

Hemostatické účinky oxidované celulosy

KOLLÁR P.¹, SUCHÝ P.¹, MUŠELÍK J.², BAJEROVÁ M.², HAVELKA P.³, SOPUCH T.⁴

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav humánní farmakologie a toxikologie

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

³Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Pardubice

⁴Synthesia, a.s., Pardubice – Semtín

Došlo: 10. prosince 2007 / Přijato: 2. ledna 2008

SOUHRN

Hemostatické účinky oxidované celulosy

Oxidovaná celulóza patří mezi netoxické a biokompatibilní biopolymery. Oxidovaná regenerovaná celulóza (ORC) se vyrábí z regenerované celulosy původem z dřevní buničiny, obsahující okolo 50 % celulosy. Pro dosažení čištěné celulosy je potřeba ji chemicky rozložit a následně spojit v „regenerovanou“ celulosu. Díky svým dobrým hemostatickým účinkům, vysoké biosolubilitě a biodegradabilitě, antioxidačním a rány-hojícím vlastnostem představuje oxidovaná celulóza vhodný prostředek při terapii krvácivých stavů v různých oblastech medicíny. Navíc, potvrzené baktericidní účinky oxidované celulosy vůči širokému spektru aerobních i anaerobních patogenů zvyšují terapeutický profil této látky pro použití v klinické praxi. V současnosti dochází k novému zájmu o její širší využití v klinické praxi a k prohlubování znalostí o mechanismech účinků, které jsou testovány *in vitro*, na zvířecích modelech i v klinických studiích s humánními subjekty hodnocení. Tato práce si klade za cíl shrnout dosavadní poznatky o hemostatických vlastnostech oxidované celulosy a charakterizovat také její další biologické účinky.

Klíčová slova: oxidovaná celulóza – ORC – hemostatikum – krvácení

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 11–16

SUMMARY

Hemostatic effects of oxidized cellulose

Oxidized cellulose ranks among nontoxic and biocompatible biopolymers. Oxidized regenerated cellulose (ORC) is manufactured from regenerated cellulose derived from wood pulp containing about 50% of cellulose. To obtain purified cellulose, it is necessary to decompose it in a chemical way and subsequently put it together to make “regenerated” cellulose. Thanks to its good hemostatic effects, high biosolubility and biodegradability, antioxidant and wound-healing properties, oxidized cellulose represents a suitable means for the therapy of bleeding conditions in various fields of medicine. In addition, the confirmed bactericidal effects of oxidized cellulose towards a wide spectrum of aerobic and anaerobic pathogens increase the therapeutic potential of this agent for use in clinical practice. At present there is a renewed interest in its wider use in clinical practice and in an improvement of the knowledge of its mechanisms of effects, which are tested *in vitro*, on animal models as well as in clinical studies. The present paper attempts to summarize the hitherto knowledge of hemostatic properties of oxidized cellulose and also to characterize other possible biological effects.

Key words: oxidized cellulose – ORC – hemostatic agent – bleeding

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 11–16

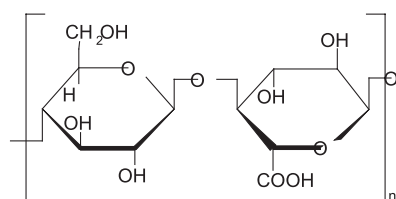
Má

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.
Farmaceutická fakulta VFU
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: kollarp@vfu.cz

V případě krvácení je přirozená hemostáza zajištěna prostřednictvím vaskulární kontrakce, krevními destičkami a koagulačními faktory. V situacích, kdy není možné čekat na spuštění fyziologických hemostatických procesů (zranění, operační výkony apod.), je potřeba použít aditivní metody pro dosažení stabilní krevní sraženiny. Vedle tepelné a mechanické metody hemostázy zde patří také použití chemických přípravků, resp. materiálů ¹⁾. Za posledních 50 let se prakticky nezměnily nejběžněji používané materiály pro lokální zástavu krvácení v chirurgii. Jsou to především fibrin, trombin, želatinová pěna, mikrofibrilární kolagen, kostní vosk (směs včelího vosku – 70 % a vazelíny – 30 %) a celulóza ²⁾.

