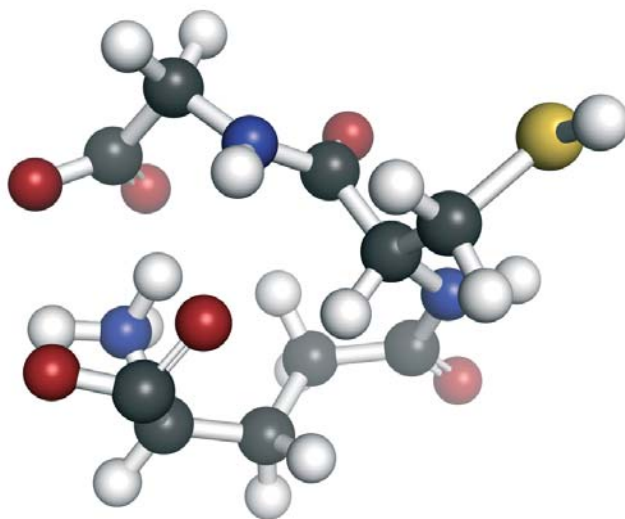


Glutathion známý, neznámý

Odborná redakce
Edukafarm



Úvod

Jak ukazují výsledky soudobého vědeckého výzkumu, udržování lidského organismu ve fyziologickém stavu je dynamický proces. Stav zdraví je výsledkem permanentní aktivní obrany buněk před ohrožujícími rizikovými faktory. Tyto faktory pocházejí nejen ze životního prostředí (exogenní faktory), ale vytvářejí se i v samotných buňkách (endogenní faktory). K exogenním faktorům, které mohou buňky poškodit, patří

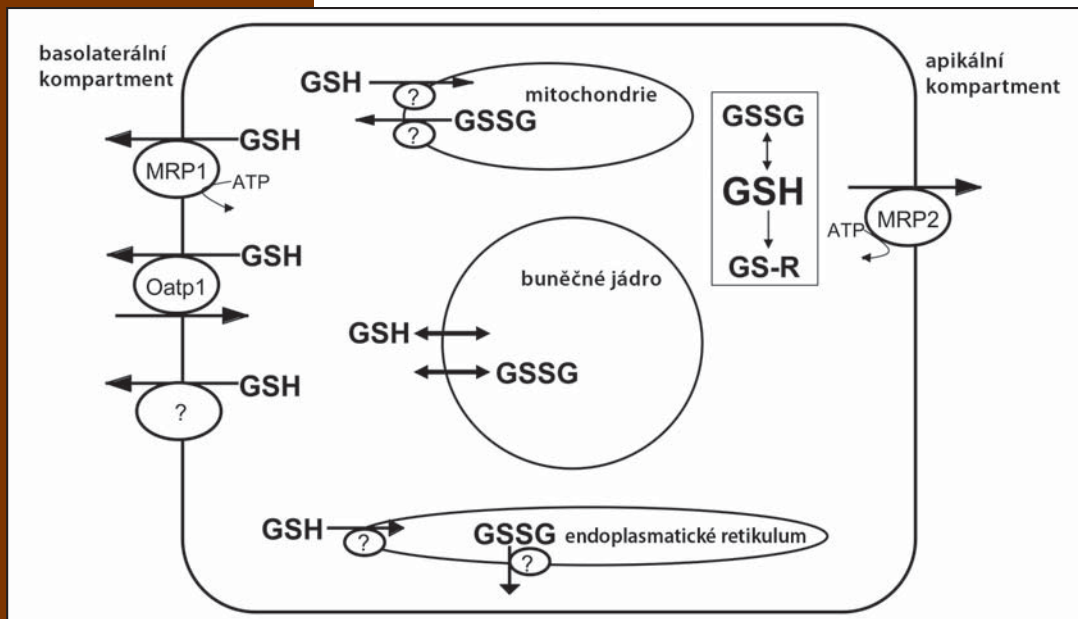
například xenobiotika, která mohou působit na buňky toxicky (např. kancerogeny), dále záření, znečištění životního prostředí apod. K endogenním rizikovým faktorům patří především prooxidativní produkty, zejména reaktivní sloučeniny kyslíku (ROS, reactive oxygen species), například peroxid vodíku. Tyto látky vznikají přímo v buňkách jako produkt metabolismu a mají agresivní povahu – dokážou reagovat např. s cizorodými proteiny, měnit jejich strukturu a na-

rušovat jejich funkci. Tento proces hraje svou pozitivní roli např. v rámci imunity (například ve fagocytech se tvoří ROS proto, aby zneškodňovaly a rozkládaly pohlcené patogenní bakterie). ROS však mohou za určitých okolností poškozovat i samotné buňky, které je produkují.

