

Význam vitamínu C u alergických onemocnění

Moderní medicínský výzkum ukázal, že při vzniku mnoha onemocnění hraje zásadní roli oxidativní stres a s ním související chronický zánět. Oxidativní stres svým prozánětlivým působením a škodlivým vlivem na imunitu může poškodit jakýkoli systém. Tento dvojnásobný negativní vliv přispívá i ke vzniku alergických chorob, u kterých porucha imunity a chronický zánět hrají zásadní roli. Výskyt alergických onemocnění a jejich léčba i přes současné terapeutické možnosti představuje stále velký problém. Běžně používaná léčiva působí na různé články etiopatogenetického řetězce, ale výsledky nebývají vždy zcela uspokojivé. Z nedávno objevené role oxidativního stresu jako významného faktoru, který působí při vzniku i rozvoji alergických onemocnění, vyplývá také vhodnost doplnění léčby o antioxidantně působící látky, které mohou ovlivnit alergický zánět. Významným antioxidantem, který má schopnost potlačit oxidativní stres, je vitamin C. Jeho použití u alergických onemocnění je výhodné i vzhledem k jeho schopnosti působit prospěšně na imunitní systém a snižovat hladinu histaminu, který je příčinou řady alergických příznaků.

Role reaktivních sloučenin kyslíku

V průběhu rozvoje alergického zánětu sliznice dýchacích cest nebo kůže hraje zásadní roli zvýšená produkce reaktivních sloučenin kyslíku (reactive oxygen species, ROS) v imunitních buňkách - eozinofilech, neutrofilech a makrofázích. ROS vznikají v těchto buňkách působením enzymu NADPH oxidázy. Ve zdravém organismu mají ROS užitečnou roli: jsou zapojené do nitrobuněčné signalizace a navíc umožňují destrukci a eliminaci patogenních mikroorganismů. Aby však ROS mohly adekvátně plnit svou signální roli, musí být buňky vybaveny silnými antioxidantními mechanismy - antioxidantními látkami (např. glutathionem a kyselinou askorbovou) a antioxidantními enzymy (např. katalázou), které regulují působení ROS tím, že odstraňují jejich přebytek. Vytváří se tím dynamický systém, který umožňuje buňkám precizně reagovat na vnější podněty. Při poruše antioxidantních funkcí či nadprodukcí ROS, které antioxidantní systém nestačí neutralizovat, se však rozvíjí oxidační stres, který může vést k různým onemocněním, např. alergickým a autoimunitním.¹ Za fyziologických okolností může docházet k přechodně zvýšené produkci ROS, a tím i dočasnému oxidativnímu stresu, např. při infekcích; tento přebytek

Správná kontrola intracelulárního oxidativního stresu může být efektivním nástrojem prevence a léčby bronchiálního astmatu a dalších alergií.

ROS pomáhá zlikvidovat patogenní bakterie. Reakce na oxidativní stres různé intenzity je v současnosti vysvětlována koncepcí tzv. hierarchické odpovědi na oxidativní stres.² Zjednodušeně lze tuto hierarchickou odpověď popsat tak, že nízká hladina oxidativního stresu zajišťuje fyziologickou obranu buněk, ale při vyšší úrovni oxidativního stresu dochází k aktivaci některých faktorů (např. nukleárního faktoru kappaB, NF-κB), které vedou k uvolnění různých typů prozánětlivých cytokinů a chemokinů, což vede k rozvoji zánětu, včetně zánětu alergického. Nejvyšší hladiny ROS a intenzity oxidativního stresu pak vyvolávají cytotoxické účin-

ky, včetně poškození a destrukce vlastních buněk. Negativní dopad oxidativního stresu vyššího stupně lze ilustrovat na jeho působení na proteinové tyrosinfosfatázy (PTP), enzymy, které za normálních okolností brání rozvoji alergického zánětu a regulují správné nastavení rovnováhy Th1/Th2 lymfocytů. Oxidativní stres vede k inhibici těchto enzymů, s následnou poruchou rovnováhy diferenciací Th1/Th2 ve prospěch Th2 lymfocytů, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů a rozvojem alergického zánětu.³

