buněk, například přesun fagocytujících leukocytů do ložiska infekce, průběh fagocytózy, a odstranění buněk, které splnily svou funkci. I funkce dalších buněk, reagujících na infekci, jsou závislé na vitaminu C, včetně antigen prezentujících buněk, B lymfocytů (produkujících protilátky), Th1 lymfocytů (aktivujících fagocyty) a Th2 lymfocytů (stimulujících B lymfocyty k produkci protilátek) (11).

Svůj význam má i fakt, že dostatečná hladina vitaminu C moduluje prospěšně imunitu i tím, že brání její nadměrné aktivaci a tím **působí proti rozvoji autoimunit a alergií** (12). To má v souvislosti s prevencí ILI svůj význam, protože například u alergiků s patologickými změnami na sliznicích se chřipkovitá onemocnění snadněji rozvíjejí, alergie predisponují k jejich vzniku. Vitamin C podporuje přepnutí od převahy protilátek IgE k třídě IgG a tím snižuje riziko rozvoje alergie a kromě toho díky svému antioxidačnímu a protizánětlivému působení snižuje intenzitu alergického zánětu. Vitamin C stabilizuje mastocyty, čímž brání tomu, aby se z nich uvolňoval histamin. Tím přispívá k tlumení alergických příznaků (13, 14). Vitamin C dále přispívá k normálnímu energetickému metabolismu buněk, což má zásadní význam i při prevenci a léčbě ILI (15).

Nedostatek vitaminu C má za následek selhávání protiinfekční imunity a zvýšené riziko rozvoje infekčních onemocnění jako jsou právě ILI. Samotné onemocnění prohlubuje dále tento deficit (16). Jak ukázaly klinické studie, suplementace vitaminu C vede ke zlepšení klinického obrazu virových onemocnění (17). Bylo prokázáno, že vitamin C snižuje virovou nálož v buňkách infikovaných viry (18, 19), zlepšuje chemotaxi

a fagocytární schopnost neutrofilů, podporuje proliferaci a funkci lymfocytů (20). Nedostatek vitaminu C vede při virových infekcích k vysokému titru viru v plicích a snížení protivirové působících cytokinů (21, 22). Nedostatek vitaminu C vede ke vzniku zánětlivých změn v plicích při vystavení virové (např. chřipkové) infekci, a byl prokázán význam suplementace vitaminu C pro zlepšení stavu plic u jedinců s virovou pneumonií (23). Protivirové působení tohoto vitaminu bylo prokázáno u celé řady virů, např. RS viru a dalších (24, 25, 26).

Řešení omezeného vstřebávání: lipozomální technologie

K léčbě a prevenci onemocnění, spojených se zvýšenými nároky na imunitní systém (jako jsou např. ILI), je třeba zajistit relativně značné navýšení plazmatické hladiny vitaminu C, protože tyto zvýšené nároky vedou k rychlému vzniku deficitu. Vstřebávání běžných perorálních forem vitaminu je omezeno kapacitou transportních molekul (SVCT) ve střevní stěně, a proto potřebného navýšení plazmatických hladin není možno tímto způsobem dosáhnout (27). Pro absorpci většího kvanta vitaminu je třeba použít lipofilní formy, které se vstřebávají prostřednictvím lymfatického systému. K tomuto účelu jsou vyvíjeny lipozomální technologie, které mění fyzikální vlastnosti vitaminu tak, aby zajistily lipozomální formu absorpce (28). Lipozomální technologie je využito při výrobě řady přípravků Lipo C Askor, jež je založena na rakousko-české spolupráci (InProfex, AUT, InPharm, ČR). Tato řada zahrnuje kapsle **Lipo C Askor Forte** a přípravky v tekuté formě **Lipo C Askor Junior** pro děti a **Lipo C Askor tekutý pro dospělé**. Tyto přípravky obsahují navíc extrakt z šípku a citrusové bioflavonoidy, které rozšiřují prospěšné působení přípravku (29). Tuto kombinaci výrobce označuje názvem RosaCelip-LD. Obsah flavonoidů udržuje vitamin C v aktivní formě tím, že brání jeho oxidaci.