Pro zneškodnění endogenních i exogenních ohrožujících faktorů je organismus za normálních okolností vybaven řadou látek a mechanismů. Základní skupinou látek neutralizujících prooxidativní produkty (včetně ROS) jsou antioxidanty. Některé antioxidanty je třeba lidskému organismu dodávat, protože si je neumí vytvořit; do této skupiny patří například vitamin C. Jiné si buňky za fyziologických okolností vytvářejí samy (například enzymy katalázu a superoxidodismutázu). Za normálních okolností je v buňce rovnováha mezi prooxidativními a anti-oxidativními látkami. Pokud jsou však prooxidativní látky v buňkách v přebytku a nejsou rychle neutralizovány, vytváří se oxidativní stres, který může buňku významně ohrožovat, může narušit její DNA, a vést ke vzniku různých onemocnění. V takových případech je důležitý dostatečný přívod antioxidantů. Neopstradatelnou látkou, která působí nejen jako antioxidant, ale navíc zneškodňuje i exogenní škodlivé látky a má v buňce ještě řadu nenahraditelných prospěšných rolí, je glutathion. Tvoří se za fyziologických okolností v buňkách, ale je řada stavů, při kterých dochází v organismu k depleci glutathionu, a je proto žádoucí jeho suplementace. V současné době je glutathion u nás dostupný v italském přípravku Tad-600.

Charakteristika

Glutathion je tripeptid složený z aminokyselin kyseliny glutamové, cysteinu a glycinu. Za normálních okolností je za účasti dvou enzymů syntetizován intracelulárně z uvedených aminokyselin. Jeho produkce je závislá na řadě okolností, se stárnutím klesá, snížená produkce glutathionu je spojená i s některými chorobami,



Obr. 1: Transport glutathionu v buňce okolních kompartmentech
Přenašeče pro glutathion jsou na povrchu buňky, i na jednotlivých organelách a jádru buňky (Ballatori. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. Biol. Chem. 2009;390(3):191-214).

ať už jako jedna z vyvolávajících příčin, nebo doprovodný jev progresu onemocnění. Proces syntézy a katabolismu glutathionu se souhrnně nazývá gama-glutamyl cyklus. Aktivní formu glutathionu představuje jeho redukovaná forma, označovaná jako GSH. Tvoří za normálních okolností až 98% veškerého glutathionu. Tato forma má schopnost působit jako antioxidant – reaguje s peroxidem vodíku za vzniku oxidované formy (označované jako GSSG). Tuto reakci katalyzuje enzym glutathion peroxidáza. Příkladem může být ochrana erytrocytů před hemolýzou, kterou by způsobil intracelulární peroxid vodíku. Peroxid vodíku je v erytrocytech navázán na GSH za vzniku molekuly vody a oxidované formy glutathionu. Aktivní, redukovaná forma glutathionu (GSH) pak vzniká z oxidované (GSSG) zpětnou redukcí působením enzymu glutathion reduktázy.

Glutathion je hlavním **nitrobuňčným antioxidantem**, označuje se jako „master oxidant“, tedy látka rozhodující pro antioxidační ochranu buňky. Existuje zajímavá spojitost mezi glutathionem a dalším antioxidantem, askorbátem, který si ovšem buňka není schopna sama vytvářet. Glutathion je důležitý (ovšem za předpokladu dostatečného přívodu vitamínu C) pro udržení dostatečné koncentrace redukované (aktivní) formy askorbátu v buňce, a tím dále přispívá k zajištění ochrany buňky proti oxidativnímu stresu.

