

Vitamin C snižuje nežádoucí působení nesteroidních antirevmatik a analgetik na tenocyty

Tendopatie je běžné bolestivé onemocnění muskuloskeletárního systému, v jehož léčbě se užívají analgetika a nesteroidní antiflogistika. Jednou z nevýhod této terapie je cytotoxický vliv těchto léčiv na tenocyty. Kyselina askorbová je známý antioxidant podporující biosyntézu kolagenu a snižující tvorbu volných radikálů. Ve studii, publikované v roce 2019 v časopise Dose-Response¹ autoři zkoumali, zda kyselina askorbová inhibuje cytotoxické působení zmíněných léčiv na tenocyty a jaká je optimální koncentrace k vyvolání tohoto účinku.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) a analgetika, která se používají v léčbě tendinopatií, působí negativně na počet tenocytů tím, že posunují diferenciaci mesenchymálních buněk ve šlachách směrem od tenocytů k jiným typům buněk, především k adipocytům. Kyselina askorbová je antioxidant, který podporuje tvorbu kolagenu, zabraňuje formaci volných radikálů a dokáže podpořit syntézu kolagenu v tenocytech, proto by mohla být vhodným doplňkem uvedených léčiv pro terapii tendinopatií. Limitem použití kyseliny askorbové je její acidita, a proto je třeba zjistit optimální koncentraci, v které by s největším prospěchem doplnila uvedená léčiva. I když se o protektivním účinku kyseliny askorbové na tenocyty dlouho ví, optimální dávka není doposud známa. Uvedená studie testovala v reálném čase efekt různých koncentrací kyseliny askorbové po aplikaci bupivakainu (analgetika) a ketorolak tromethaminu (NSA) na kulturu tenocytů.

Metody

K testu byla použita tkáň odebraná v průběhu artroskopie ramenního kloubu ze šlachy m. supraspinatus 51letého pacienta s tendinopatií – tukovou infiltrací této šlachy. K in vitro lokalizaci kolagenu typu I a tendopatie se používá imunofluorescence, radioaktivní thymidinový test a kolometrický MTS test. Poslední pokroky v mikrofluidní technologii (xCELLigence) umožnily sledovat real-time testování a kvantitativní zhodnocení v čase. Systém xCELLigence může být využit pro celou řadu experimentů s cílem zhodnotit cytotoxický účinek látek. Podstatou testu je sledování růstu buněk v tzv. „E-plates“, ve specifických 96 jamkových destičkách, kde se na dně každé jamky nacházejí zlaté mikroelektrody. Test stanovuje míru adheze buněk přisednutých na dně měřením impedance. Čím silněji buňka adhezuje, tím vyšší impedance se naměří. Výsledek je vyjadřován jako tzv. buněčný index. V této studii byly ke kultuře tenocytů (připravené z testované tkáně po jejím enzymatickém zpracování a centrifugaci) přidávány v různých kombinacích a koncentracích kyselina askorbová, bupivakain a ketorolak tromethamin. Kyselina askorbová byla podávána v koncentracích 10, 50 a 250 mg/ml v objemu

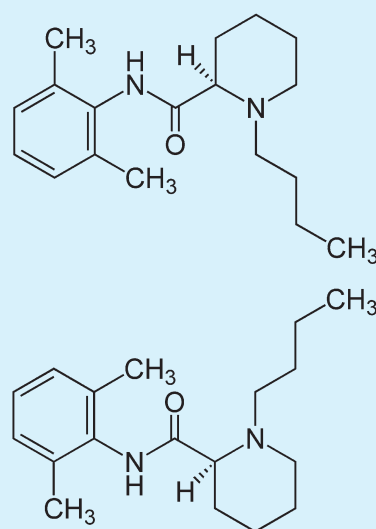
Kyselina askorbová inhibuje cytotoxické působení analgetik a nesteroidních antirevmatik na tenocyty.

10 ml. Koncentrace bupivakainu byly 0.5 %, 0.25 % a 0.05 % a ketorolak tromethamin byl podáván v koncentraci 30, 15 a 3 mg/ml v objemu 10 ml. Jako kontrola byl použit fyziologický roztok.

