

# Oxidační stres a CHOPN

MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FN Na Bulovce, 3. LF UK a IPVZ Praha

Oxidační stres je odpovědný nejenom za poškození průdušek a plicního parenchymu, ale podstatnou částí se podílí i na systémových dopadech CHOPN (chronické obstrukční plicní nemoci), často klinicky vyjádřených. Nejvýznamnější příčinou CHOPN je kouření cigaret. Dnes víme, že zanechání kouření cigaret modifikuje průběh onemocnění. Neprokázal se pozitivní efekt inhalačních kortikosteroidů na zánětlivé procesy u CHOPN. Hlavní léčebnou modalitou je bronchodilatační léčba a plicní rehabilitace a jejich včasné nasazení po stanovení správné diagnózy. Probíhají klinické studie zaměřené na ovlivnění oxidačního stresu, zjišťuje se například vliv erdosteinu. Není zatím jasné, zda antioxidanta zabrání přechodu prosté chronické bronchitidy do chronické obstrukční plicní nemoci.

**Klíčová slova:** CHOPN, oxidační stres, antioxidanta.

## Oxidative stress and COPD

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined by fixed airflow limitation associated with an abnormal pulmonary and systemic inflammatory response of the lungs to cigarette smoke. A better understanding of the origin and consequences of systemic inflammation and oxidative stress, and of potential therapies, will most likely lead to better care of patients with COPD. The role of antioxidants is analysed. The main treatment options are inhaled bronchodilators and pulmonary rehabilitation with smoking cessation. There are only limited indications for inhaled glucocorticosteroids.

**Key words:** COPD, oxidative stress, antioxidants.

Interní Med. 2009; 11(4): 178–181

Chronické záněty dýchacích cest jsou značně heterogenní skupinou onemocnění představující v současnosti celosvětový problém. Jejich nárůst souvisí s rostoucí spotřebou tabákových výrobků, nárůstem automobilové dopravy, průmyslem a různými dalšími civilizačními jevy charakteristickými pro současnou dobu, včetně faktorů výživy. Chronická obstrukční plicní nemoc patří celosvětově mezi významné příčiny chronické morbidity a mortality. CHOPN je celoživotní progredující onemocnění, které výrazně zhoršuje kvalitu života nemocných, často vede k invaliditě a předčasné smrti. Prevalence v ČR je 8% dospělého obyvatelstva, nemoc je ale silně poddiagnostikovaná a počty budou pravděpodobně dvojnásobné. V dalších desetiletích je možno předpokládat celosvětový vzestup prevalence CHOPN se všemi negativními sociálně-ekonomickými důsledky. Na základě těchto skutečností byl v lednu 1997 vytvořen sbor expertů z řady zemí zabývajících se CHOPN. Z iniciace a pod záštitou Světové zdravotnické organizace (WHO) a Národního srdečního, plicního a krevního institutu (NHBLI) byla vyhlášena Globální iniciativa pro CHOPN (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). GOLD na základě medicíny založené na důkazech aktualizuje jednou ročně svůj základní dokument. Recentní tištěná aktualizace je z roku 2006, aktualizace jsou dostupné na webových stránkách GOLD, současná je z prosince 2008 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)). V ČR byly závěry

GOLDu přijaty a sdružení, které zaštituje celou problematiku CHOPN, je tzv. ČOPN (České občanské sdružení proti chronické obstrukční plicní nemoci), s dostupnými informacemi na [www.copn.cz](http://www.copn.cz).

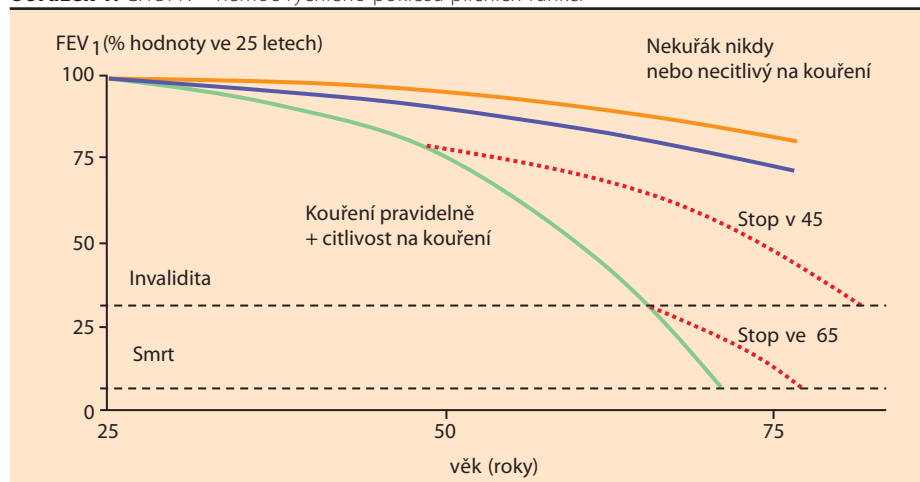
## Nová definice GOLDu z roku 2006

CHOPN je léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet a které má významné mimoplicní dopady, jež mohou přispívat k jeho závažnosti u jednotlivých nemocných. Jeho plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí), který není plně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou

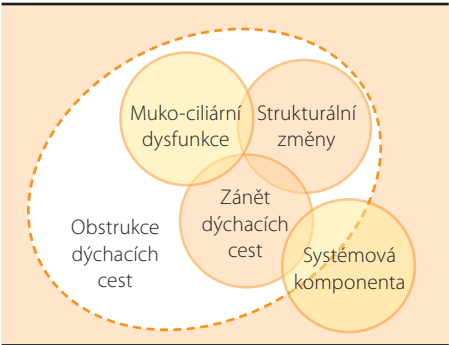
odpovědí plic na škodlivé částice a plyny (obrázek 1 a 2).

Při vzniku chronické bronchitidy v důsledku expozice cigaretovému kouři se asi uplatňují podobné mechanismy jako při vzniku plicního emfyzému. Poškození dýchacích cest je komplexní a je způsobeno jak přímým účinkem cigaretového kouře, tak i poškozením mediátory uvolňovanými ze zánětlivých buněk, vše za podpory působků oxidačního stresu. U kuřáků je oxidační stres propojen s produkcí dalších látek tzv. nitrosačního a karbonylového stresu, které mají negativní vliv nejenom na respirační a kardiovaskulární systém, ale rovněž na organismus jako celek. V každém šluku cigaretového kouře

**Obrázek 1.** CHOPN – nemoc rychlého poklesu plicních funkcí



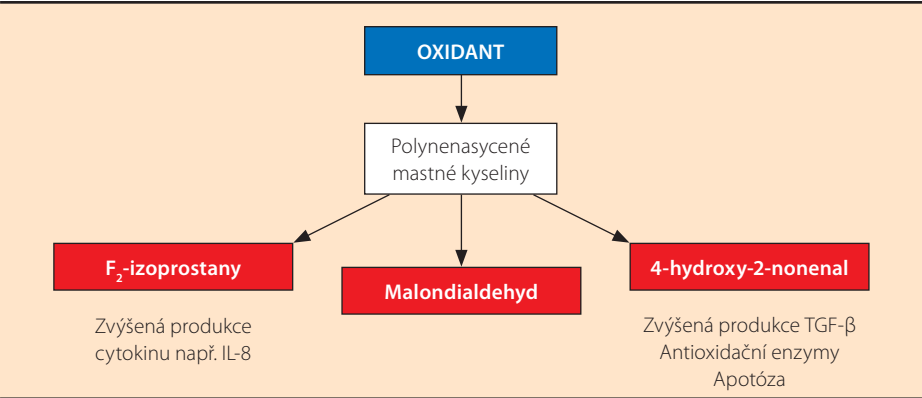
**Obrázek 2.** CHOPN je multikomponentální onemocnění



je obsaženo  $10^{17}$  volných radikálů a oxidantů, které aktivují zánětlivé buňky. Oxidanty (ROS – reactive oxidant species) a dusíkaté látky (RNS – reactive nitrogen species) reagují s molekulami biologických látek, které poškozují. Oxidační radikály poškozují plicní struktury mnoha způsoby. Jsou narušeny extracelulární struktury a rovněž oxidace proteinů a lipidů uvnitř buňky vede k jejímu poškození. Produkty peroxidace lipidů navíc působí jako silné prozánětlivé mediátory, a dokonce působí autoimunitně a vedou k rozvoji plicního emfyzému (obrázek 3).

Oxidancia způsobí aktivaci receptoru pro epiteliální růstový faktor, který je významným

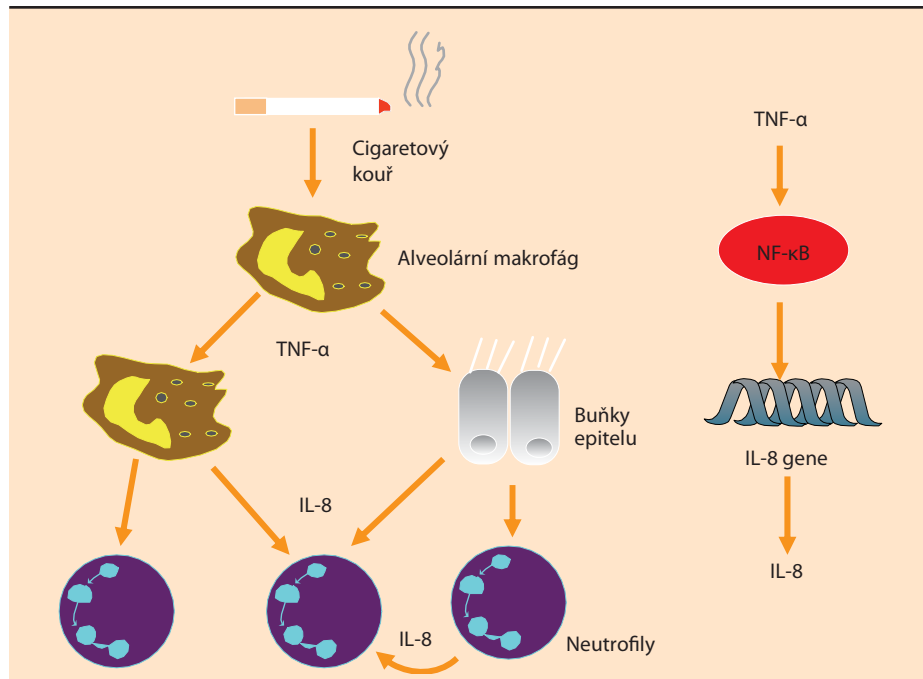
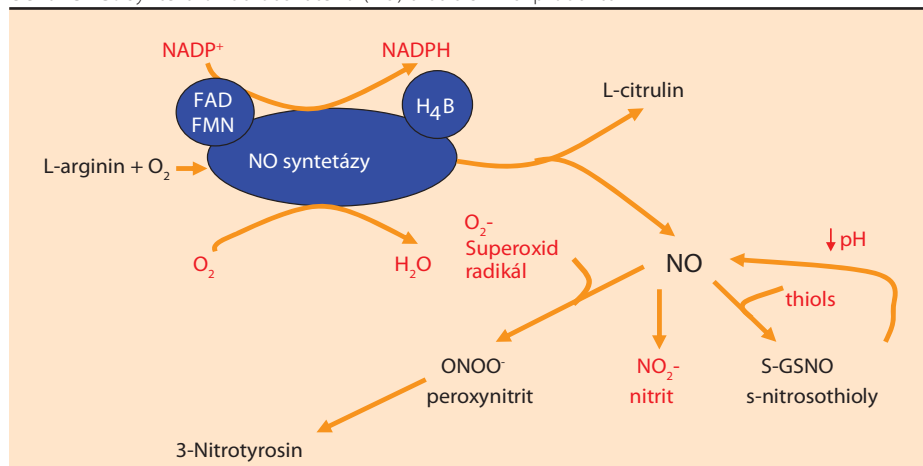
**Obrázek 3.** Peroxidace lipidů



stimulátorem exprese mucinového genu. Rovněž i protězy velmi silně zvyšují produkci hlenu. Oxidancia výrazně poškozují dýchací cesty i aktivací mesenchymových buněk, které leží pod epitelem dýchacích cest. Hromadí se velké množství fibroblastů a myofibroblastů, které nadměrně produkují pojivovou tkáň, a dochází tak k fibróze dýchacích cest. Kontrakce těchto struktur, což je společná vlastnost všech vazivových jizev, vede přímo k zúžení dýchacích cest. Rovněž tak zánětlivé buňky tvoří a uvolňují kyslíkové radikály a zesilují oxidační stres. Intracelulární oxidancia mají důležitou roli

v přenosu signálu. Například dochází k inaktivaci inhibitoru faktoru nukleární transkripce  $\kappa B$  (NF  $\kappa B$ ). Oxidační látky tedy mohou aktivovat NF  $\kappa B$  a navodit tak tvorbu mnoha prozánětlivých cytokinů, hlavně interleukinu 8, který je selektivním chemoatraktantem pro neutrofile. Je produkován makrofágy, epiteliálními buňkami a vlastními neutrofilemi. IL-8 je vhodný marker intenzity zánětu (obrázek 4).

Projevy oxidačního stresu lze detekovat zvýšenou hladinou oxidu dusnatého (NO) ve vydechovaném vzduchu. U kuřáků prokazujeme v kondenzátu vydechovaného vzduchu i zvýše-

**Obrázek 4.** TNF- $\alpha$  a IL-8 u CHOPN**Obrázek 5.** Syntéza oxidu dusnatého (NO) a dalších NO-produktů

nou hladinu 3-nitrotyrosinu, který je produktem nitrosačního stresu (obrázek 5).

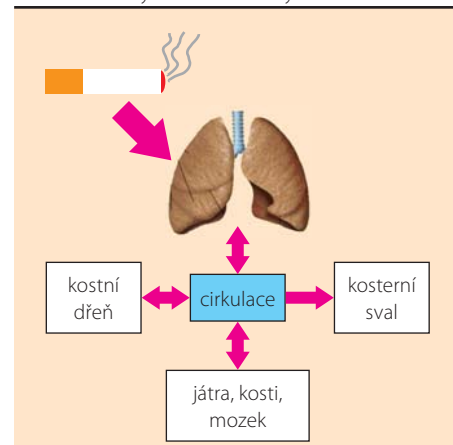
Oxidační stres je také možno monitorovat imunochemicky stanovením hladiny izomeru prostaglandinu (isoprostan F2a). Isoprostany jsou prostanoidy vznikající působením volných radikálů neenzymatickou peroxidací membránových lipidů obsahujících arachidonovou kyselinu. Isoprostany u CHOPN působí bronchokonstrikčně a zvyšují hypersekreci hlenu. Peroxidací lipidů vzniká ještě malonyldialdehyd a 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), které se podílejí na dysfunkci kosterních svalů a úbytku svalové hmoty. Reaktivní karbonylové sloučeniny akrolein a 4-HNE modifikují proteiny alveolů, což vede ke zvýšení aktivace, adhezivity a retence alveolárních makrofágů a zároveň ke snížení jejich fagocytární aktivity. Modifikované strukturální proteiny působí imunogenně a vyvolávají autoimunitní odpověď. Výsledkem je perzistence

zánětu a rozvoj emfyzému. Oxidancii zprostředkované poškození vede k zánětlivé odpovědi různými mechanismy. Oxidancia zapříčiňují i aktivaci různých buněčných receptorů nezávislých na ligandech.

Oxidancia rovněž inaktivují antiproteázy. Tímto mechanismem vede oxidační stres k obrazu získaného funkčního ekvivalentu vrozeného deficitu inhibitoru  $\alpha_1$ -antiproteázy. U celé řady antioxidantů se předpokládá, že působí protektivně proti poškození plic a průdušek indukovaného oxidancii. Deficity antioxidantů zapříčiněné špatnou dietou nebo poruchou jejich tvorby vznikají nejspíše na genetickém podkladě.

### Systémový zánět a oxidační stres

Extrapulmonální zánět a oxidační stres hrají hlavní roli v patogenezi systémové komponenty CHOPN. V séru nemocných CHOPN jsou zvýšeny, zejména u pacientů s těžkými formami CHOPN,

**Obrázek 6.** Systémové účinky CHOPN

zánětlivé mediátory (IL-8, NF  $\kappa$ B), což svědčí o přestupu zánětu z plic do periferní krve (obrázek 6).

Je zvýšené i zastoupení cirkulujících zánětlivých buněk (neutrofilů). Z další příčiny systémových dopadů u CHOPN jsou tkáňová hypoxie, oxidační stres, metabolické abnormality a imobilita. K hlavním dopadům systémového zánětu patří:

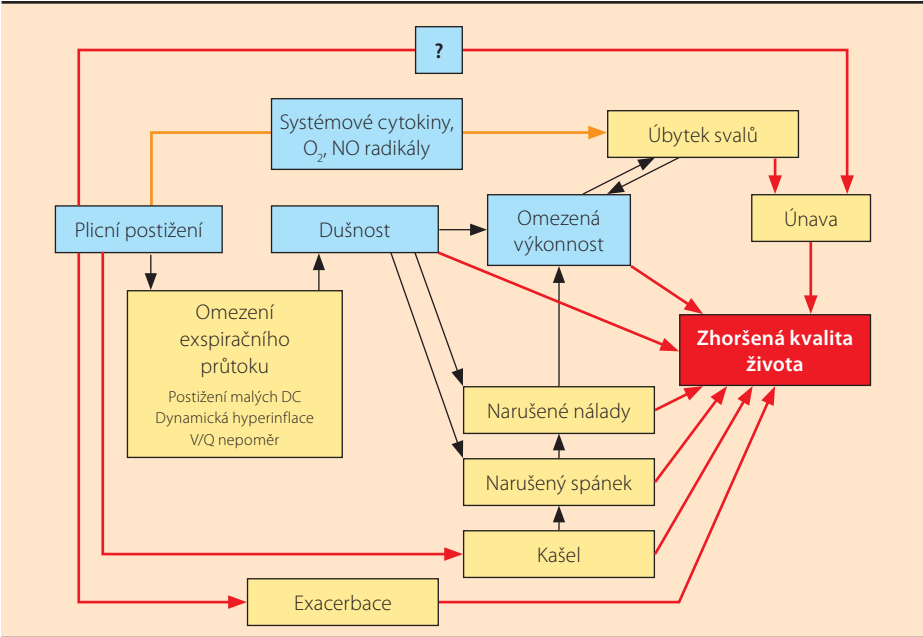
- dystrofie a dysfunkce kosterních svalů
- malnutrice
- kardiovaskulární abnormality
- abnormality nervového systému (CNS i PNS)
- osteoporóza
- hormonální poruchy (diabetes mellitus, impotence)
- anémie
- deprese
- rakovina plic.

Dysfunkce kosterního svalstva významně přispívá ke snížené toleranci fyzické námahy a ke zhoršení kvality života. Potíže nemocných s CHOPN jsou tedy značně komplexní a nejsou vyvolány pouze plicním postižením, ale hlavně i systémovým působením zánětu a oxidačního stresu. V době zhoršování nemoci (akutní exacerbace) jsou všechny tyto dopady na nemocného dále zvýrazněny a urychlují progresi nemoci a jsou zodpovědné za vysokou mortalitu nemocných (obrázek 7).

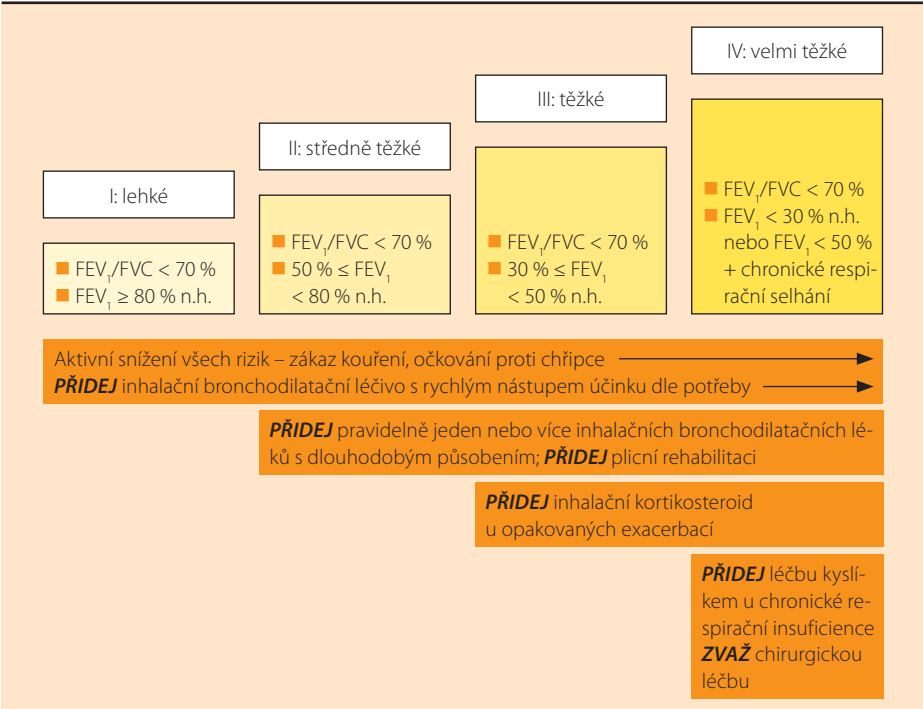
### Dopady na farmakoterapii

Nejvýznamnější příčinou CHOPN je kouření cigaret. Zcela nezvratně se potvrdilo, že zanechání kouření modifikuje průběh onemocnění. Neprokázal se pozitivní efekt inhalačních kortikosteroidů na zánětlivé procesy u CHOPN. Zatím nejsme schopni účinně protizánětlivě na tuto nemoc působit. Hlavní léčebnou modalitou je inhalační bronchodilatační léčba a plicní rehabilitace. V současné době léčíme CHOPN podle stadií (celkem 4 stadia tíže nemoci podle GOLD) a postupně přidáváme léčiva a další léčebné

Obrázek 7. Patofyziologie CHOPN



Obrázek 8. Terapie CHOPN



postupy, včas indikujeme plicní rehabilitaci, nemocní se očkují proti chřipce, u opakovaných exacerbací CHOPN se přidávají inhalační kortikosteroidy. U nejtěžších stadií nemoci zvažujeme domácí léčbu kyslíkem, tzv. dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT), výběrově i chirurgickou léčbu. Přehled uvádí obrázek 8.

V současnosti se zvažují i jiné terapeutické postupy, které by byly cíleny na hlavní patofyziologické mechanismy, tedy i na ovlivnění oxidačního stresu. Není zatím jasné, zda antioxidanty zabrání přechodu prosté chronické bronchitidy do chronické obstrukční plicní nemoci, nicméně některé práce, které byly provedeny s erdos-

teinem, prokázaly, že toto léčivo účinně proti oxidačnímu stresu působí. Erdosteine, známý jako lék s mukomodulačním účinkem, ovlivňuje pozitivně i oxidační stres u kuřáků s prostou bronchitidou, u pacientů s CHOPN inhibuje lipidovou peroxidaci. Bylo prokázáno, že snižuje hladinu interleukinu 8 v bronchiálních sekretech a 8-isoprostanů v moči u pacientů s chronickou bronchitidou a lehkým stadiem CHOPN. V plánu jsou dlouhodobé studie s erdos-teinem u nemocných s CHOPN, kde by se prověřovaly další ukazatele antioxidačního působení a další vliv na klíčové parametry u této prozatím nevyléčitelné nemoci.

# Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated December 2008; www.goldcopd.com.
2. Celli BR. Update on the Management of COPD. Chest 2008; 133: 1451–1462.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532–555.
4. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
5. NICE Guideline – COPD 2004. Www. Nice.org.uk/pdf/CG012\_niceguideline.pdf
6. Vondra V, Malý M, Svandová E, Rozborilová E. Úmrtnost na chronickou obstrukční plicní nemoc v ČR a SR v letech 1999–2003. Medicína po promoci 2005; 6: 80–88.
7. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J 2006; 28: 1245–1257.
8. Agustí A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 478–481.
9. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8–11.
10. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007; 370: 797–799.
11. Pauk N. Současné postavení dlouhodobě působících bronchodilatací v léčbě stabilní chronické obstrukční plicní nemoci. Farmakoterapie 2005; 1: 379–384.
12. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19: 182–191.
13. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet 2004; 363: 731–733.
14. Kolek V. Mukolytika – léky nejen proti kašli. Med. Pro Prax 2001; 2: 62–67.
15. Celli B, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 2007; 29: 1224–1238.
16. Kašák V. Chronická obstrukční plicní nemoc. Praha: Maxdorf 2006; 187.
17. Kašák V. Lze modifikovat klinický průběh CHOPN? Medicína po promoci, 2006; 7: 109–114.
18. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9470): 1552–1560.
19. Koblížek V, Tomšová M, Lánský M, Salajka F. Mukoaktivní léky (stručný přehled). Stud Pneumol Phthisiol 2007; 67 (1): 18–25.
20. Pauk N. Současná farmakoterapie stabilizované CHOPN. Farmakoterapie 2008, 1: 75–82.
21. Pauk N. Současné možnosti léčby CHOPN. Stud. Pneumol. Phthisiol. 2008, 68 (5): 181–188.
22. Pauk N. Chronický zánět dolních dýchacích cest a CHOPN. Jak spolu souvisejí? Medicína po promoci 2008, 9(5).

**MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FN Na Bulovce  
3. LF UK a IPVZ  
Budínova 2, 180 00 Praha 8  
pauknorb@yahoo.com