Celulóza patří mezi netoxické a biokompatibilní biopolymery (obr. 1). Chemickou obměnou hydroxylových skupin celulózy lze zvyšovat či snižovat její hydrofilitu, biostabilitu nebo biodegradabilitu. Oxidovaná celulóza je vytvářena působením par dýmavé kyseliny dusičné na



Obr. 1. Celulóza

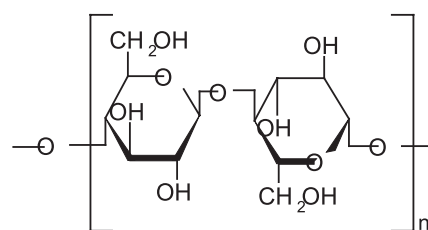
chirurgickou gázu. Při tomto procesu dochází k oxidaci polymerního řetězce celulózy a vytváření kyseliny (celulosic acid) ³⁾. Biodegradace oxidované celulózy v organismu za pomoci makrofágů začíná přibližně za 18 hodin po jejím umístění do rány. Nicméně, přesný absorpční čas může být v konkrétním případě odlišný, neboť záleží na použitém množství aplikovaného materiálu, stupni saturace krve a stavu tkáňového podloží ⁴⁾.

V medicíně je oxidovaná celulóza využívána především pro své hemostyptické vlastnosti, vykazuje však i jiné biologické účinky, zejména antioxidační a antibakteriální, a schopnost přispívat k regeneraci poškozené tkáně. Vedle použití v medicíně se oxidovaná celulóza uplatňuje také ve farmacii (inertní ingredient a nosič léků), nebo v jiných oblastech průmyslu (kosmetika, deodoranty pro absorpční vycpávky, lubrikanty pro chirurgické rukavice, sorbenty apod.).

V současnosti dochází k novému zájmu o její širší využití v klinické praxi a k prohlubování znalostí o mechanismech účinků, které jsou testovány *in vitro*, na zvířecích modelech i v klinických studiích.

Oxidovaná celulóza

Oxidovaná celulóza (OC) (jedná se o oxycelulosu, 6-karboxycelulosu obsahující další funkční skupiny, např. keto skupiny) byla do klinické praxe zavedena už v roce 1942 (obr. 2). Oxidovaná celulóza (OC) tedy představuje chemicky pozměněnou a depolymerizovanou formu celulózy, kdy při jejím vzniku dochází nejprve k jejímu rozpuštění a poté vytvoření kontinuálního



Obr. 2. Oxidovaná celulóza (oxycelulóza, 6-karboxycelulóza)

vlákna ⁵⁾. O několik let později (1960) byla vyvinuta tzv. oxidovaná regenerovaná celulóza (ORC), která se vyrábí z regenerované celulózy původem z dřevní buničiny, obsahující okolo 50 % celulózy. Pro dosažení čišťené celulózy je potřeba ji chemicky rozložit a následně spojit v „regenerovanou“ celulosu. ORC vzniká rozpouštěním čisté alfa-formy celulózy v alkalizovaných organických rozpouštědlech. Tento roztok je posléze protlačován přes zvláknovací trysky do roztoku kyseliny, ve kterém celulóza regeneruje a vytváří spojitě vlákno, které je splétané do jemné tkaniny, následně oxidované a upravené pro použití ve formě pásových proužků (stripů) ⁴⁾. Takto upravená celulóza má významné využití především v kontrole krvácení z mnoha různých typů povrchů, ale může být také stlačena pod osteoplastický štěp a nahradit tak kostní vosk, nebo je možné její použití při prosakování krve z dury. Lze ji využít i při aplikaci přímo na povrch mozku k lepší kontrole krvácení z malých cév ⁶⁾.

Schopnost biodegradace je důležitou vlastností OC a umožňuje její použití v klinické praxi řady lékařských oborů. Celulóza i její deriváty jsou samozřejmě substrátem enzymu celulasa (štěpí celulosu na jednodušší cukry), který se vyskytuje zejména u mikroorganismů, a nepodílí se tedy na biodegradčních procesech celulósy v lidském organismu. Studie provedené jak *in vitro* ⁷⁾, tak *in vivo* ⁸⁾ ukázaly, že mechanismus degradace OC zahrnuje chemickou depolymeraci, která je následovaná enzymatickou hydrolýzou zprostředkovanou endogenními glykosidasami makrofágů. Nejedná se tedy o pomalý systémový proces odbourávání OC, ale o rychlou a lokální biodegradaci realizovanou za pomoci buněk makrofágů. Autoři navíc zjistili, že oxidovaný polymer snadněji podléhá zkrácení řetězce za vzniku oligomerů, které jsou v prostředí krve nebo plazmy následně hydrolyzovány na menší fragmenty zahrnující kyselinu glukuronovou a glukosu.

