

Zo zahraničnej tlače:

Otvorená pilotná štúdia podávania perorálneho vitamínu C ako opioid šetriaceho prostriedku u pacientov s chronickou bolesťou spôsobenou nádorovým ochorením

(An open-label pilot study of oral vitamin C as an opioid-sparing agent in patients with chronic pain secondary to cancer)

Pinkerton E, Good P, Gibbons K, Hardy J.

In: Support Care Cancer. 2017; 25: 341–343. DOI 10.1007/s00520-016-3472-z.

Preklad: MUDr. Lucia Dzurillová

Cieľ: Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť perorálne podávaného vitamínu C ako opioid šetriaceho prostriedku pri užívaní spolu s opioidmi a štandardnou koanalgetickou liečbou v manažmente chronickej nádorovej bolesti.

Metódy: Otvorená pilotná štúdia na pacientoch starších ako 18 rokov s chronickou bolesťou spôsobenou rakovinou a/alebo liečbou nádorového ochorenia pri skóre bolesti 3/10 a viac v Stručnom dotazníku bolesti (Brief Pain Inventory). Pacienti okrem opioidnej analgézie dostávali 1 g vitamínu C dvakrát denne počas 3 dní (celková denná dávka 2 g). Pacienti pokračovali vo svojej zvyčajnej medikácii vrátane liekov na prelomovú bolesť počas celého trvania štúdie. Primárnym cieľom bola celková denná dávka opioidov počas užívania vitamínu C v porovnaní s dávkou užívanou tesne pred vstupom do štúdie.

Výsledky: Do štúdie bolo zahrnutých 24 pacientov. 7 pacientov štúdiu nedokončilo. 17 hodnotiteľných pacientov malo medián dennej spotreby opioidov ekvivalentný 360 mg perorálneho morfinu v dňoch pred užívaním vitamínu C a 390 mg počas užívania vitamínu C.

Záver: Táto štúdia nedokázala žiaden klinicky významný benefit z užívania vitamínu C spolu s opioidmi pri nádorovej bolesti a nepodporuje začatie väčšej randomizovanej klinickej štúdie na určenie účinnosti.

Kľúčové slová: rakovina, bolesť, vitamín C, opioidy

Paliat. med. liec. boles., 2017; 10(1-2e): e69–e70

Úvod

Opioidy zostávajú jedinou skupinou liekov s možnosťou kontrolovať silnú nádorovú bolesť (1). Úzke terapeutické okno medzi nežiaducimi účinkami opioidov a kontrolou bolesti je dôvodom na hľadanie opioid šetriacich postupov.

Vitamín C (kyselina askorbová) má kľúčovú úlohu ako antioxidant, v aktivite cytochrómu P-450, detoxikácii exogénnych látok, metabolizme cholesterolu a syntéze neurotransmiterov (2). Vitamín C je užívaný vo veľkých množstvách, lebo je považovaný za zdraviu prospešný, je vo všeobecnosti dobre tolerovaný, aj keď pri užívaní vysokých dávok boli hlásené nežiaduce účinky, najmä gastrointestinálne (3). Medzi zriedkavú toxicitu sa radí zvýšená exkrécia oxalátu a kyseliny močovej, formovanie obličkových kameňov, erózia zubnej skloviny (4). Dávka 2 gramy za deň bola definovaná ako dávka bez nežiaducich účinkov, dávka 3 gramy za deň ako najnižšia dávka, pri ktorej boli pozorované nežiaduce účinky (5).

Štúdie s vitamínom C v liečbe svalovej bolesti asociovanej s cvičením mali rozporuplné výsledky (6, 7, 8). Suplementácia môže zohrávať rolu v rozvoji pankreatitídy (9) a osteoartrózy (10). Metaanalýza dokázala pokles syndrómu postoperačného komplexu regionálnej bolesti

po perioperačnom podávaní vitamínu C (11). V jednej štúdii bola zistená redukcia pooperačnej spotreby morfinu u pacientov randomizovaných na podanie jednej predoperačnej dávky 2 g vitamínu C pred laparoskopickou cholecystektómiou, zatiaľ čo iná štúdia nedokázala rozdiel (11, 12). Vitamín C znižoval toleranciu a závislosť od opioidov vo zvieracích modeloch (13, 14) a u závislých od heroínu (15).

