

Protizánětlivý, analgetický a hojivý účinek vitamínu C u pacientů po totální endoprotéze kolenního kloubu

Vitamin C hraje v organismu důležitou roli jako antioxidant, pomáhá při růstu chrupavek a kostí. Podílí se také na mechanismech, které pomáhají snižovat zánět a jeho vliv na organismus. Proto lze předpokládat, že podporuje průběh hojivých procesů, například po operacích. V časopise *Journal of Personalized Medicine* byly zveřejněny výsledky studie zaměřené na účinnost vysoké dávky vitamínu C na zlepšení průběhu pooperačního období u pacientů, kteří podstoupili operaci totální náhrady kolenního kloubu.¹

Úvod

Vitamin C (kyselina askorbová) je významný antioxidant, který hraje klíčovou roli v různých metabolických procesech. Působí jako kofaktor enzymů jako je prolin hydroxyláza a lysin hydroxyláza, které jsou nezbytné pro růst a pevnost vláken chrupavky, kosti a podkožní tkáň. Nedostatek vitamínu C může vést k defektům kolagenových vláken a poruchám hojivých procesů. Vitamin C je aktivně přenesen přes membrány buněk transportními molekulami SVCT, které jsou přítomny ve všech orgánech lidského těla. Distribuce vitamínu a koncentrace v orgánech jsou vysoce kompartmentalizované, vysoké koncentrace jsou například v imunitních a nervových buňkách. Protizánětlivé účinky vitamínu C vyplývají z jeho schopnosti inhibovat produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) a reaktivních forem dusíku (RNS), a z podpory produkce protizánětlivých mediátorů a tlumení aktivity prozánětlivých mediátorů. Tím vitamin C působí na snížení oxidačního stresu a zánětu.² Jak ukázaly studie a zkušenosti z klinické praxe, nitrožilní aplikace kyseliny askorbové i v dávkách v řádu gramů je (při dodržení kontraindikací, jako jsou závažné poruchy funkce ledvin) bezpečný způsob podávání tohoto vitamínu a umožňuje dosažení vyšších plazmatických hladin než perorální podání.² Vitamin C je základní složkou, která pomáhá posilovat imunitní systém zvýšením řady složek jak vrozené, tak adaptivní imunity. Toto posílení imunity umožňuje ro-



Protizánětlivé účinky vitamínu C jsou dány schopností inhibovat reaktivní formy kyslíku a dusíku.

bustnější reakci na řadu podnětů včetně infekcí, traumatu a oxidačního stresu.³

Kromě toho bylo prokázáno, že kyselina askorbová vykazuje analgetické účinky a velké dávky mohou snížit subjektivní vnímání bolesti a omezit potřebu analgetik. Přesný mechanismus tohoto účinku nebyl sice plně objasněn, ale metaanalýza a systematický přehled⁴ ukázaly, že užívání vitamínu C snižuje riziko vzniku komplexního regionálního bolestivého syndromu po ortopedické operaci. Přispívá též ke snížení potřeby opioidů v léčbě bolesti v různých

kontextech, včetně pooperačních stavů a virových infekcí.⁵

Během operace tělo reaguje na řízená poranění tkání vyvoláním zánětlivého stavu, kdy jsou syntetizovány prozánětlivé cytokiny, především interleukin 6 (IL-6), který je zodpovědný za zprostředkování produkce reaktantů akutní fáze, jako je například C-reaktivní protein (CRP). Tyto parametry lze měřit a určit, zda probíhá systémový zánětlivý proces. Dalším užívaným markerem zánětu je rychlost sedimentace erytrocytů (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR). Zvyšování hladin CRP a ESR v kontextu chirurgických operací dosahuje nejvyšších hladin v perioperačním období. Následně se tyto úrovně postupně vrací k základní linii během přibližně dvou až šesti týdnů. Několik studií prokázalo korelaci mezi totální endoprotézou kolene (TKA) a krevní hladiny reaktantů akutní fáze, což ukazuje na významnou souvislost.

Se snahou o zmírnění této prozánětlivé reakce byly navrženy různé farmakologické intervence s cílem zlepšit klinické výsledky a snížit nežádoucí účinky. Na základě uvedených poznatků se jeví vhodné zvážit podávání vitamínu C ortopedickým pacientům po absolvování TKA za účelem zmírnění pooperačních prozánětlivých procesů. Z těchto předpokladů vycházeli autoři studie, do které zařadili pacienty po TKA, kterým podávali vysokodávkovaný vitamin C a hodnotili, zda dochází k urychlení pooperačních zánětlivých projevů a zotavení po operaci.

Pacienti s ortopedickým traumatem mívají depleci vitamínu C.

Soubor a metodika

Byla provedena randomizovaná, jedno-duše zaslepená, kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 110 pacientů, kteří podstoupili jednostrannou nebo oboustrannou TKA v období od října 2018 do července 2020 v chirurgickém centru DaVinci v Quitu v Ekvádoru. Všechny chirurgické zákroky prováděl stejný chirurg. Během pooperační fáze byli pacienti randomizováni do dvou skupin, z nichž jedna (45 osob) dostávala intravenózní infuzi obsahující 15 gramů vitamínu C a druhá, kontrolní (65 osob) dostávala infuzi s placebem. Infuze byla podávána během prvních čtyř hodin po operaci. Dávka vitamínu C byla podle autorů stanovena tak, aby odpovídalo kritériu „velmi vysoké dávky“ (> 12 g/den), a byla pod prahem „megadávky“ (50–100 g/den).⁶

Oběma skupinám byla aplikována anestezie šetřící opioidy v souladu s protokolem osvědčených postupů pracoviště, na kterém studie probíhala včetně periferní nervové blokády. Osmý den po operaci se všichni pacienti dostavili na kontrolu, při níž byly provedeny krevní testy včetně vyšetření zánětlivých biomarkerů CRP a ESR. Každý pacient nadále docházel na pravidelné kontroly po dobu až jednoho roku. Mobilizace a cvičení byly zahájeny v den operace pod vedením fyzioterapeuta. Pacienti byli buď propuštěni v den, kdy podstoupili operaci, nebo den poté. Chirurgické svorky byly pacientům odstraněny mezi 14. a 16. dnem po operaci.

Výsledky

Celkem bylo vyšetřeno 110 pacientů, kteří podstoupili TKA, 46 (41,8 %) účastníků byli muži a 64 (58,2 %) byly ženy. U 59 pacientů bylo operováno pravé koleno, u 48 levé koleno a u 6 pacientů šlo o bilaterální operaci. Průměrný věk skupiny byl 66 let (věkové rozmezí bylo 35–90 let). Pokud jde o hladinu



CRP stanovenou osmý den po operaci, v kontrolní skupině byl medián 42 mg/l s rozmezím 20–79 mg/l; v experimentální skupině 21 mg/l s rozmezím 8–42 mg/l. Mezi oběma skupinami byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$). Mezi pacienty, kteří podstoupili operaci, nebyl hlášen žádný případ infekce, u žádného z nich nedošlo k omezení v pohybu ani k jiné závažné komplikaci. Podobně byly stanoveny hodnoty ESR; medián u kontrolní skupiny byl 21 mm/h (rozsah: 12–42 mm/h), zatímco medián pro experimentální skupinu byl 11 mm/h (rozsah: 5–21 mm/h). Hodnoty ESR kontrolní a experimentální skupiny se od sebe významně lišily ($p < 0,001$). Mezi pacienty, kteří podstoupili operaci, nebyl hlášen žádný případ infekce, závažného omezení v pohybu ani jiné komplikace.