Kromě toho má GSH schopnost **detoxikovat buňky** – zbavovat je potenciálně toxických xenobiotik, například kancerogenů. Jde o jednu ze základních detoxikačních reakcí, při které je vodík v redukovaném glutathionu nahrazen radikálem xenobiotika. Tento typ reakce je katalyzován enzymy, označovanými jako glutathion-S-transferázy. Existuje řada substrátově specifických typů těchto enzymů, především v játrech, ale i v dalších tkáních. Pokud by nebyla tato potenciálně toxická xenobiotika detoxikována prostřednictvím GSH, reagovala by s DNA, RNA nebo celulárními proteiny, a tím by buňky závažně poškodila. Proto představují glutathionem zprostředkované detoxikační reakce (obdobně jako jeho antioxidační působení) významný obranný mechanismus buněk proti potenciálně toxickým látkám. Je prokázáno, že při poklesu hladiny GSH v buňce dochází k výraznému ohrožení buněk toxickými xenobiotiky. Pokud jde o další osud sloučenin vzniklých konjugací xenobiotik s GSH, prochází ještě další metabolickou proměnou, jejímž výsledkem je vznik kyseliny merkapturové, která je vyloučena z organismu močí.

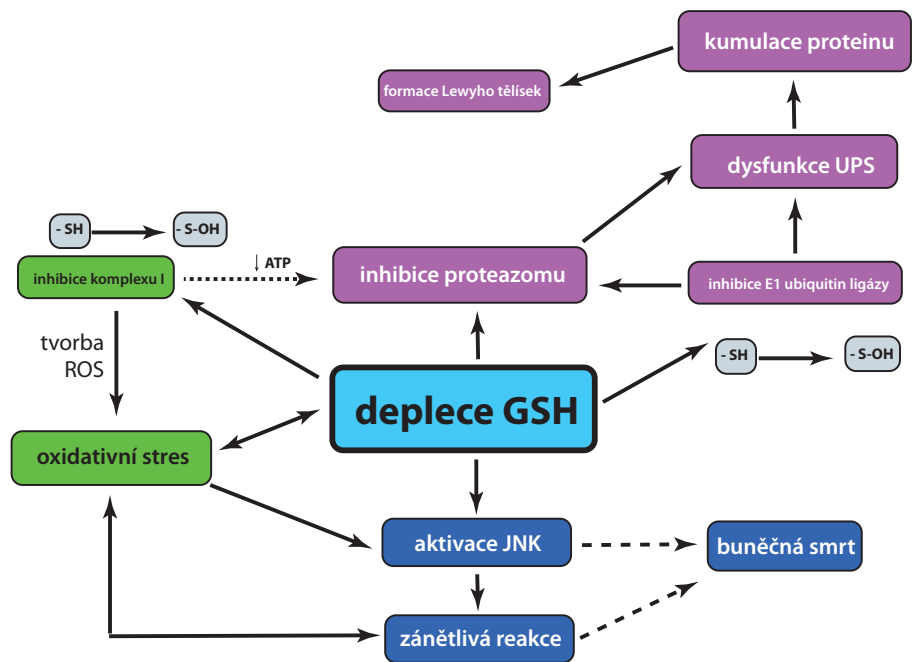
Glutathion má vedle uvedených dvou rolí v buňce ještě další funkce, například je vý-

znamným **intracelulárním redukčním činidlem**, které pomáhá udržet enzymy v aktivní formě tím, že udržuje jejich SH skupiny v redukovaném stavu. Glutathion dále přispívá k udržení acidobazické rovnováhy, k ochraně organismu před překyselením, při jeho nedostatku vzniká metabolická acidóza. Další funkcí glutathionu je jeho **role v transportu některých aminokyselin přes membrány v ledvinách a játrech** (tento transport katalyzuje enzym gama-glutamyl-transferáza). Glutathion se účastní tvorby žluče, zasahuje ještě do řady dalších buněčných procesů, například syntézy velmi důležitých proteinů, ovlivňuje nitrobuňčnou signalizaci metabolických drah, aktivuje některé transkripční faktory. Glutathion hraje také významnou roli v buněčném cyklu včetně **buněčné diferenciaci, proliferace a apoptózy** (mj. prostřednictvím ovlivnění exprese proapoptotických genů, aktivace). Velmi významnou roli hraje glutathion v **regulaci počtu a funkčnosti erytrocytů a leukocytů**. Tím významně ovlivňuje stav imunitního systému, a tedy obranyschopnost organismu, pro niž mají leukocyty a jejich funkční stav zásadní význam. Glutathion navíc působí v **nervovém systému jako neuromodulátor a neurotransmiter**, a to prostřednictvím jeho rozložení na základní složky, kterými jsou tři aminokyseliny fungující jako neurotransmi-

