

Glutathion jako nástroj environmentální medicíny



MUDr. Josef Zoul, MBA

Fyziodiagnostická ordinace, Ústí nad Labem

Soudobá medicína se čím dál častěji musí vyrovnávat s problémy typu, jak si počínat v neakutní fázi onemocnění, kdy jde o reparaci a regeneraci organismu, či jaký terapeutický management volit, aby se pacient zotavil nejen z choroby postihující určitý orgán či systém, ale trvale a v rámci organismu jako celku. V obecném smyslu jde o racionální využívání molekul, které se fyziologicky v organismu vyskytují a hrají roli např. v regulaci imunity či v ochraně před oxidačním poškozením. Jednou z takových molekul je i glutathion, pracovní nástroj celé řady fyziologických detoxikačních reakcí, základní regulátor buněčné homeostázy, látka, s jejíž pomocí lze významně a bezpečně zlepšovat stav i těžkých pacientů.

„Master antioxidant“ se představuje

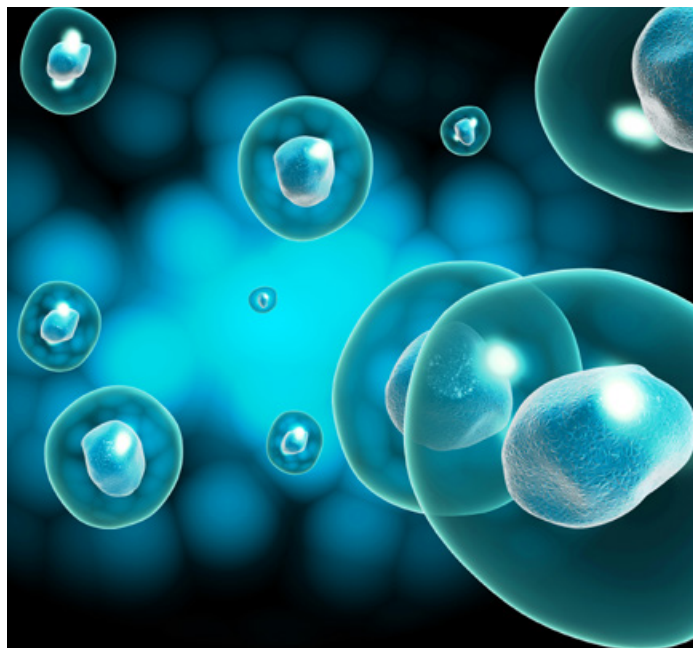
Glutathion se vyskytuje v obrovském množství ve všech buňkách a všech jejich kompartmentech. Jeho koncentrace v některých organelech dosahuje hodnot 10–15 mmol/l. Fylogeneticky se v přírodě objevil velmi dávno – dříve než mitochondrie. Chemicky je to tripeptid složený z aminokyselin kyseliny glutamové, cysteinu a glycinu. Za normálních podmínek probíhá syntéza této molekuly za účasti dvou enzymů (selen-dependentní) ubikviterně intracelulárně (nejvíce v játrech) ze zmíněných aminokyselin.