Táto štúdia hodnotila vhodnosť perorálneho podávania vitamínu C spolu s opioidmi pri chronickej nádorovej bolesti.

Pacienti a metódy

Účastníci štúdie museli mať minimálne 18 rokov a viac, boli hospitalizovaní alebo ambulantní, s bolesťou vyvolanou nádorovým ochorením a/alebo jeho liečbou. Všetci dostávali opioidy (vrátane dávok na prelomovú bolesť), minimálne jedno vhodné koanalgetikum a mali priemerné skóre bolesti najmenej 3/10 v Stručnom dotazníku bolesti (BPI – Brief Pain Inventory). Základné demografické údaje, výkonnostný stav a komorbidity boli hodnotené na začiatku štúdie. Na hodnotenie bolesti sa používal Edmontonský klasifikačný systém nádorovej bolesti (ECS-CP) (16).

Nasledujúce dvojdňové vstupné obdobie, začali účastníci dostávať vitamín C v dávke 1 g dvakrát denne perorálne počas 3 po sebe nasledujúcich dní. Táto dávka bola vybraná ako maximálna dávka bez nežiaducich účinkov (6). Akékoľvek zhoršenie bolesti ako nová udalosť v štúdii viedlo k vylúčeniu zo štúdie. Nežiaduce udalosti sa vyhodnocovali denne (17).

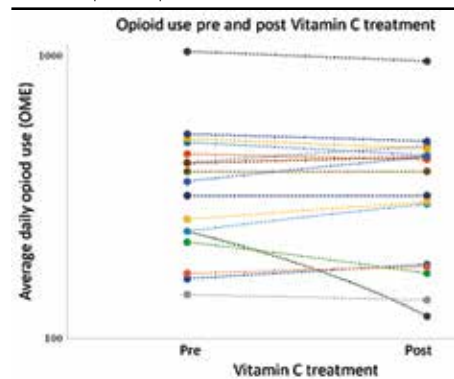
Zaznamenávala sa celková denná dávka opioidov (OME – ekvivalenty perorálneho morfinu) vrátane liekov na prelomovú bolesť počas dvoch vstupných dní aj počas troch intervenčných štúdiových dní. Denná OME dávka sa vypočítavala pomocou aplikácie na konverziu opioidov (18). Priemerná denná OME dávka užívaná počas dvoch vstupných dní sa porovnávala s priemernou dennou dávkou počas intervenčných dní pri užívaní vitamínu C a bola analyzovaná dvojitým párovým T-testom.

Výsledky

Do štúdie bolo zahrnutých 24 pacientov. Sedem nedokončilo štúdiu pre nestabilnú bolesť (1), progresiu ochorenia (1), nevhodnosť (1) a nespupnosť (4). Sedemnást pacientov so širokým

spektrum malignít (najčastejšie malignity gastrointestinálneho traktu, gynekologické malignity a kar-

Obrázok. Porovnanie priemerného užívania opioidov ako ekvivalentov perorálneho morfinu v dňoch pred a po liečbe vitamínom C



cinóm prsníka) bolo zahrnutých a vyhodnotených (vek od 50 – 80 rokov). Medián výkonnostného stavu bol 60 % a medián komorbidít bol 6 (rozsah 3 – 11). Podľa Edmontonského klasifikačného systému nádorovej bolesti bola najčastejšou nociceptívna bolesť. Štrnásť pacientov dokončilo vstupnú fázu a tri intervenčné dni, traja pacienti dokončili vstupnú fázu, ale len dva intervenčné dni kvôli zmene zdravotného stavu.

