

Glutathion a další antioxidanty jako součást terapie pneumonie u pacientů s COVID-19

Onemocnění COVID-19 může vyústit do závažného stavu, spojeného s tzv. syndromem cytokinové bouře. Tento stav se může projevovat různým způsobem, od virové pneumonie, akutního syndromu dechové tísně (ARDS) až po multiorgánové selhání. Léčba pneumonie spojená s COVID-19 je řešena především kyslíkovou terapií a asistovanou plicní ventilací, farmakoterapie je experimentální, užívána jsou především léčiva ze skupin antimalarik a antivirotik, dosavadní výsledky jsou rozporné. Proto se experimentuje i s dalším, z nichž některé by mohly základní terapii doplňovat. Mezi nově zkoušenými látkami je i glutathion, látka, která jako intracelulární antioxidant má schopnost svým vlivem na oxidativní stres působit protizánětlivě.

V časopise *Respiratory Medicine Case Reports* byl publikován článek, v kterém autoři referují o účincích glutathionu a látkách, které metabolismus glutathionu ovlivňují (N-acetyl cystein a kyselina alfa-lipoová) na průběh pneumonie u pacientů s onemocněním COVID-19.¹

Patofyziologie ARDS

Součástí patofyziologického podkladu ARDS je zánětlivý proces a zvýšená permeabilita alveolárního endotelu, která vede k plicnímu edému, závažné hypoxémii a poruše exkrece oxidu uhličitého. Je uvolňováno zvýšené množství prozánětlivých cytokinů, například Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- α), Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), dochází k aktivaci neutrofilů a produkci mediátorů, které závažnost poškození plic prohlubují a přispívají ke zhoršení klinického stavu. Vzniká vysoké množství volných radikálů, které nestačí endogenní antioxidační kapacita buněk neutralizovat a plicní tkáň je těmito radikály dále poškozována. Základním předpokladem transkripce genů řady prozánětlivých mediátorů spojených se vznikem ARDS je aktivace nukleárního faktoru kappaB (NF- κ B). Výzkum ukázal, že glutathion a některé antioxidanty, např. N-acetyl-cystein (NAC) kyselina alfa-lipoová (ALA) které metabolismus glutathionu regulují, snižují produkci a signalizaci NF- κ B.

Glutathion

Nově byla publikována klinická zkušenost (kazuistická sdělení) s podáváním

glutathionu a dalších antioxidantů pacientům s COVID-19 jako doplňku základní terapie.¹ Autoři v této své experimentální léčbě vycházejí ze zjištění, že u řady závažných onemocnění byla zjištěna přítomnost primárního deficitu glutathionu (např. u diabetu, kardiovaskulárních a respiračních) s tendencí ke vzniku oxidativního stresu; podle autorů u COVID-19 lze předpokládat obdobný proces, který může vést k intenzivnímu prozánětlivému stavu v plicích a dalších orgánech a může vést k rozvoji ARDS a multiorgánovému selhání s fatálními následky. Řada studií ukázala, že

muži jsou náchylnější k deficitu glutathionu než ženy. To může být důvodem, proč muži jsou náchylnější k oxidativnímu stresu a průběh COVID-19 u nich bývá často horší než u žen. Bylo prokázáno, že antioxidační působení glutathionu chrání imunitní buňky a přispívá k optimální funkci imunity. V literatuře existují důkazy, že glutathion inhibuje replikaci různých virů v různých stadiích jejich životního cyklu, a tím snižuje virovou nálož hostitele, což může vést k zabránění rozvoje masivního uvolnění prozánětlivých cytokinů (cytokinové bouře) v plicích. Na protivirové půso-





Glutathion inhibuje replikaci různých virů v různých stádiích jejich životního cyklu, a tím snižuje virovou nálož hostitele

bení glutathionu autoři usuzují i z publikované studie, v které bylo demonstrováno, že 6měsíční podávání prekursoru glutathionu N-acetylcysteinu (NAC) významně snižovalo výskyt příznaků chřipky a chřipkovitých onemocnění, zvláště u rizikových osob ve vyšším věku.²⁻⁸

Kazuistiky

Zmíněné kazuistické sdělení¹ referuje o dvou pacientech z New Yorku s lymfskou nemocí a přidruženými koinfekcemi (infekcemi přenášenými klíšťaty), u kterých se projeví klinické známky dyspnoe a radiologický nálezh odpovídající plicnímu postižení u COVID-19. Pacientům byl podán glutathion v dávce 2g (perorálně nebo intravenózně), což se projevilo významným zlepšením respiračních příznaků.