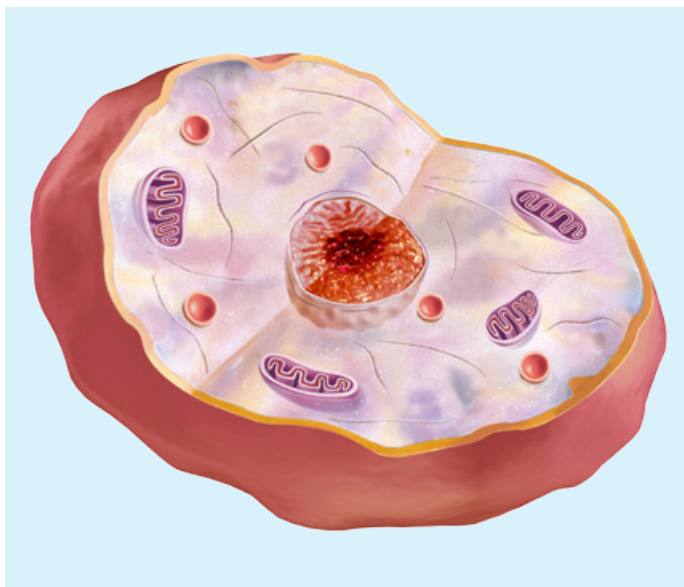
Glutathion patří k nejužitečnějším antioxidantům, neboť velmi účinně tlumí vznik volných radikálů (ROS), v literatuře bývá nazýván „master antioxidant“. Glutathion je také důležitým nástrojem v metabolismu xenobiotik, kdy po jejich hydroxylaci umožňuje tvorbu polárních metabolitů dobře rozpustných ve vodných roztocích, čímž se značně zvyšuje možnost jejich vyloučení z těla. Dále plní celou řadu dalších funkcí, jako je např. tvorba korektních disulfidových vazeb v řadě bílkovin a peptidových hormonů, účast při syntéze i opravách nukleových kyselin a nakonec regulaci apoptózy buněk, správné funkci imunitního systému (jeden z regulátorů produkce NO) a akti-

vaci řady enzymů (závislost aktivity na redoxním potenciálu). V tomto textu je termín glutathion používán ve smyslu jeho účinné formy, tj. glutathionu v redukovaném stavu.

Syntéza a regenerace glutathionu je indukovatelná jen do jisté míry a je limitována dostupností substrátů a katalyzátorů, závislá na proteosyntéze (enzymy) a redoxním stavu buňky. Spotřebu glutathionu zvyšuje špatná životospráva, zamořené životní prostředí, stárnutí a některé choroby, včetně jejich farmakoterapie. Rezervní kapacita organismu je u glutathionu nepatrná. Stavů, při nichž dochází k jeho depleci v organismu, je celá řada, proto může být žádoucí jeho suplementace, která při parenterálním podávání přináší obvykle nepoměrně lepší výsledky než cestou *per os*. Nízká hladina glutathionu má silný dopad na mitochondrie, které si jej neumějí vyrábět a jsou závislé na jeho dodávání z jiných částí buňky. Buňka sama je však svým fungováním zcela závislá na relativně stabilním redukujícím prostředí, jež spoluvytváří dostatečná přítomnost nejen glutathionu, ale také kyselin askorbové, lipoové, vitamínu E a dalších substrátů v organismu.

Glutathion se regeneruje za spotřeby redukujících metabolitů vznikajících při buněčném dýchání. Nefunguje-li oxidativní fosforylace, k dostatečné regeneraci glutathionu nemusí docházet. Je nutné připomenout, že pokročilé změny v buněčném metabolismu jsou také pravidelně provázeny změnou koncentrace, propustnosti a transportní kapacity pro celou řadu substrátů přes membrány buňky a organel. Stav takto postiženého pacienta může v extrémním případě dojít tak daleko, že z izolované suplementace glutathionu už nemusí nijak profitovat. Důležitým modulátorem metabolismu glutathionu je redoxní stav buňky, který představuje v rámci úzkého fyziologického rozmezí prioritní nástroj buněčné autoregulace.





Glutathion zásadním způsobem ovlivňuje buněčnou stresovou odpověď, v některých částech buňky je jediným detoxikantem, jeho cílené podávání lze použít k „očistění“ organismu ve smyslu facilitace biotransformace a eliminace. Vznikající konjugáty jsou aktivně exportovány z buňky ven.

Kromě dostatečného dávkování glutathionu se v konkrétních případech osvědčuje zvážit suplementaci selenem, zinkem, askorbátem, kyselinou alfa-lipoovou a celou řadou dalších bezpečných a dostupných látek. Možnosti laboratorní diagnostiky a spektrum použitelných přípravků bohužel v českém prostředí stále nejsou srovnatelné s paletou zahraniční.

Stresová odpověď buňky představuje vývojově velmi starý a stereotypní způsob buněčné reakce na poškození. Spočívá v tom, že buňka začne syntetizovat řádově asi tři sta proteinů, většinou ty, které ji chrání před oxidativním poškozením – tlumí zbytné syntézy, stabilizují proteiny a zneškodňují reaktivní sloučeniny.