Bazálna liečba bolesti pacientov zahnovala: transdermálny fentanyl (6), morfin s pomalým uvoľňovaním (1), metadón (3), oxykodón s pomalým uvoľňovaním (5), oxykodón v kombinácii s naloxónom s pomalým uvoľňovaním (3). Jeden pacient užíval kombináciu transdermálneho fentanylu a pomaly sa uvoľňujúceho morfinu. Liečba prelomovej bolesti zahŕňala sublingválny fentanyl (1), subkutánny fentanyl (1), rýchlo účinkujúci morfin (2), rýchlo účinkujúci oxykodón (16).

Obrázok zobrazuje strednú OME dávku u každého pacienta pred a počas užívania vitamínu C. Okrem jedného pacienta so zmiešanou nociceptívno-neuropatickou bolesťou, ktorý hlásil 40 % redukciu dávky počas intervenčného obdobia, sa u ostatných pacientov OME nezmenila alebo sa dokonca zvýšila. Počas vstupnej fázy bol medián OME dávky všetkých účastníkov štúdie 360 mg perorálneho morfinu na deň. Počas liečby vitamínom C bol medián OME mierne vyšší (390 mg), bez rozdielu v priemerných hodnotách pred a po štúdiu.

Osem pacientov hlásilo nežiaduce účinky vyššieho stupňa ako pri zaradení do štúdie: somnolencia (6), nauzea (5), zimnica (3), hnačka (2), zhoršenie úrovne sústredenosti (2), úzkosť (2), pálenie pri močení (1). Ani jednu nežiaducu udalosť nebolo jednoznačne možné pripísať štúdiu liečby.

Požadovala sa minimálne 25 % odpovedí na liečbu (čo je minimálna očakávaná účinnosť placebo), aby bolo možné oprávnenne pristúpiť k väčšej randomizovanej štúdiu (19). S presnosťou odhadu na úrovni signifikancie 5 % (jednostran-

nej pri predpoklade redukcii dávky OME) a 80 % sile, je potrebných 37 zhodnotiteľných pacientov. Pri interim analýze v približne polovici plánovanej veľkosti vzorky sa nezistil žiaden priaznivý efekt a veľmi malá pravdepodobnosť, že by pokračovanie v náboře prinieslo väčší efekt ako placebo, preto bola štúdia uzavretá.

Diskusia

Táto štúdia demonštruje, že vysoké dávky vitamínu C podávaného orálne v kombinácii s opioidmi bolo prijateľné s rozumnou mierou spolupráce, aj keď došlo k značnému úbytku pacientov zo štúdie aj počas len 5 dní. Počet nežiaducich udalostí sa prirodzene predpokladal v populácii s pokročilým ochorením, mnohými komorbiditami a konkomitantnou medikáciou. Žiaden nežiaduci účinok sa nepovažoval za priamo vyvolaný štúdiovým liekom a žiaden nevedel k ukončeniu účasti v štúdiu.

Limitom štúdie bolo stanovenie len jedného primárneho cieľa, teda celkovej dennej dávky opioidov, ale toto umožnilo variabilitu v užívaní liekov v skupine pacientov, v ktorej je ťažko dosiahnuť štandardizovanú medikáciu. Absencia akéhokoľvek významného rozdielu v tejto pilotnej štúdiu nevylučuje možný malý benefit, ktorý by sa mohol zistiť pri väčšej vzorke populácie. Tak či tak, okrem jednej výnimky podobný vzorec užívania analgetík jednotlivými účastníkmi počas 5-dňového obdobia štúdie dokazuje nepravdepodobnosť významného účinku. Skúsenosť z chirurgickej štúdie svedčila o rýchlom nástupe priaznivého efektu (12). Vysoké dávky vitamínu C môžu mať nejaký analgetický alebo opioid šetriaci efekt pri akútnej bolesti alebo pri niektorých typoch nenádorovej bolesti, ale efekt u pacientov so silnou a komplexnou nádorovou bolesťou je nepravdepodobný.