Oxidativní stres a alergie

Produkce ROS v imunitních buňkách působením enzymu NADPH oxidázy má tedy za fyziologických podmínek prospěšnou roli - např. destruktivní účinek na patogenní mikroorganismy. Role nadprodukce ROS, pokud není antioxidantním působením neutralizována, je škodlivá: vytvářejí oxidativní stres, který působí prozánětlivě a podporuje vznik a rozvoj alergií. Navíc uvedený enzym (NADPH oxidáza) je obsažen i v pylových zrnech, takže i tato skutečnost přispívá ke zvýšené produkci ROS a rozvoji alergického zánětu u alergiků, především pacientů s polinózou. Alergický zánět se tak ještě prohlubuje.^{4,5}

Společným etiopatogenetickým činitelem různých alergických onemocnění dy-



chacích cest, jako je bronchiální astma nebo polinóza, je zánětlivé postižení sliznic respiračního traktu, v jehož vzniku hraje oxidativní stres významnou roli; tímto zánětem je navíc oxidativní stres dále prohlubován. Oxidativní stres, tedy vysoká produkce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), které se nedaří organismu dostatečně neutralizovat, patří tedy nejen k příčinám, ale i následkům chronického alergického zánětu dýchacích cest. I když odborná debata, zda oxidativní stres, pozorovaný u astmatických pacientů, je převážně důsledkem původní zánětlivé odpovědi na jiné podněty, nebo je naopak především spouštějící příčinou nepřiměřené zánětlivé reakce, není uzavřena, jedno je jisté: produkty a mediátory oxidativního stresu jsou u alergických pacientů zjišťovány ve významně vyšší míře než u zdravých jedinců a jejich působení se též významně podílí na klinických příznacích alergických onemocnění. Alergie tedy představují patologické nastavení imunity, které je doprovázeno zvýšenou produkcí ROS.

Např. v dýchacích cestách vede oxidativní stres k rozvoji alergického zánětu a k posunu diferenciaci Th1/Th2 lymfocytů směrem k dominanci Th2 lymfocytů, které produkují prozánětlivé cytokiny a tím dále podporují rozvoj alergického zánětu (za přispění eosinofilních lymfocytů), který přispívá ke vzniku alergických příznaků, jako je např. zvýšená citlivost dýchacích cest, bronchokonstrikce

a dušnost u alergického astmatu.⁶ Zvýšený oxidativní stres tak evidentně u alergického astmatu přispívá k progresi a udržování zánětu dýchacích cest a také k rozvoji dalších pochodů, které tento zánět doprovázejí, jako je hyperreaktivita dýchacích cest, stimulace mucinové sekrece a tvorba prozánětlivých mediátorů. Sliznice astmatických pacientů vykazují oproti normálním subjektům zvýšená množství markerů oxidativního stresu.⁷

Vitamin C jako antioxidant a jeho role u alergií

Jak bylo uvedeno, oxidativní stres v dýchacích cestách předchází rozvoji alergického zánětu a všech souvisejících příznaků. Správná kontrola intracelulárního oxidativního stresu proto může být efektivním nástrojem prevence a léčby bronchiálního astmatu a dalších alergií. Na intracelulární antioxidantní ochraně buňky se podílí celá řada molekul: enzymů (např. kataláza, superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza) a antioxidantních látek (např. kyselina askorbová, glutathion). Aktivita řady z nich je u astmatických pacientů významně snížena.^{8,9} Pozornost se proto přirozeně obrací k možnostem externí suplementace těchto antioxidantů. Nejvíce poznatků existuje pro kyselinu askorbovou (vitamin C). Je prokázána souvislost vyššího výskytu astmatu a sníženého příjmu antioxidantů, především vitaminu C, resp. při jejich deficitu.¹⁰

V řadě studií je prokázána nižší antioxidantní kapacita a nižší hladiny antioxidantů u pacientů s alergickým astmatem nebo polinózou. Probíhající chronický oxidativní stres vede k postupnému vyčerpání antioxidantní kapacity buněk. Výchozí stav dále zhoršují akutní exacerbace; např. po akutním astmatickém záchvatu u dětí dochází k poklesu plazmatických hladin vitaminu C v závislosti na závažnosti záchvatu na 1/3 až 1/5 oproti hodnotám u normální populace. Suplementace vyšších dávek vitaminu C je proto logickým opatřením k vyrovnaní tohoto deficitu. Podávání relativně vysokých perorálních dávek vitaminu C (1,5 g/den) vedlo v jedné studii ke zmenšení námahou vyvolaného zúžení dýchacích cest astmatických pacientů, i poklesu vydechovaného oxidu dusnatého (FENO - marker zánětu dýchacích cest) a leukotrienů a prostaglandinů v moči; vitamin C tedy snížil intenzitu probíhajícího alergického zánětu.¹¹ Podávání 500 mg askorbátu astmatickým pacientům denně vedlo ke zlepšení průchodnosti bronchů a snížení koncentrace markerů oxidativního stresu.¹² V jiné studii suplementace vitaminu C (1 g/den) vedla ke snížení spotřeby kortikosteroidů potřebných pro kontrolu příznaků bronchiálního astmatu.¹³

Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, může vitamin C (ve vyšších dávkách a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidantnímu a

protizánětlivému působení přispět k léčbě exacerbací alergických onemocnění, resp. ke snížení příznakového skóre. Ukázala to multicentrická, prospektivní studie, publikovaná v roce 2018,¹⁴ v níž byly pacientům s alergickými onemocněními dýchacích cest či kůže (bronchiální astma, polinóza, atopický ekzém) podávány intravenózně dávky vitamínu C v řádu gramů (2-3krát týdně, trvání léčby bylo individuální, v závislosti na tempu ústupu příznaků byl podán různý počet (7 až 26) aplikací. Vitamin C byl podáván jako komplementární léčba ke standardní anti-alergické terapii, zčásti pacienti tuto terapii mohli díky vymizení symptomů během studie postupně vysadit. U části pacientů byly k dispozici i údaje o plazmatické hladině askorbátu, které ukázaly, že na počátku studie, před zahájením suplementace vitamínu C, měly téměř tři čtvrtiny pacientů výrazný deficit askorbátu: průměrné hodnoty se pohybovaly v pásmu subklinického deficitu, ale medián byl na hranici skorbutických hodnot. Studie ukázala, že příznakové skóre zařazených pacientů v průměru významně klesalo, a více než polovina pacientů mohla během studie postupně vysadit standardní protialergickou terapii, kterou před začátkem podávání vitamínu C užívala.

Alergie, histamin a vitamin C

Histamin je látka, která je za normálních okolností přítomna v některých buňkách (bazofilch a žírných buňkách). U alergických onemocnění se z těchto buněk uvolňuje (následkem navázání antigenu na imunoglobulin E, ale i vlivem alergického zánětu) do oběhu a výrazně přispívá k rozvoji alergických příznaků, jako je dušnost u astmatu (kde způsobuje otok a zúžení dýchacích cest) nebo otok nosní sliznice a zvýšenou nosní sekreci u polinózy. Proti zvýšené hladině histaminu u alergiků lze působit podáváním dostatečných dávek vitamínu C, který má schopnost snížit celkovou koncentraci histaminu tím, že narušuje jeho strukturu a způsobuje jeho degradaci. Vliv podávání vitamínu C na snížení hladiny histaminu bylo ověřeno v klinických studiích.¹⁵ Výhodnost podávání vitamínu C u alergiků ukázala např. studie¹⁶, v níž byly sledovány hladiny histaminu u alergických pacientů a nealergických pacientů s infekčním onemocněním po podání 7,5 g askorbátu i.v. V obou skupinách došlo po hodině od podání infuze k poklesu plazmatických koncentrací histaminu, přičemž vyšší podíl reagujících subjektů i celkově výraznější snížení se projevilo



u alergických pacientů. Míra snížení pozitivně korelovala s bazální hladinou histaminu, přičemž je zajímavé, že u pacientů s bazálními koncentracemi histaminu v normálním rozsahu se přitom nepozorovalo žádné ovlivnění. Vitamin C tedy působí především tam, kde je hladina histaminu patologicky zvýšená. Výsledky studie ukázaly, že podávání vysokých dávek askorbátu pacientům s vyšší hladinou histaminu (mezi které patří právě alergičtí pacienti) vede k poklesu této hladiny. Při známé souvislosti zvýšené hladiny histaminu s rozvojem alergických symptomů lze předpokládat (i když to nebylo předmětem této studie) pozitivní dopad snížení koncentrace histaminu na míru alergických potíží těchto pacientů.