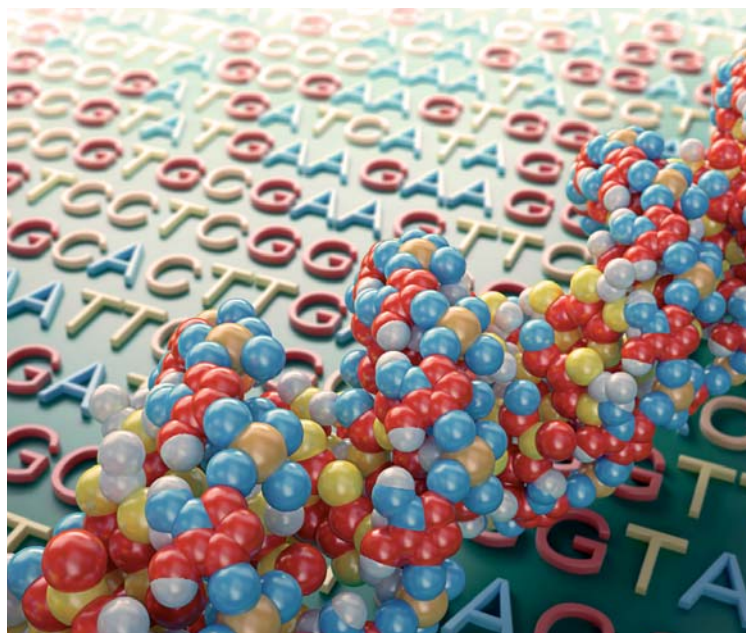
tery (kyselina glutamová, cystein a glycin), a navíc může jako neurotransmiter fungovat samotná molekula glutathionu.

Hladiny glutathionu mohou být sniženy při různých stavech, souvisejících s životou správou a kvalitou prostředí. K poklesu hladin glutathionu v organismu při zvýšených nárocích na detoxikaci a antioxidační působení vede například dlouhodobá fyzická zátěž, psychický stres, civilizační faktory, jako je znečištěné životní prostředí (např. těžkými kovy, kancerogeny), kouření aktivní i pasivní, různé typy záření včetně elektromagnetického, vliv chemikálií užívaných například v domácnosti, léčba různými léky (obecně xenobiotika). K poklesu hladin glutathionu vedou například i poranění. Všechny tyto stavy vedou ke zvýšené spotřebě glutathionu pro ochranu buněk, a tím k jeho depleci v organismu. Nedostatečná zásoba glutathionu může vést k poruše buněčné ochrany, k ohrožení buněk, jejich zvýšenému zániku, a tím k ohrožení tkání, poruchám orgánových funkcí a vzniku patologických stavů.

Z významné role glutathionu pro život a funkci buňky vyplývá, že snížení hladiny glutathionu (GSH) vede k oxidativnímu stresu, k poruše buněčných funkcí a může způsobit vznik patologických stavů. Mezi tyto stavy patří například předčasné stárnutí,



Obr. 2: Nedostatek glutathionu. Deplece glutathionu může inhibovat komplex I, E1 ubiquitin ligázu a aktivitu proteazomu. Může také zhoršit oxidativní stres a aktivovat JNK patologický proces, vedoucí k zánětlivé odpovědi. Tyto efekty mohou vést i k dopaminergní smrti nervových buněk a kumulaci proteinu v Lewyho tělískách. Tyto efekty naznačují, že GSH může hrát důležitou roli v patogenezi Parkinsonovy choroby. (Heather L. Martin. Glutathione – a review on its role and significance in Parkinson’s disease. The FASEB Journal.2009;23:3263-3272).



poruchy zraku (katarakta, glaukom) a sluchu, osteoporóza, zánětlivé procesy (například chronická obstrukční plicní nemoc), cystická fibróza, kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, ateroskleróza a její komplikace – infarkt myokardu a cévní mozkové příhody; Raynaudův syndrom), alergie, poruchy imunity (např. při chronických virózách) včetně autoimunitních chorob (revmatoidní artritida, Crohnova choroba), metabolické poruchy (například diabetes mellitus, metabolický syndrom, dna) a neurodegenerativní choroby včetně Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci. U těchto stavů, doprovázených sníženou hladinou glutathionu, se v klinických studiích ověřuje účinnost léčebného podávání glutathionu, a v řadě případů s úspěchem.