Literatúra

1. Gilson AM, Ryan KM, Joranson DE, Dahl JL, et al. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997 – 2002. *J Pain Symptom Manag.* 2004; 28(2): 176–188. CrossRefGoogle Scholar.
2. González MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Guzmán A, Riordan NH, Riordan HD, Casciari JJ, Jackson JA, Román-Franco A. Orthomolecular oncology review: ascorbic acid and cancer 25 years later. *Integrative Cancer Therapies.* 2005; 4(1): 32–44. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
3. Johnston CS. Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level for vitamin C. *Nutr Rev.* 1999; 57(3): 71–77. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
4. NHMRC. Nutrient reference values for Australia and New Zealand including recommended dietary intakes. *Vitamin C.* 2005: 119–127. Google Scholar.
5. Bryer SC, Goldfarb AH. Effect of high dose vitamin C supplementation on muscle soreness, damage, function, and

oxidative stress to eccentric exercise. *USNEM.* 2006; 16(3): 270–280. CrossRefPubMedGoogle Scholar.

6. Antioxidants PoD, Compounds R, Nutrients SoURLo, Interpretation So, DRIs Uo, Intakes SCotSEoDR, et al. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *IOM.* 2000. doi:10.17226/9810Google Scholar.

7. Connolly DAJ, Lauzon C, Agnew J, Dunn M, Reed B. The effects of vitamin C supplementation on symptoms of delayed onset muscle soreness. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006; 46(3): 462–467. PubMedGoogle Scholar.

8. Thompson D, Bailey DM, Hill J, Hurst T, Powell JR, Williams C. Prolonged vitamin C supplementation and recovery from eccentric exercise. *EJAP.* 2004; 92(1): 133–138. Google Scholar.

9. Kirk G, White J, McKie L, Stevenson M, Young I, Barry Clements WD, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10(4): 499–503. CrossRefPubMedGoogle Scholar.

10. Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeger.* 2003; 165(25): 2563–2566. PubMedGoogle Scholar.

11. Chen S, Roffey DM, Dion C-A, Arab A, Wai EK. Effect of perioperative vitamin C supplementation on postoperative pain and the incidence of chronic regional pain syndrome. *Clin J Pain.* 2016; 32(2): 179–185. CrossRefPubMedGoogle Scholar.

12. Kanazi G, El-Khatib M, Yazbeck-Karam V, Hanna J, Masri B, Aouad M. Effect of vitamin C on morphine use after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *CJA.* 2012; 59(6): 538–543. Google Scholar.

13. Alaei H, Esmaili M, Nasimi A, Pourshanzari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology.* 2005; 12(2): 103–107. CrossRefPubMedGoogle Scholar.

14. Deshpande C, Dhir A, Kulkarni S. Ascorbic acid inhibits development of tolerance and dependence to opiates in mice: possible glutamatergic or dopaminergic modulation. *Indian J Pharm Sci.* 2008; 70(1): 56. CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar.

15. Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vezyraki P, Iliopoulou L, et al. Ascorbic acid (vitamin C) effects on withdrawal syndrome of heroin abusers. *Vivo.* 2000; 14(2): 363–366. Google Scholar.

16. Nikolaichuk CL, Fainsinger RL, Aass N, Hjermstad MJ, Knudsen AK, Klepstad P, Currow D, Kaasa S. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: comparison of pain classification features and pain intensity across diverse palliative care settings in eight countries. *J Pall Med.* 2013; 16(5): 516–523. CrossRefGoogle Scholar.

17. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* [online]. Version 4.0. Published May 28, 2009; Revised version 4.03 June 14, 2010. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Accessed March 20, 2013.

18. Australian College of Rural and Remote Medicine. GP Pain Help. Centre for Palliative Care Research and Education. 2014. Available from: http://www.gppainhelp.com/Dose_Conversion.html. Accessed January 10, 2016.

19. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol.* 2012; 30(29): 3611–3617.

Preklad: MUDr. Lucia Dzurillová

Oddelenie paliatívnej medicíny
a klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava