

Role N-acetylcysteinu v psychiatrii

Doc. MUDr.
Roman Jirák, CSc.
Psychiatrická klinika
1. LF UK a VFN, Praha

N-acetylcystein je aminokyselina, která má v organismu antioxidační vlastnosti, a navíc je prekursorem přirozeného, tělu vlastního antioxidantu glutathionu.

Vznik volných radikálů

Volné radikály se tvoří v těle přirozeně v průběhu metabolismu jako meziprodukty, některé z nich mají také význam pro přenos informace (NO vede k přenosu vzruchu mezi sousedními buňkami). Volné radikály vznikají nejvíce v buněčných organelách – mitochondriích (energetická centra buněk) –, kde pak poškozují vlastní mitochondriální funkce a jsou uvolňovány do cytoplazmy). Dále jsou tvořeny i v dalších organelách – peroxisomech aj.

Následky působení volných radikálů

Nadměrná oxidace tkání při nadměrné tvorbě volných radikálů vede k jejich znehodnocení, degradaci a ke vzniku toxických produktů. Dochází k znehodnocení makromolekul, např. enzymů, k oxidaci lipidů buněčných membrán (vazba radikálů na nenasycené mastné kyseliny, především na kyselinu dokosahexaenovou), k oxidaci cholesterolu za vzniku oxisterolů, podílejících se na vzniku arteriosklerózy, k poškození nukleových kyselin a řadě dalších nepříznivých dějů. Volné radikály se významně uplatňují při vzniku arteriosklerózy, zhoubných nádorů, neurodegenerativních onemocnění,

diabetes mellitus a dalších poruch. Mají také významný podíl na stárnutí organismu.

Enzymy eliminující volné radikály v těle

Organismus je vybaven přirozenými enzymy likvidujícími volné radikály. Patří mezi ně kataláza, superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza a další.

Role glutathionu

Důležitou látkou v odstraňování volných radikálů i dalších zplodin metabolismu a cizorodých látek (xenobiotik) je **glutathion**. Je to tripeptid, skládající se z aminokyselin γ -glutamové, cysteinu a glycinu. Je vybaven atypickou peptidovou vazbou. Vyskytuje se ve dvou formách – redukované (GSH) a oxidované (GSSG); u druhé formy jsou spojeny dvě molekuly glutathionu disulfidovou vazbou. Za normálních podmínek výrazně převládá redukovaná forma, při oxidačním stresu se zvyšuje podíl oxidované formy. Glutathion má tyto základní funkce:

- Má přímý antioxidační účinek – likviduje peroxid vodíku za vzniku oxidované formy GSSG a vody ($2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$).

- Chrání –SH (sulfhydrylové) skupiny bílkovin, které jsou nutné pro jejich funkci (jsou to např. transportní proteiny, podílející se na zpětném vychytávání neuromediátorů, důležité enzymy jako ATPázy, enzymy sloužící k regeneraci poškozených nukleových kyselin, některé receptory a další důležité proteiny).
- Podílí se na regeneraci dalších antioxidantů, především α -tokoferolu (vitamin E).
- Podílí se na odstraňování xenobiotik z organismu – vytváří s nimi rozpustné sloučeniny, které se pak snadněji vylučují z těla. (Mezi xenobiotika náleží např. toxické látky z vnějšího prostředí, z potravy, farmaka, látky obsažené v cigaretovém kouři.)

Glutathion je koenzym některých důležitých enzymů. Mezi ně patří např. glutathionperoxidáza, která likviduje peroxid vodíku (vyžaduje ke své funkci selen), nebo glutathion S-transferázy, které slouží k odstraňování xenobiotik.

K likvidaci nadbytečného množství volných radikálů se používá řada látek, často označovaných jako scavengery (zametače) volných radikálů. Mezi tyto látky náleží např. vitamin E (α -tokoferol), vitamin C (kyselina askorbová), β -karoten, kyselina α -lipoová a další.



N-acetylcystein a glutamatergní systém

Významné a dosud nedocenené místo mezi scavengery volných radikálů zaujímá **N-acetylcystein**. Tato látka je dosud klinicky používána jako mukolytikum. Bylo zjištěno, že má výrazné antioxidační vlastnosti. Slouží především jako precursor pro tvorbu glutathionu i stimulator enzymů vedoucích k regeneraci glutathionu – uvolňuje nezbytný cystein. N-acetylcystein je také modulatorem glutamatergního systému.

Glutamatergní systém je zřejmě nejrozšířenějším neuromediátorovým systémem v mozku. Je nezbytný pro paměť a učení. Na ionotropních receptorech typu NMDA (N-methyl-D-aspartátových) probíhá jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobá potenciace (LTP – long-term potentiation). Tento mechanismus spočívá v tom, že působením opakovaného podnětu dochází k následnému zvyšování excitačních postsynaptických potenciálů a v důsledku toho ke zvýšení neuronální plasticity – k většímu větvení neuronálních výběžků. Dostatečné množství glutamátu je nezbytné pro normální poznávací funkce. Za patologických podmínek, jako u Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění, však se glutamát uvolňuje nadměrně. To vede k nadměrné stimulaci ionotropních receptorů typu AMPA a NMDA. Dochází k nadměrnému vstupu kalciových iontů do nervových buněk, k nadměrné aktivaci některých

buněčných enzymů proteinkináz, ke zvýšené transkripci některých nežádoucích faktorů, zvyšujících apoptózu (programovanou buněčnou smrt). Při Alzheimerově chorobě je sníženo zpětné vychytávání glutamátu v některých korových oblastech, především v hippocampu, čímž se ještě zvyšuje neurotoxické působení nadměrného influxu kalcia do neuronů. To způsobuje excitotoxicitu – toxické působení nadměrného množství excitačních aminokyselin, mezi něž glutamát náleží. Mezi látky, které modulují glutamatergní systém a snižují nebezpečí excitotoxicity, patří i N-acetylcystein.