Obvyklým spouštěčem jsou děje odehrávající se v endoplazmatickém retikulu – chybně syntetizované a poškozené proteiny. Při stresové odpovědi organismus také blokuje vlastní vysoce reaktivní procesy a sloučeniny, aby jimi nemohl být napaden.

Zjednodušeně lze shrnout, že během stresové odpovědi buňky se jedná o přechod k minimálnímu metabolismu a jsou blokovány všechny procesy, které buňka nepotřebuje. Navíc dochází ke změně buněčného dýchání (fenomén tzv. aerobní (!) glykolýzy). Takový metabolický stav je řešením jen na omezené časové období. Když tato strategie selže, buňka aktivuje kaspázu a začne směřovat k apoptóze. Markery buněčné stresové odpovědi lze vyšetřovat laboratorně.

Kdy sáhnout po glutathionu

Pokud jde o hlavní oblasti podávání glutathionu, obecně řečeno mají společný jmenovatel – poruchy redoxní rovnováhy a vztah k imunitě. Výrazně z jeho suplementace mohou profitovat pacienti s aterosklerózou. V procesu vzniku aterosklerózy hraje glutathion důležitou roli jako ochranný faktor před lipoperoxidací. Obdobným mechanismem mohou z podávání glutathionu profitovat pacienti

s projevy celé řady dalších onemocnění provázených chronickým zánětem. Významný je jeho protektivní efekt u komplikací diabetu. Přínosný je u pacientů s CHOPN, s cystickou fibrózou atd. U onkologických pacientů může fungovat podávání glutathionu obdobným mechanismem jako u předchozích skupin roli v rovině prevence i na úrovni komplementární léčby. Podávání glutathionu např. prokazatelně snižuje NÚ léčby cisplatinou a jejími analogy (prevence a terapie neuropatie).

Suplementace glutathionu má dále význam u nemocí charakterizovaných poruchami regulace s přetrvávající produkcí oxidu dusnatého, jako je revmatoidní artritida, některé typy alergických reakcí a především vybraná neurodegenerativní onemocnění. Pro vynikající neuroprotektivní vlastnosti je glutathion indikován u vegetativní neuropatie, ať už je spjata s poškozením protinádorovou léčbou nebo s diabetem obou typů. Existují klinické studie dokazující, že u Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby a laterální sklerózy, jejichž výskyt rapidně vzrůstá, vede ke snížení nebo oddálení degenerativních změn.

Zajímavé výsledky přináší podávání glutathionu u nemocí spjatých s cholestázou. Aplikace glutathionu může být vhodná v před- i pooperační péči, a to jak v rámci detoxikace xenobiotik, tak jako podpora proteosyntézy. Uplatňuje se ve sportovní a výkonnostní medicíně. Podávání glutathionu by se mělo zvažovat v souvislosti s podáváním antibiotik, kortikosteroidů a celé řady dalších léčiv spojených s tzv. získanými mitochondriopatiemi. Podávání glutathionu bychom měli vždy seriózně zvážit jako součást opatření při zvýšené zátěži těžkými kovy a při jejich detoxikaci.

Jedná se o tělu vlastní látku charakterizovanou vysokou bezpečností, která v celé řadě případů může představovat optimální řešení dilematu bezpečnost (popř. účinnost) versus riziko.

Než glutathion vstoupí do hry

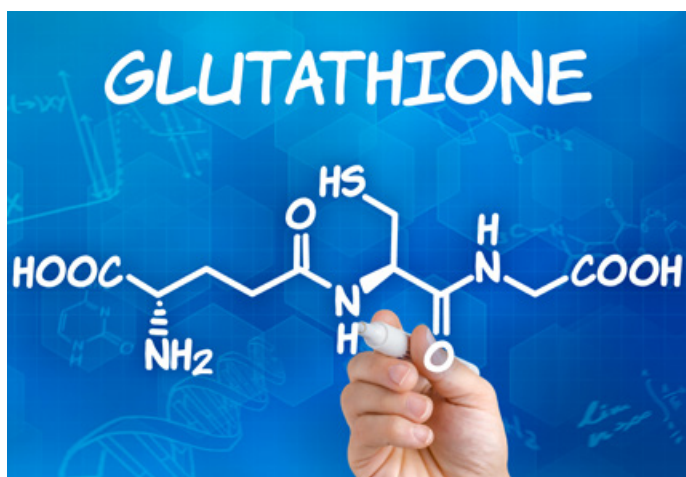
Glutathion, vzhledem ke svému širokému, univerzálnímu zapojení do metabolických dějů a jako základní faktor regulace redoxní rovnováhy na buněčné úrovni, představuje skutečně lákavý nástroj pro ovlivnění celé řady regulačních poruch fyziologickou cestou. Metaforicky však lze říci, že detoxikace organismu pomocí glutathionu představuje vrchol, k němuž lékař stoupá přes řadu mezistupňů.

Zejména v regenerační medicíně nelze připustit, aby pacient byl pouze nositelem diagnózy, resp. nemocné struktury či funkce, a spoléhat pouze na monoterapii.

Nikdy není na škodu prozkoumat a vhodnými opatřeními ošetřit celou řadu obecně známých, velmi dobře ovlivnitelných faktorů, které mohou fyziologické autoreparační mechanismy organismu zatěžovat.

Prvním předpokladem, aby terapie přinášela kýžené výsledky, je zvážit a odstranit nejruznější stavy malnutrice. V českém prostředí je zapotřebí nejčastěji opravovat chybné názory na dietní stravování, vedoucí ke snížené pestrosti stravy, příliš vysokému zastoupení sacharidů a kvalitativní malnutrici bílkovin. Kvalita stravy a skutečná množství obsažených nutrientů jsou stejně jako jejich skutečné denní obraty a imunologické účinky pro nutriční medicínu novou výzvou.

Neméně důležité, a to zejména u pacientů s omezenou detoxikační kapacitou, je eliminovat pokud možná v co největší míře nejruznější chemické látky, dostávající se do těla s potravou, inhalací či lokální aplikací na kůži. Bez ohledu na proklamovanou bezpečnost je zapotřebí



prozkoumat možnosti eliminace všech pověstných „éček“ z potravin i kosmetiky, omezit expozici chemikáliemi např. ze stavebních materiálů, barev, domácí chemie, dopravy i zemědělské praxe.

Stoupající evidenci o škodlivosti mají fyzikální vlivy prostředí, jako je nevhodné osvětlení, hluk, další druhy fyzikálních záření, mechanické oscilace a zejména všudypřítomný, naprosto podceněný a velmi špatně ovlivnitelný elektrosmog. Jeho vliv může být přímý v podobě zvýšených nároků na opravy poškozené struktury buněk či nepřímý – na fyziologickou rytmickou aktivitu organismu (spánkový cyklus, cyklická aktivita žláz s vnitřní sekrecí, apod.)

Za chronickou aktivací buněčné stresové odpovědi může být celá řada nezhojených infekčních zátěží. Problematika fokálních zánětů, mikrobních toxinů, patologické mikroflóry a nitrobuňkových infekcí vstupuje pomalu ale jistě opět do seriózní medicínské diskuze u celé řady chronických onemocnění považovaných za neinfekční, degenerativní, civilizační či z neznámé příčiny.

Fakt, že si lékař pro regenerační léčbu musí připravit půdu, dále znamená, že musí hledat a léčit poruchy, které narušují zásobování a zpracovávání důležitých látek organismem. Měl by se také pokusit pacienta odstříhnout od dlouhodobého a nezpracovatelného

ného psychického stresu. Všechny bariéry, které brání toxinům ve vyloučení z těla, by měly být odstraněny. Pacient musí být pohybově aktivní a neměl by spotřebovávat příliš energie na autoregulaci funkčních poruch pojiva a pohybového systému v širším slova smyslu.