Výsledky

Kontrola

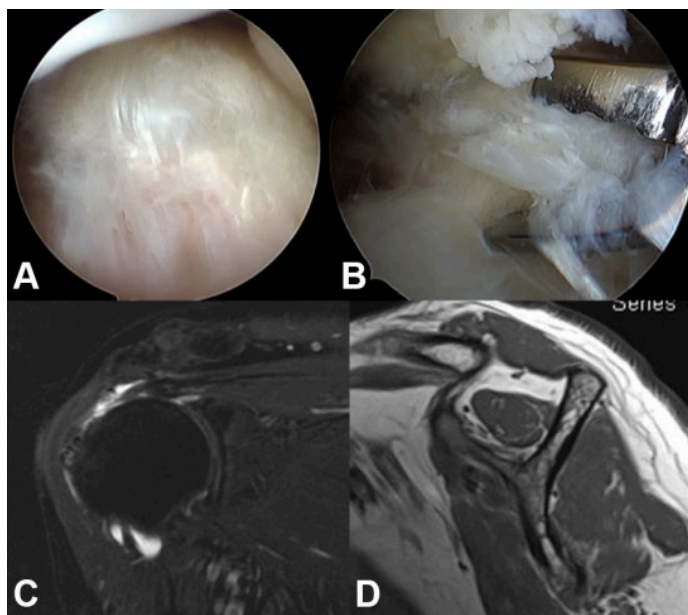
Průměrné hodnoty buněčného indexu u kontrolní skupiny byly 24 hodin před započítáním testu 1.0 a po 148 hodinách proliferace tenocytů 2.62. Ve vzorcích, kde byla přidávána kyselina askorbová v koncentraci 10, 50 a 250 mg/ml odpovídal buněčný index po 24 hodinách působení hodnotám 0.91, 1.02, a 1.02, a po 148 hodinách 2.82, 3.01, a 3.11. Mezi kontrolou a kyselinou askorbovou se neprojevil statisticky signifikantní rozdíl.



Bupivakain

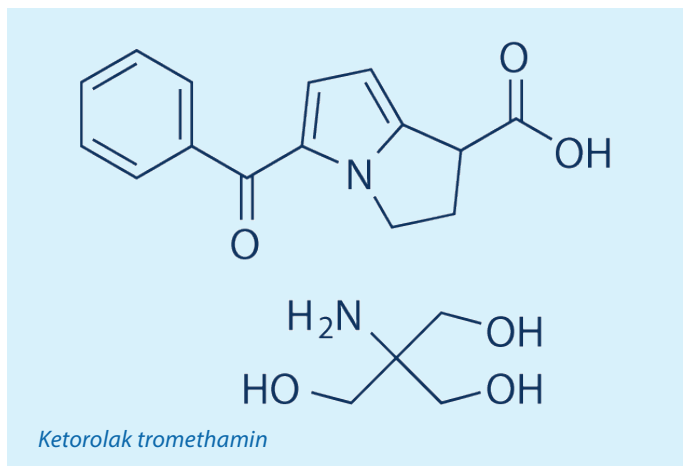
Bupivakain

Průměrný buněčný index ve skupině s bupivakainem po 24 hodinách působení byl 0.45, 0.78, a 0.96 při podání koncentrace 0.5 %, 0.25 %, a 0.05 %. V čase 148 hodin byl průměrný index 0.45, 0.78, a 0.96. Tyto hodnoty ukázaly významnou redukci buněčného indexu, a tedy cytotoxické působení bupivakainu vůči tenocytům. Buněčný index však významně vzrostl,



Odběr tenocytů během artoskopického zákroku a infiltrace musculus supraspinatus.

když 0.5% a 0.25% bupivakain byl podán v kombinaci s jakoukoliv koncentrací kyseliny askorbové. Výsledek ukazuje na snížení cytotoxického účinku bupivakainu po přidání kyseliny askorbové. Nejvýraznější proliferace tenocytů byla pozorována při kombinaci 0.5% bupivakainu a 250 mg/ml kyseliny askorbové (průměrný index 5.14).