Významnou oblastí jsou onkologická onemocnění a jejich prevence a léčba. Bylo prokázáno, že reaktivní sloučeniny kyslíku (ROS) poškozují DNA, což může vést k maligní transformaci buněk, a že glutathion chrání DNA před tímto poškozením. Kromě toho má glutathion schopnost detoxikovat buňku – odstranit z ní potenciální kancerogeny, které by mohly způsobit poškození DNA a maligní zvrhnutí buňky. V tomto smyslu má glutathion preventivní účinek. Jakmile však dojde k malignímu zvrhnutí, dochází v buňkách k řadě změn. Některé maligní buňky

obsahují zvýšené množství glutathionu (např. z důvodu zvýšené syntézy a většímu zadržování GSH uvnitř buňky), který chrání jejich DNA a způsobuje rezistenci těchto buněk na chemoterapii. Účinek některých protinádorových léčiv je proto zaměřen na snížení hladiny glutathionu v nádorových buňkách. Léčivo tohoto typu představuje cisplatin. Aby byly zdravé buňky chráněny před destruktivními účinky cisplatin, je vhodné parenterálně podávat glutathion. Tím se chrání zdravé tkáně a zvyšuje se kvalita života léčených pacientů.¹

Farmakokinetika

Vzhledem k tomu, že při perorálním podání je vstřebávání glutathionu omezené, je vhodné podávat glutathion parenterálně. Po intravenózním podání 2 gramů glutathionu zdravým dobrovolníkům se zvýšila plazmatická koncentrace celkového glutathionu z $17,5 \pm 13,4 \mu\text{mol/l}$ na $823 \pm 326 \mu\text{mol/l}$. Distribuční objem exogenního glutathionu byl $176 \pm 13,4 \text{ ml/kg}$ a biologický poločas $14,1 \pm 9,1$ minut. Koncentrace cysteinu v plazmě se zvýšila z $8,9 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ na $114 \pm 45 \mu\text{mol/l}$ po podání infuze. Urinární exkrece glutathionu a cysteinu se zvýšila o 300% a 10% devadesát minut po infuzi. Celková plazmatická koncentrace cysteinu se snížila, což poukazuje na zvýšený transport cysteinu do intracelulárního prostoru.

Klinické studie

Existuje celá řada studií, které prokázaly sníženou hladinu glutathionu u některých onemocnění a prospěšnost podávání u některých z těchto chorob. Výsledky tohoto typu studií shrnuje souhrnná práce (Ballarotti et al, 2009).¹ Soustředíme se na podávání glutathionu u onkologicky nemocných za účelem **snížení nežádoucích účinků léčby cisplatinou**. K této problematice bylo provedeno několik studií. V jedné z nich² byl jedné skupině pacientek s karcinomem ovaria podáván intravenózně glutathion (3 g/m^2) 20 minut před cisplatinou (100 mg/m^2), ve druhé skupině byla podávána pouze cisplatin. Výsledky ukázaly, že přidání glutathionu k cisplatině vedlo k významně snížené nefrotoxicitě léčby (74% versus 62% , $p = 0,006$). Kompletní léčbu tolerovalo významně více pacientek léčených kombinací glutathion/cisplatin ($p = 0,04$). Přidání glutathionu statisticky významně zlepšilo parametry kvality života, např. pokud jde o míru zlepšení deprese, ztráty vlasů, zvracení, periferní neurotoxicity, dušnosti a poruch koncentrace a běžných životních aktivit. Navíc ve skupině užívající kombinaci s glutathionem se projevil trend k účinnosti léčby (léčebná odpověď ve skupině glutathionu byla 74% , zatímco ve srovnávací skupině 62%).