Funkce N-acetylcysteinu v CNS

Z experimentálních i klinických prací vyplývají následující vlastnosti N-acetylcysteinu:

- zvýšení antioxidační aktivity;
- zvýšení imunity;

- působení proti stárnutí organismu (zejména neuroprotektivní působení);
- zlepšení kognitivních (poznávacích) funkcí včetně paměti.

N-acetylcystein byl pro své předpokládané vlastnosti zkoušen u některých psychických onemocnění: Alzheimerovy choroby, impulsivních onemocnění (trichotilomanie), obsedantně-kompulzivní poruchy. U Alzheimerovy choroby a jiných neurodegenerativních onemocnění se předpokládá jako hlavní účinek antioxidační působení (u těchto chorob dochází k oxidačnímu stresu a v důsledku toho k zánětlivé reakci, ke zvýšené tvorbě patologických bílkovin, jako je β-amyloid, a k následnému porušení plasticity neuronů a z toho vyplývající klinické symptomatice – rozvoji demence). U impulsivních poruch a obsedantně-kompulzivní poruchy je předpokládán vliv glutamatergní modulační na serotonergní systém.

Literatura u autora.

Možnosti imunomodulace ve sportovní medicíně

PharmDr. Vladimír Végh, Edukafarm, Praha

Je obecně známo, že dlouhodobá a vysoce intenzivní fyzická zátěž může vést k vážným změnám v obranyschopnosti organismu. Často mluvíme o otevření tzv. „imunopresivního okna“ – tedy o období, ve kterém působením stresových hormonů a dalších fyziologických faktorů (dehydratace, teplotní a osmotické šoky, subklinické poškození svalových vláken) dochází k dočasnému snížení funkčnosti imunitního systému. „Překrývání“ těchto období při intenzivním tréninku pak může vyústit až ve stav dlouhodobé imunoprese, projevující se jako opakované respirační infekce, exacerbace larvovaných infekcí (herpes simplex, cytomegalovirus) nebo propuknutí méně obvyklých typů infekcí (např. chlamydie, plísňová nebo parazitární onemocnění) a chronických onemocnění. Často se v tomto ohledu mluví o souvislosti s postvirovým chronickým únavovým syndromem a fenoménem přetrénování.

Imunomodulace u sportovců

V obecné medicíně se při oslabení imunitního systému používá několik druhů nespécifických imunomodulátorů (bakteriální lyzáty,

β-glukany, extrakty z echinacey, systémová enzymoterapie). Jejich účinnost u specificky zatěžovaných jedinců – sportovců – však není v odborné literatuře dostatečně zdokumentována.

Je proto vhodné upozornit na dvě nově publikované klinické studie z oblasti sportovní medicíny, ve kterých byl u vrcholových sportovců testován imunomodulační účinek látky **imunoglukanu** (přípravek Imunoglukan P4H). Tato látka přírodního původu patří strukturně do skupiny tzv. β-1,3/1,6-D-glukanů izolovaných z hlívy ústříčné. Efektivní obnažení imunomodulačních molekulárních struktur při sofistikovaném výrobním procesu mu však propůjčuje specifické vlastnosti, díky kterým jej nelze paušálně zařadit k ostatním β-glukanům.

Imunoglukan prizmatem sportovní medicíny

V první randomizované a dvojité zasklené studii¹ byl u 20 vrcholových sportovců (běžkaři) sledován efekt podávání **imunoglukanu** na okamžitou odezvu imunitního systé-

mu po akutní fyzické zátěži. Ta ve skupině sportovců užívajících placebo vyvolala snížení aktivity NK-lymfocytů až o 28%. U sportovců užívajících **imunoglukan** však nebyly zjištěny žádné významné změny.

Druhá studie² si všimla dlouhodobého vlivu aplikace **imunoglukanu** 50 intenzivně trénujícím sportovcům (vodáci a triatlonisté) na základní imunologické parametry a charakter respiračních onemocnění. Oproti skupině užívající placebo byl při stejné fyzické zátěži během tříměsíčního podávání **imunoglukanu** shledán významně lepší klinický stav sportovců, dokumentovaný jak zlepšením laboratorních imunitních parametrů (signifikantně vyšší počet NK-buněk, vyšší fagocytární aktivity atd.), tak i výrazně lepším symptomovým skóre onemocnění horních cest dýchacích.

Velkým přínosem těchto dvou studií je poukaz na potenciál **imunoglukanu** v reálných tréninkových podmínkách. Udržení fyziologické imunitní odezvy v obou případech umožnilo sportovcům zachovávat tréninkové objemy i podávat načasované vrcholné výkony.