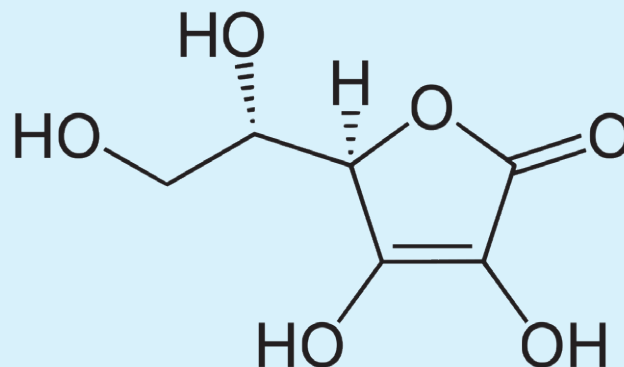


Ketorolak tromethamin

Průměrný buněčný index ve vzorcích s ketorolaki odpovídal po 24 hodinách působení hodnotám 0.98, 0.83 a 0.99 (po vystavení tenocytů působení ketorolaku v koncentracích 30, 15, a 3 mg/ml). V čase 148 hodin byl index 1.76, 2.0 a 2.12, což ukazuje na významnou redukci indexu což znamená cytotoxické působení ketorolaku vůči tenocytům.

Buněčný index významně vzrostl, když ketorolak tromethamin (v koncentraci 30 mg/ml) byl podán s 250 nebo 50 mg/ml kyseliny askorbové, dále u kombinací 15 mg/ml ketorolak tromethaminu s 50 mg/ml kyseliny askorbové, 15 mg/ml ketorolak tromethaminu s 250 mg/ml kyseliny askorbové, a 3 mg/ml ketorolak tromethaminu s 50 až 250 mg/ml kyseliny askorbové. Výsledek ukazuje na snížení cytotoxického účinku ketorolaku

kyselinou askorbovou v jakékoliv koncentraci. Nejlepší proliferace tenocytů byla pozorována v kombinaci ketorolaku v koncentraci 15 mg/ml ketorolaku a kyseliny askorbové v koncentraci 250 mg/ml (průměrný buněčný index 4.35).



Vitamin C

Závěr

Závěrem lze říci, že kombinace 0.5% bupivakainu s kyselinou askorbovou v koncentraci 250 mg/ml a kombinace ketorolak trometaminu v koncentraci 15 mg/ml s kyselinou askorbovou v koncentraci 250 mg/ml vedly k nejvýraznějšímu snížení cytotoxického působení uvedených léčiv na tenocyty. Výsledky ukazují, že přípravky obsahující bupivakain nebo ketorolak mohly být v klinické praxi použity právě s kyselinou askorbovou v uvedených poměrech.

Diskuze

Studie ukázala důležité informace o možnostech minimalizace rizik užívání bupivakainu a ketorolak trometaminu jakožto běžně podávaných látek při léčbě u šlachových lézí a tendinopatií. Tendinopatie bývají spojené s bolestí a dysfunkcí. Histologický nález je charakteristický formací lipidových částic, proteoglykanů a kalcifikující tkáně. Běžně používaná anestetika a NSA vykazují cytotoxický efekt vůči tenocytům a ovlivňují hojení šlach. Proto je vhodné zkoumat kombinace, které by tento cytotoxický vliv snížily. Aplikace kyseliny askorbové je spojena se zlepšením kvality a funkčnosti Achillovy šlachy a dávky od 25 do 1250 mg/ml podporují proliferaci tenocytů a syntézu kolagenu. Studie ukázala, že kyselina askorbová v koncentraci 250 mg/ml v kombinaci s 0.5% bupivakainem a 15 mg/ml ketorolak trometaminem výrazně snížila cytotoxicitu uvedených léčiv. Výsledky ukazují, že vitamin C může být využit v klinické praxi v širším kontextu.

Literatura

- Chiu C, Chen P, Chen AC, et al. Real-Time Monitoring of Ascorbic Acid-Mediated Reduction of Cytotoxic Effects of Analgesics and NSAIDs on Tenocytes Proliferation. *Dose Response* 2019;17:1.

PharmDr. Marek Lapka