Protiinfekční imunita a askorbát

K akutním exacerbacím alergických onemocnění, především astmatu, významně přispívá výskyt infekcí respiračního traktu. Vitamin C je potřebný pro adekvátní funkci protiinfekční imunity, podporuje řadu jejích složek. Zlepšuje kožní a epiteliální bariérovou funkci, tvoří základ obrany před patogenními mikroorganismy. Akumuluje se ve fagocytujících buňkách a zvyšuje jejich schopnost chemotaxe a likvidace patogenních mikrobů. Je též potřebný pro apoptózu a odklizení vyčerpaných neutrofilů z míst infekce. Vitamin C dále podporuje diferenciaci a proliferaci a funkci B- a T-lymfocytů a NK buněk. Deficit vitamínu C má za následek oslabení imunity a zvýšený sklon k infekcím. Navíc samotná infekční onemocnění zvyšují nároky organismu na přísun tohoto vitamínu. Jak ukázaly studie, suplementací vysokých dávek vitamí-

nu C se protiinfekční imunita výrazně zlepšuje; to má svůj význam i v prevenci exacerbací u pacientů s alergickým onemocněním, jako je bronchiální astma.¹⁷

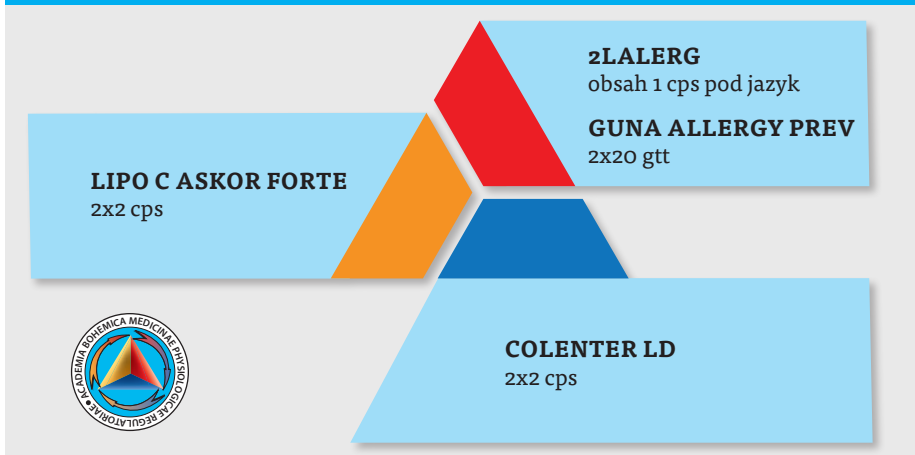
Výskyt deficitu vitamínu C

Pro funkčnost všech systémů organismu, včetně imunitního systému (a jeho fyziologického nastavení) a pro zabránění oxidativnímu stresu je potřebná dostatečná hladina vitamínu C. Tato hladina by měla dosahovat minimálně 50 mikromolů/l.¹⁸ Nižší koncentrace (mezi 10 a 50 mikromolů/l) se označuje za suboptimální, a hladina pod 10 mikromolů/l se označuje jako deficit (může být spojen s příznaky skorbutu). Překvapivé bylo zjištění řady studií, které ukázaly, že snížená hladina vitamínu C se velmi často vyskytuje i v rozvinutých zemích, a to i u osob, které jsou zdánlivě zdravé. Příkladem může být kanadská studie,¹⁹ v které byla sledována sérová hladina vitamínu C u 1183 osob. Výsledky ukázaly, že 33 % populace mělo suboptimální a 14 % deficitní hladinu vitamínu C. Jeden z průzkumů ukázal, že až pětina Evropanů má nedostatečný příjem vitamínu C.²⁰ Je to dáno především stravou chudou na vitaminy (důvody mohou být ekonomické, případně i chybné stravovací návyky). Ke vzniku deficitu vitamínu C přispívá dále kouření, prostředí znečištěné oxidanty, i nárůst incidence chronických onemocnění doprovázených oxidativním stresem a chronickým zánětem, která dále přispívají ke zvýšené spotřebě vitamínu C v organismu a poklesu jeho systémové hladiny. Mezi tato onemocnění patří i alergie. K orientačnímu zjištění deficitu je možno použít např. proužky pro detekci askorbátu v moči, dostupné na našem trhu (Uro-C-Kontrol, InPHARM).