V další studii,³ ve které se autoři zabývali **neuroprotektivním působením glutathionu** při léčbě cisplatinou, bylo 31 pacientek s relabujícím karcinomem ovaria randomizováno na skupinu A, která dostávala kombinaci glutathion ($2,5 \text{ g/m}^2$ týdně)/cisplatin (50 mg/m^2 týdně) a skupinu B, kde byla podávána pouze cisplatin (50 mg/m^2 týdně). Léčba byla podávána po dobu 9 týdnů. Pacientky byly neurologicky vyšetřovány. Celková terapeutická odpověď se projevila u 9 z 15 ve skupině A a u 12 ze 16 pacientek ve skupině B. Pokud jde o neurotoxicitu, byla nižší ve skupině léčené kombinací glutathion/cisplatin než ve skupině, ve které glutathion podáván nebyl.

Literatura

1. Ballarotti N, Krance SM, Notenboom S, et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem* 2009;390:191–214.
2. Smyth JF, Bowman A, Parren T, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 1997;8:569–573.
3. Colombo N, Bini S, Miceli D, et al. Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:81–86.
4. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13:26–32.

V jiné studii⁴ byl zkoumán problém neurotoxicity při léčbě cisplatinou a míra jejího ovlivnění přidáním glutathionu k cisplatině u pacientů s karcinomem žaludku. V dvojité zaslepené studii byl studován neuroprotektivní účinek glutathionu (v dávce 1500 mg/m² týdně). Po 9 týdnech léčby se neprojevily symptomy neuropatie u žádného z 24 pacientů užívajících kombinaci cisplatinu s glutathionem, zatímco v kontrolní skupině (ve které bylo místo glutathionu přidáváno k cisplatině placebo) se neuropatické příznaky objevily u 16 pacientů z celkového počtu 18. Navíc byla léčba ve skupině léčené kombinací glutathion/cisplatinu účinnější (léčebná odpověď při užívání kombinace s glutathionem vyšší: u 76% pacientů, v kontrolní skupině jen u 52% pacientů). Tato zjištění ohledně snížení nežádoucích účinků léčby při přidání glutathionu k cisplatině potvrdily i další studie.



TAD-600

Indikace

Profylaxe toxicity doprovázející protinádorovou léčbu cisplatinou nebo jejími analogy.

Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku (redukovaný glutathion).

Nežádoucí účinky

Velmi vzácně se mohou objevit kožní vyrážky, které obvykle mizí po přerušení léčby. Dále se mohou objevit bolesti břicha a přechodné vyblednutí kůže.

Interakce

V literatuře nejsou popsány případy lékových interakcí a inkompatibility glutathionu.

Těhotenství a laktace

Experimentální výzkum nepotvrdil vývojovou toxicitu při užívání glutathionu.

Dávkování a způsob užití

Denně 300-600 mg intramuskulárně nebo pomalu intravenózně, pokud lékař neurčí jinak.

Denní dávka glutathionu obvykle doporučená pacientům podstupujícím chemoterapii s cisplatinou nebo jejími analogy je 1,5 g/m²

(odpovídá dávce 2500 mg) formou pomalé intravenózní infuze.

Přípravek nesmí být míchán v jedné infuzní lahvi s jiným léčivem včetně askorbátu a sloučenin selenu. Vzhledem k fotosenzitivitě infuze, a tudíž riziku rozkladu účinné látky, se doporučuje obalit infuzní lahev fólií nepropouštějící světlo.

Rekonstituovaný injekční roztok je stabilní po dobu 8 hod při teplotě nepřesahující 25 °C. Podání připravené infuze musí proběhnout kontinuálně, infuzní roztok by měl být čirý a prostý viditelných částic.

Přípravek nesmí být podáván v týž den souběžně s chemo- a/nebo radioterapií, ani s léčbou intravenózním vitamínem C a/nebo selenem.

Přípravek je vhodné vysadit 1 týden před plánovaným chirurgickým zákrokem (z důvo-

du možného ovlivnění výsledků APTT a rizika zvýšené krvácivosti).

Balení

Přípravek TAD-600 (prášek a injekční voda k přípravě injekčního roztoku) obsahuje: 1 lahvičku s obsahem: 600 mg redukovaného glutathionu (GSH) ve formě sodné soli, a 1 lahvičku s obsahem injekční vody.

Výrobce

Biomedica Foscoma, Itálie

Poznámka:

Statut přípravku: Léčivý přípravek. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Profil vypracovala odborná redakce Edukafarm.



Léčivý přípravek