Během prvního měsíce po operaci byl pozorován rozdíl mezi skupinami v tom, že ve skupině pacientů, kteří dostávali vitamin C, došlo k výraznějšímu snížení bolesti a zlepšení kloubní mobility než v kontrolní skupině. Tento jev lze přičíst rychlejšímu poklesu zánětlivých markerů. Co se týče užívání analgetik, v bezprostředním pooperačním období pacienti, kteří dostávali vitamin C, vyžadovali méně záchranných analgetik ve srovnání se skupinou placeba.

Diskuse

Studie ukázala, že aplikace 15 g vitamínu C po operaci prokazatelně snižuje intenzitu zánětlivého procesu. Je také důležité vzít v úvahu, že trauma a operace jsou faktory, které jsou spojeny se zvýšenou spotřebou a následně sníženou systémovou hladinou

vitamínu C. V jedné studii⁷ se ukázalo, že u pacientů podstupujících elektivní totální endoprotézu kolena byla zjištěna suboptimální plazmatická hladina vitamínu C před operací a 90 % pacientů mělo nadále suboptimální hladiny vitamínu C i během dalších svou dnů po operaci. V dalších studiích byla zjištěna suboptimální hladina vitamínu C u pacientů s ortopedickým traumatem. Pokud jde o volbu cesty aplikace, vitamin C podávaný nitrožilně umožňuje dosažení až 25krát vyšší plazmatické hladiny oproti perorální aplikaci. Proto je nitrožilní aplikace výhodná pro zvýšení biologické dostupnosti vitamínu a zajištění jeho dostatečné účinnosti.

Schopnost vitamínu C ovlivňovat downregulaci jaterní mRNA, která kóduje různé prozánětlivé cytokiny jako je IL-6, je jedním z jeho mnoha prospěšných vlastností. Dalším mechanismem účinku tohoto vitamínu je snížení regulace hypoxií indukovaného faktoru 1 (HIF-1), který mimo jiné zlepšuje funkci neutrofilů. Vitamin C díky svým protizánětlivým účinkům je důležitý pro pacienta, který prodělal chirurgický zásah, jako je totální náhrada kolenního kloubu. Imunitní buňky reagují na tento druh zásahu, způsobují aktivaci zánětlivé kaskády a systémovou zánětlivou reakci, k níž dochází během operace a bezprostředně po ní. Bylo prokázáno, že vitamin C snižuje hladiny transkripčních faktorů jako je NF-kappaB, které se podílejí na upregulaci exprese prozánětlivých genů.

Řada studií ukázala, že suplementace vitamínu C je spojena s lepšími funkčními výsledky, se snížením pooperační bolesti

a nižším rizikem rozvoje komplexního regionálního bolestivého syndromu (CRPS) po ortopedických zákrocích. Kromě toho vitamin C podporuje širokou škálu biochemických procesů ovlivňujících zdraví pojiva včetně kostí, chrupavky a kůže. Pokud jde o použití vitaminu C pro prevenci CRPS v případech traumat a ortopedických poruch, četné studie zkoumaly účinnost suplementace tohoto vitaminu, a to jak po poraněních horních, tak dolních končetin a v ortopedické chirurgii. Americká akademie ortopedických chirurgů (American Academy of Orthopedic Surgeons) a britská Královská lékařská společnost (Royal College of Physicians) doporučují suplementaci vitaminu C u některých typů fraktur. Byla provedena i řada studií zaměřených na prospěšnost suplementace vitaminu C při léčbě poúrazových a plánovaných operací na horních a dolních končetinách, které ukázaly, že snížení intenzity zánětu pozitivně koreluje se zmírněním bolesti v pooperačním období.