Jeden z referovaných pacientů byl 53letý muž s anamnézou lymfské boreliózy, infekcí dalšími infekcemi přenášenými klíšťaty (babezióza) a řadou dalších komorbidit (např. hypothyroidismus, syndrom dráždivého střeva, nespavost).

V lednu 2020 došlo k relapsu Lymfské nemoci. Koncem března 2020 se náhle objevila anosmie, dysgeusie, teplota, pocení, chřipkovité příznaky, kašel, bolesti hlavy. Byl testován na COVID-19 s pozitivním výsledkem. Na CT plic byly známky lobární pneumonie. Byla zahájena terapie hydroxychlorochin, azithromycin, nitazoxazid (antivirotikum, antihelmintikum), paracetamol. K této základní terapii byl přidán glutathion (5 g/den i.v., později p.o.), vitamin C (2 g/den), kyselina alfa-lipoová (1200 mg/den), N-acetyl-cystein a další nutraceutika. Stav se postupně zlepšoval, přidání glutathionu a dalších uvedených látek výrazně pomáhalo zmírňovat především při respirační potíže.

Dále autoři referují o 48leté pacientce, která měla v anamnéze také Lymfskou boreliózu a koinfekce přenášené klíšťaty (*Bartonella henselae*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*). Pro tyto infekce byla léčena, stav byl relativně dobrý až do 22.března 2020, kdy se objevily teploty, suchý kašel, nauzea, průjem, dušnost a anosmie. Na snímku plic se objevi-

ly opacity, známky pneumonie. Byl diagnostikován COVID-19. Byla zahájena terapie kombinací hydroxychlorochin a azithromycin, později přidán amoxicilin/klavulanát. Příznaky dále trvaly, byl přidán glutathion (2 g/den), vitamin C (3 g/den) p.o., N-acetyl-cystein a další nutraceutika. Po přidání glutathionu a dalších uvedených látek došlo k relativně rychlému zlepšení v respiračních funkcích. Podle autorů přidání glutathionu a látek, které příznivě ovlivňují jeho syntézu a regeneraci ke standardní léčbě u pacientů s COVID-19 by mohlo představovat postup, který může přispět ke zlepšení respirační tísně u těchto pacientů, a to na základě mechanismu inhibice nukleárního faktoru kappa-B (NF- κ B), tedy faktoru, který je významným faktorem rozvoje prozánětlivého stavu spojeného se zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, resp. tzv. cytokinovou bouří, jež je příčinou syndromu akutní respirační tísně (ARDS) jako známky pneumonie u pacientů s onemocněním COVID-19.

Diskuse

Autoři konstatují, že k rizikovým faktorům COVID-19 patří i imunosupresivní stavy. Snižovanou imunitu mají i pacienti s lymfskou boreliózou, u kterých je navíc aktivní i chronický zánětlivý proces a po nasazení antibiotik se u nich objevuje Herxheimerova reakce, která souvisí se zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, např. TNF- α , IL-6, a IL-8, tedy cytokinů, které jsou zvýšeně produkovány i u COVID-19. Glutathion u těchto pacientů příznivě ovlivňuje symptomatologii. Glutathion a jeho prekursor NAC i antioxidanty které pomáhají regeneraci GSH (kyselina alfa-lipoová) jsou účinné při potlačování cytokinové bouře i Herxheimerovy reakce u infekcí přenášených klíšťaty.⁹ U referovaných pacientů vedlo podávání vysokodávkovaného glutathionu k výraznému zlepšení respiračních příznaků COVID-19. Glutathion je antioxidant přítomný intra- i extracelulárně, je ve značném množství obsažen v respiračním epitelu a má zásadní význam pro protizánětlivou aktivitu v plicích.¹⁰ Během zánětlivého procesu potřeba glutathionu vzrůstá a jeho nitrobuňková syntéza nedostačuje těmto požadavkům.¹¹ U starších pacientů klesá vlastní syntéza glutathionu, proto jeho dodávání, případně doplňování jeho prekursorů (NAC) a látek podporujících jeho regeneraci (kyselina alfa-lipoová, pomáhá zvýšit hladinu glutathionu a tím působit proti oxidativnímu stresu a důsledkům cytokinové bouře. Svůj význam má