Dalším faktorem, který lékař musí zvážit, je medikace, protože některé medikamenty mohou velmi účinně působit proti regenerační terapii. Z léků jsou největšími nepřáteli regenerace léky, které zatěžují detoxikační kapacitu jaterní buňky a/nebo zasahující do metabolických regulací, jako jsou hormony štítné žlázy, pohlavní hormony, antibiotika, blokátory produkce kyseliny solné v žaludku, léčiva ovlivňující hladinu cholesterolu, kyseliny močové, látky ovlivňující koncentrace minerálů, imunosupresivní látky, psychofarmaka, kortikosteroidy, antirevmatika, atd.

Na eliminaci nežádoucích substancí z organismu neexistují žádné doporučené postupy, což na druhé straně otevírá v dnešní medicíně už velevzácný prostor pro lékařovu kreativitu. Uplatnit ji musí hned na počátku, kdy stojí před úkolem zjistit, na které úrovni se pacient v regeneračních dějích blokuje. Existuje celá řada užitečných laboratorních markerů, které se k regeneračním dějům vztahují. Existují také některé validní funkční testy, které mohou pomoci aspoň částečně objektivizovat léčebné efekty. O správnosti nastavené terapie mohou velmi dobře, i když orientačně informovat změny v klinických příznacích, např. ústup neuropatických příznaků, změna elasticity vaziva či regrese mikrocirkulačních poruch, anebo lze vyhodnocovat příznaky vztahující se ke kvalitě života.

Vždy bychom měli mít ambici orientovat se v kauzalitě a objevovat příčiny, nikoliv léčit příznaky. Dalším krokem je stanovit, co chci terapií dokázat a sledovat, zda se k cíli blížíme. Charakteristickým fenoménem pro regenerační medicínu je primární narušení rovnováhy (chronické onemocnění představuje ve skutečnosti rovnovážný, kompenzovaný, i když nefyziologický stav). Při dekompenzaci je důležité udržet téma, nepanikařit a zvažovat, zda příznaky během terapie souvisejí s progresí onemocnění, či patří k terapeutické zátěži. Je důležité nezapomínat, že jednou by terapie měla skončit a konečným cílem je pacienta od závislosti na terapii odpojit či převést na pokud možno co nejméně invazivní postupy.

inzerce



KAPITOLY O PRÁVECH ZVÍŘAT

Hana Müllerová, David Černý, Adam Doležal

Utrpení zvířat využívaných člověkem je závažný problém vyvěrající ze způsobu života současné civilizace. Myšlenka řešit ho založením zvířecích práv obdobných právům lidským pochází z prostředí ochrannářských hnutí v USA, odkud se rozšířila do západní Evropy. Záměrem editorů bylo odhlédnout od schémat vlastních aktivistickým hnutím a shromáždit k tématu práv zvířat poznatky těch vědních disciplín, jež k němu mají nejvíce co říci. V knize se tak setkávají zástupci oborů filozofie, etiky, biologie, sociologie a práva, aby společně hledali odpovědi na otázky po smyslu a opodstatněnosti konceptu zvířecích práv a zároveň ukázali, jak je problém zvířat reflektován v současné české společnosti.



PRINCIP DVOJÍHO ÚČINKU

David Černý

Princip dvojího účinku je jedním z nejdůležitějších a zároveň nekontroverznějších morálních principů. Předkládaná monografie se zabývá dějinami principu dvojího účinku od Tomáše Akvinského přes druhé scholastiky až do současné doby. Ukazuje dialektickou převahu tohoto principu v řešení některých situací (např. v rámci trolleyologie). Základní problém s principem dvojího účinku spočívá v rozlišení mezi zamýšlenými a pouze předvídanými důsledky jednání. Monografie podrobně diskutuje roli intencí v lidském jednání a jeho morální hodnocení a ukazuje, jakým způsobem je možné vést dělicí čáru mezi zamýšlenými a předvídanými důsledky. Princip dvojího účinku je důležitým principem současné lékařské etiky. Autor ukazuje jeho aplikace v současné bioetice a snaží se prokázat, že třebaže je tento princip podrobován neustále kritice, zvláště ze strany utilitaristické zaměřených autorů, jedná se o platný princip se širokým spektrem aplikací.