Deficit, jeho detekce a výskyt u dětí

Z mnohostranného imunomodulačního významu vitaminu C plyne, že podmínkou prevence a terapie ILI je dostatečná hladina vitaminu, resp. odstranění jeho případného deficitu. Je poměrně málo známo, že i v rozvinutých zemích se tento deficit vyskytuje ve vysoké míře,

INZERCE

a to i v dětském věku. Pro správné dávkování suplementace je vhodné znát alespoň orientačně saturaci organismu vitamínem C. Vzhledem k tomu, že stanovení plazmatické hladiny je obtížně dostupné a nákladné, postačí orientační stanovení v moči. Součástí balení přípravků řady Lipo C Askor jsou detekční proužky Uro C Kontrol, umožňující toto vyšetření. Na základě výsledků je pak možno upravovat individuální dávkování vitamínu tak, aby byla dosažena žádoucí saturace organismu.

Pro ilustraci praktického využití tohoto postupu uvádíme výsledky výzkumu, který proběhl na Dětském oddělení Nemocnice Agel v Ostravě-Vítkovicích (30). Výsledky dokládají, jak je rozšířený v dětské populaci deficit vitamínu C, a ukazují, jak je možno tento deficit účinně řešit. V rámci tohoto výzkumu byly ve skupině 33 dětí hospitalizovaných pro různá akutní a chronická onemocnění sledovány detekčními proužky Uro C Kontrol hladiny vitamínu C v moči. Cílem bylo zhodnotit vliv suplementace vitamínu C s lipozomálním vstřebáváním na odstranění deficitu tohoto vitamínu. Po orientačním vyšetření výchozí hladiny vitamínu C v moči byl suplementován po dobu 5 dní vitamin C s lipozomálním vstře-

báváním (sirup Lipo C Askor Junior). 3. a 5. den sledování byla znovu vyšetřena koncentrace vitamínu C v moči. Při výchozím vyšetření mělo pouze 15 % dětí saturaci zcela v normě (100 mg/dl). Většina dětí měla hodnoty na úrovni 50 mg/dl (42 %), asi třetina (34 %) výraznější deficit 20 mg/dl, 9 % dětí ještě výraznější (10 mg/dl). **85 % dětí tedy mělo tedy menší či větší deficit vitamínu C.** Již po 3 dnech suplementace se saturace vitamínem C v průměru zlepšila: optimálních hodnot dosáhla téměř polovina dětí (49 %), u úrovně hlubšího deficitu 20 mg/dl bylo jen 9 % dětí a žádné z dětí již nemělo nejhlubší deficit 10 mg/dl. **Po 5 dnech suplementace se u většiny dětí saturace vitamínem C zcela normalizovala** (79 %), u ostatních dětí (21 %) byl v pásmu druhé nejvyšší hladiny (50 mg/dl). Lze tedy říci, že po 5denní suplementaci přípravku Lipo C Askor Junior vykazovaly všechny děti dobrou nebo relativně uspokojivou saturaci vitamínem C. Sledování ukázalo, že 5denní suplementací vhodným přípravkem lze u nemocných dětí dosáhnout výrazného zlepšení, respektive normalizace saturace organismu vitamínem C. Právě dostatečná saturace tímto vitamínem je podmínkou pro zlepšení stavu imunity, což má

svůj zásadní význam i pro prevenci chřipkových onemocnění.

Závěr

Pro chřipku a skupinu virových respiračních onemocnění, která probíhají pod klinickým obrazem chřipky, se v posledních letech užívá označení chřipkovitá onemocnění (influenza-like illness, ILI). Pokud jde o jejich prevenci a léčbu, kromě klasické vakcinace, která je zaměřena na prevenci „pravé“ chřipky a antivirotik, někdy užívaných v její léčbě, je k dispozici především symptomatická terapie. Vzhledem k roli, kterou při vzniku a průběhu ILI hraje imunita, jsou možnosti prevence a terapie zaměřeny na imunomodulaci. V článku jsou rozvedeny dvě modalita imunostimulace v prevenci a terapii ILI: kombinovaný přípravek Prevac s obsahem fytotherapeutických a dalších složek (tento přípravek je zaměřen cíleně na chřipkové stavy) a působení vitamínu C v komplexním posilování protiinfekční imunity. Článek uvádí výsledky orientačního výzkumu deficitu vitamínu C u nemocných dětí a možnosti odstranění tohoto deficitu suplementací přípravku s lipozomálním vstřebáváním.