Zásady suplementace

Zatímco k preventivní suplementaci vitamínu C u zdravých osob bez deficitu mohou postačovat běžné perorální formy (pouze v dávkách do 400 mg; vyšší per os podané dávky se následkem omezené kapacity střevních transportérů nevstřebávají a jsou z těla vyloučeny). Je však důležité si uvědomit, že při vyčerpání intracelulárních zásob oxidativním stresem (jako je tomu u např. u alergických onemocnění) nemusí suplementace vitamínu C běžnými perorálními přípravky vzniklý deficit pokrýt. Zatímco normální plazmatická hladina askorbátu u zdravých osob s dostatečným přísunem vitamínu C se pohybuje nad 50 mikromolů/l, koncentrace v

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL ALERGICKÉ STAVY



buňkách, potřebné k zajištění jejich funkce, jsou mnohonásobně vyšší – např. u lymfocytů až 4000 mikromolů/l.¹⁸ Při výraznějším oxidačním stresu je obnovení antioxidační kapacity těchto buněk podáváním běžných perorálních přípravků nemožné. Proto je pro kompenzaci tohoto deficitu vhodná lipozomální forma, která se díky ochranné vrstvě lipozomů výrazně lépe vstřebává (není vázána na střevní transportéry s omezenou kapacitou, vstřebává se prostřednictvím lymfatického systému) a umožňuje dosažení podstatně vyšší plazmatické hladiny. Při velmi výrazném deficitu, tam, kde je potřeba ještě většího navýšení plazmatických hladin, je vhodná intravenózní aplikace dávek v řádu gramů.

Závěr

Oxidační stres je zásadním etiopatogenním faktorem alergických onemocnění. Významným antioxidantem, který pomáhá neutralizovat oxidační stres, je vitamin C. Vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C nejen u onemocnění spojených s oxidačním stresem, ale v populaci vůbec, je vhodné v indikovaných případech podávat tento vitamin jak v rámci prevence, tak i léčby uvedených onemocnění. U pacientů s alergickým onemocněním je (vzhledem k vyčerpání antioxidační kapacity následkem oxidačního stresu) riziko deficitu askorbátu vysoké, a proto by vedle standardních protialergických léčiv jednou z významných součástí léčby měla být antioxidační léčba prostřednictvím suplementace vitamínu C. Léčebné použití kyseliny askorbové vyžaduje podstatně vyšší dávkování než použití preventivní. Důležité je i zvolení tako-

vé lékové formy, která umožňuje optimální biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu; výhodné je podávání lipozomální formy, která se vstřebává výrazně lépe než běžné perorální přípravky, jejichž vstřebávání je omezeno kapacitou střevních transportérů. Dostatečná suplementace vitamínu C pomáhá neutralizovat zvýšený oxidační stres, který je významným etiopatogenním faktorem alergických onemocnění, dále tato suplementace může snížit zvýšenou hladinu histaminu, a tím i zmírnit alergickou symptomatologii. Důležitý je rovněž přínos vitamínu C pro antiinfekční imunitu, jejíž selhávání přispívá ke vzniku exacerbací (např. u alergického astmatu). Suplementace vitamínu C má proto význam jako komplementární léčba, která může vhodně doplnit základní antialergickou terapii. ■

Literatura

1. Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med* 2004;37:1144-51.
2. Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:183-187.
3. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:137-142.
4. Campbell EL and Colgan SP. Neutrophils and inflammatory metabolism in antimicrobial functions of the mucosa. *J Leukoc Biol* 2015;98:517-522.
5. Boldogh I, Bacsí A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments

- antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest* 2005;115:2169-79.
6. Murata Y, Shimamura T, Hamuro J. The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol* 2002;14:201-12.
7. Suzuki S, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Increase in reactive oxygen metabolite level in acute exacerbations of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146 Suppl 1:67-72.
8. Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:78-85.
9. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:137-142.
10. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, et al. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax* 1998;53:166-71.
11. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med*. 2007;101:1770-8.
12. Marbut MM, Rahim SM, Abdulrahman MA. The effect of ascorbic acid on peak expiratory flow rate, lipid profile and oxidative stress of asthmatic patients. *Tikrit Medical Journal* 2010;16:1-6.
13. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2006;100:174-9.
14. 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 Intern Med Res* 2018;46:3640-3655.
15. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:172-6.
16. 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 Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013;386:789-93.
17. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
18. German Nutrition Society (DGE). New Reference Values for Vitamin C Intake. *Ann Nutr Metab* 2015;67:13-20.
19. Cahill L, Corey PN, El-Sohehy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 2009;170:464-471.
20. Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59:84-95.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.