Vzhledem k současné situaci v některých v rozvinutých zemích a nejdramatičtěji ve Spojených státech, pokud jde o epidemii závislosti na opiátech, jsou v medicíně přístupy omezující potřebu opiátů nyní široce podporovány. Perioperační intravenózní aplikace vysokých dávek vitaminu C k této opioidy šetřící anestezii pomáhá. Aplikace vysokých dávek vitaminu C v období bezprostředně po operaci přináší především dva příznivé účinky: za prvé snižuje zánět a za druhé zlepšuje kontrolu bolesti a umožňuje sníženou závislost na opioidech.⁸ Bylo prokázáno, že vitamin C snižuje pooperační spotřebu morfinu a opioidů a potřebu záchranných analgetik u pacientů podstupujících muskuloskeletální operace.⁵⁻⁸

Bylo zjištěno, že u pacientů s ortopedickým traumatem existuje systémový nedostatek některých důležitých látek. K nejčastějším patří deficit vitaminu C a D a nedostatek zinku. Deficit vitaminu C vede k nedostatečné produkci kolagenu, což může mít negativní následek pro normální proces jizvení.

Pokud jde o ovlivnění průběhu zánětlivého procesu (v této studii sledované prostřednictvím vyšetřování CRP a ESR), výsledky ukázaly, že pacienti, kteří dostali 15 g vitaminu C nitrožilně po operaci, mají ve srovnání s kontrolní skupinou kratší zánětlivou reakci, a proto i proces hojení a zotavení je rychlejší. Tento výsledek lze připsat schopnosti vitaminu C



Snížení intenzity zánětu přispívá ke zmírnění bolesti v pooperačním období.

snižovat produkci prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, a inhibovat aktivaci NF-kappa B. K výhodám podávání vitaminu C těmto pacientům tedy patří kromě podpory opioidy šetřící anestezie i urychlení procesu hojení. Intravenózní podávání vitaminu C je již široce využíváno v dalších oblastech a tato studie ukázala (podobně jako řada dalších), že využití vysokodávkovaného vitaminu C je vhodné i u ortopedických pacientů, například těch, u nichž je indikována aplikace totální endoprotézy kolenního kloubu.

Závěr

Článek referuje o randomizované, kontrolované studii, v níž byla zkoumána účinnost intravenózní aplikace vysokodávkovaného vitaminu C pacientům po ortopedické operaci (totální endoprotéze kolenního kloubu). Studie ukázala, že podání 15 g intravenózního vitaminu C ve srovnání s placebem snižuje v pooperačním období zánětlivou reakci, zlepšuje průběh hojení a zkracuje dobu zotavení. Snížení zánětlivé reakce je spojeno s menší bolestivostí, což umožňuje omezit spotřebu opioidní medikace. Pacienti dobře tolerovali aplikaci vysoké dávky vitaminu C. Výsledky stu-

die ukazují přínosy vitaminu C a přispívají k závěru, že vysokodávkovaný vitamin C je vhodným doplňkem péče o pacienty, kteří podstupují ortopedickou operaci. Podle autorů by se měly budoucí studie zaměřit na další upřesňování optimálních dávek a technik podávání vitaminu C, aby bylo možné co nejlépe využít jeho potenciálních zdravotních výhod. Protizánětlivé, hojivé a analgetické působení vitaminu C a jeho bezpečnost z něj činí slibný adjuvans pro řízení pooperační péče u tohoto typu ortopedických pacientů. ■

Literatura

1. Ramón R, Holguín E, Chiriboga JD, et al. Anti-inflammatory effect of vitamin C during the postoperative period in patients subjected to total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Pers Med* 2023;13:1299.
2. Hung KC, Chiang MH, Wu SC, et al. A meta-analysis of randomized clinical trials on the impact of oral vitamin C supplementation on first-year outcomes in orthopedic patients. *Sci Rep* 2021;11:9225.
3. Hemilä, H. Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017;9:339.
4. Aïm F, Klouche S, Frison A, et al. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103:465-470.
5. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: New insights. *J Transl Med* 2017;15:77.
6. Fujii T, Lankadeva YR, Bellomo R. Update on vitamin C administration in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2022;28:374-380.
7. Shah S, Brown C, Owen J, et al. Vitamin C and inflammatory cytokine levels in elective total knee arthroplasty. *Nutr Health* 2020;26:87-91.
8. Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Krishnaprasad CMS, et al. An insight and update on the analgesic properties of vitamin C. *Pharm Bioallied Sci* 2018;10:119-125.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.