Svoji roli má i podávání dalšího důležitého antioxidantu, vitamínu C. Pro funkci imunitního systému má nenahraditelný význam, chrání tkáň postiženou oxidativním stresem způsobeným infekcí.

i podávání dalšího důležitého antioxidantu, vitamínu C. Pro funkci imunitního systému má nenahraditelný význam, chrání tkáň postiženou oxidativním stresem způsobeným infekcí,¹¹ včetně infekcí plic.¹² Podporuje aktivitu imunitních buněk, například fagocytů, proliferaci T lymfocytů a produkci interferonu, inhibuje virovou replikaci.¹³⁻¹⁴

Závěr

Pro transkripci řady genů prozánětlivých mediátorů spojených s rozvojem ARDS je potřebná aktivace nukleárního faktoru kappaB (NF-kappaB). V řadě preklinických studií se ukázalo, že pro inhibici přehnané zánětlivé reakce způsobené nadměrnou produkcí prozánětlivých cytokinů, je vhodná suprese aktivity NF-κB. Glutathion, jeho prekursor NAC a případně aktivátor recyklace (kyselina alfa-lipoová) přispívají k potlačení aktivity NF-κB a tím i k inhibici TNF-α, jehož zvýšená

produkce může vést až sepsi a multiorgánovému selhání. Glutathion a jeho prekurzory (N-acetyl-cystein) a aktivátory (kyselina alfa-lipoová) a vitamin C se tak mohou stát inovativním doplňkem léčby cytokinové bouře a ARDS při onemocnění COVID-19. ■

Literatura

1. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Rep* 2020;30:101063. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>.
2. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med* 2009;30:1-12.
3. Pizzorno J. Glutathione! *Integr Med (Encinitas)* 2014;13:8-12.
4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.

- JAMA 2020 doi:10.1001/jama.2020.6019.
5. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J* 1997;10:1535-41.
 6. Azarova I, Bushueva O, Konoplya A, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interactions in disease susceptibility. *J Diabetes* 2018;10:398-407.
 7. Minich DM, Brown BI. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients* 2019;11:E2073.
 8. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25766.
 9. Horowitz R. Why Can't I Get Better? Solving the Mystery of Lyme and Chronic Disease. New York: St. Martin's Press, 2013.
 10. Voskresenska N, Voicehovska J, Babikovs S, et al. Glutathione level in community-acquired pneumonia patients. *Eur Respir J* 2017;50 (suppl 61). <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.PA988>.
 11. Wu G, Fang Y.-Z., Yang S, et al. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004;134:489-492.
 12. Hemila H, Louhiala P. Vitamin C may affect lung infections. *J R Soc Med* 2007;100:495-498.
 13. Hemila H. Vitamin C and community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:621-622.
 14. Hemila H. Do vitamins C and E affect respiratory infections? Helsinki: Department of health, University of Helsinki, 2006. <https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/thesis.htm>.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

KNÍŽNÍ TIP



Karel Pavelka a kol. Rheumatologie, 2. vydání

Maxdorf 2018, 899 stran

ISBN: 978-80-7345-583-5

Cena: 2195 Kč

Formát: 210 × 285 mm, pevná (V8)

Druhé aktualizované a rozšířené vydání učebnice základního významu pro specializační vzdělávání v oboru revmatologie i pro jeho další rozvoj v České republice. I toto vydání, přes další rozšíření, se vyznačuje dokonalou přehledností a srozumitelností, k čemuž přispívá fakt, že kniha je tištěna plnobarevně na křídovém papíru a obsahuje několik set barevných ilustrací. Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., sestavil autorský kolektiv z předních specialistů oboru v naší zemi. Dalšími hlavními autory jsou prof. Jiří Vencovský, prof. Pavel Horák, prof. Ladislav Šenolt, MUDr. Heřman Mann a prof. Jan Štěpán. Kniha je určena především revmatologům jako základní zdroj pro všechny stupně specializačních zkoušek i pro každodenní klinickou a ambulantní praxi. Je vhodná rovněž pro internisty a ortopedy, doporučit ji lze i praktickým lékařům.