LITERATURA

- Spencer JA, Shutt DP, Moser SK, et al. Distinguishing viruses responsible for influenza-like illness. *J Theor Biol.* 2022; 545:111145.
- Mousa HAL. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22:166-174.
- Boženský J, Kopřiva F, Kotlářová J, et al. Některé možnosti prevence a léčby chřipkových onemocnění. *Pediatr Praxi.* 2022;23:361-365.
- Marrari LA, Terzan L, Chafferin G. Anas barbariae for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanita.* 2012;48:105-109.
- Casanova P, Gerard R, Bilan DE. 3 années d'études randomisées multicentriques Anas barbariae/placebo. *Proposta Omeopatica.* 1988;6:14-17.
- Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, et al. A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:329-335.
- Papp R, Schuback G, Beck E, et al. Anas barbariae in patients with influenza-like syndromes: a placebo controlled double blind evaluation. *Br Homeopath J.* 1998;87:69-76.
- Colombo M, Rigamonti G, Danza ML, et al. Comparative evaluation of Guna-Flu vs vaccine for the prevention of influenza syndrome in paediatrics – A prospective, multicentric randomized, controlled clinical trial. *Physiological Regulatory Medicine.* 2007;2(1):3-10.
- Supino C. Prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica con Omeogrifi: studio multicentrico controllato. *La Medicina Biologica.* 2002;20(3):19-23.
- Arrighi A. Omeogrifi vs. paracetamolo nel trattamento della sindrome influenzale – studio clinico prospettico controllato. *La Medicina Biologica.* 2013;31(4):3-12.

- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9:1211.
- Vollbracht C, Raithel M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Int Med Res.* 2018;46:3640-3655.
- Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2014;386:789-793.
- Tardy AL, Pouteau E, Marquez D. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of biochemical and clinical evidence. *Nutrients.* 2020;12:228.
- Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:263-266.
- Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994;64:212-219.
- Uesato S, Kitagawa Y, Kajima T, et al. Inhibitory effects of 6-O-acetylated L-ascorbic acids possessing a straight – or branched-acyl chain on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 2001;166:143-146.
- Cinat J, Cinat J, Weber B, et al. In vitro inhibition of human cytomegalovirus replication in human foreskin fibroblasts and endothelial cells by ascorbic acid 2-phosphate. *Antiviral Res.* 1995;27:405-418.
- Leibovitz B, Siegel BV. Ascorbic acid and the immune response. *Adv Exp Med Biol.* 1981;135:1-25.
- Dey S, Bishayi B. Killing of *S. aureus* in murine peritoneal macrophages by ascorbic acid along with antibiotics chloramphenicol or ofloxacin: correlation with inflammation.

- Microb Pathog. 2018;115:239-250.
- Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune response through the production of interferon-alpha/beta at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Netw.* 2013;13:70-74.
- Li W, Maeda N, Beck MA. Vitamin C deficiency increases the lung pathology of influenza virus-infected gulo-/- mice. *J Nutr.* 2006;136:2611-2616.
17. Cai Y, Li YF, Tang LP, et al. A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. *Biomed Res Int.* 2015;2015:675149.
- Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, et al. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psy.* 1993;56:1213-1216.
- Harakeh S. NF-kappa B-independent suppression of HIV expression by ascorbic acid. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13:235-239.
- Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1550-1560.
- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140:533-537.
- Ahn H, Park JH. Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. *Biomater Res.* 2016;20:36.
- Fan C, Pacier C, Martirosyan DM. Rose hip (Rosa canina L.): A functional food perspective. *Funct Foods Health Dis.* 2014;4:493-509.
- Boženský J, Kotlářová L, Kostiuk P. Zkušenosti se suplementací vitamínu C s lipozomálním vstřebáváním u dětí. *Biotherapeutics.* 2022;12:34-35.