Oxidovaná regenerovaná celulóza ve fibrilární formě není výrazně odlišná od jiných produktů odvozených od Surgicel celulózy, které jsou v současnosti dostupné v klinické praxi. Přesto se zdá, že by mohla mít určité výhody oproti standardním formám celulózy, a to především při léčbě cévního krvácení a prosakování krve z kortikálních povrchových oblastí po resekci tumoru ²⁾. Další přednosti volně spojené, regenerované celulózy vycházejí z jejích fyzikálních vlastností. Ty totiž umožňují umístění OC v oblastech, kde se tento produkt rychle přizpůsobí povrchu příjemce, a tím vytvoří vhodnou, trojrozměrnou strukturu pro organizaci krev-

Tab. 1. Přehled lokálních hemostatických látek – upraveno podle ²⁾

	Kostní vosk	želatina	mikrofibrilární kolagen	oxidovaná celulóza /regenerovaná (ORC)
rok zavedení	1886	1945	1970	1942/1946
složky	včelí vosk, vazelína	čištěná zvířecí želatina	čištěný kolagen z hovězího coria	dřevná buničina (ORC)
účinek	mechanická nebo trabekulární vaskularizace kosti	vytváří fyzikální matrix, bobtná	přímá stimulace uvolnění destiček, vytváří povrch, nebobtná	mechanické působení, bobtná, tvorba gelu, interakce s proteiny a destičkami, nízké pH denaturuje globulin a albumin
absorpce	žádná	4–6 týdnů u měkkých tkání	méně než 84 dní na zvířecích modelech	záleží na použitém množství, stupni saturace krve a tkáňovém podloží
komplikace	alergie, granulom, tlak na míchu, infekce, zasahuje do hojení kostí	tlak na míchu, zasahuje do hojení kostí	zasahuje do hojení kostí, alergické reakce, infekce	tlak na míchu, zasahuje do hojení kostí, obaluje tekutiny, reakce na cizí těleso

ní sraženiny. Také se zdá, že oxidovaná celulóza je schopna navodit zástavu krvácení pomocí snížení pH, a vytvořit tak umělou sraženinu ⁹⁾. Tato sraženina má nahnědlé zbarvení, což je dáno produkcí kyselého hematinu ¹⁰⁾.

Oxidovaná celulóza nebo deriváty celulósy (jako například karboxymethylcelulóza) jsou již po řadu let používány ve formě savého tampónu z textilie nebo houby (přípravky s názvy: Surgicel (ORC), Gelitacel (OC), Benacel (OC) ^{11–13)}. Tyto formy přípravku se úspěšně používají například v léčbě mírného děložního krvácení v průběhu císařského řezu a při extrakcích v zubním lékařství ¹⁴⁾. Pro terapii krvácení z malých cév a kapilár byla připravena hemostaticky účinná směs prášku oxidované celulózy s 20% vodným roztokem dextranu s názvem Oxytelodex ¹⁵⁾. Mechanismus jeho hemostatického účinku je spojen se stimulací agregace destiček, která je následována tvorbou erytrocyt-hydroxycelulosových trombů, které vykazují adhezivní vlastnosti ¹⁶⁾. V posledních letech byla připravena směs viskózy s mirabilitem (Glauberova sůl), což umožnilo připravit savý tampón, který vykazuje vysokou adsorpční kapacitu, dobré mechanické vlastnosti a schopnost zachovat tvar ^{17–19)}. Na trhu je mimo jiné k dispozici mikrod disperzní vápenato-sodná sůl oxidované celulósy (mdoc) nebo vápenatá sůl (Traumacel). Jde o biokompatibilní dobře resorbovatelné hemostyptikum, které se ve formě prášku používá k zástavě kapilárního a parenchymatózního krvácení.

Obecně se oxidované celulósy využívá v situacích, kdy selhává snaha o elektrokauterizaci krvácejícího místa, a tím docílení hemostatického účinku. Nejčastěji se jedná o urologické, gynekologické, všeobecné chirurgické, neurochirurgické a kolorektální lékařské zákroky.

Základní charakteristiky oxidované celulósy a dalších zástupců lokálních hemostatik ukazuje tabulka 1.

Hemostatické účinky

Přesný mechanismus hemostyptického působení celulósy a jejích derivátů však není dosud zcela znám. Zna-

losti mechanismu působení celulósy na hemostázu by bylo možno zpětně využít k cílené úpravě jejích hemostyptických vlastností.

Mechanismus účinku

Mnoho prací zabývajících se podrobným studiem mechanismů hemostatického působení oxidované celulósy pochází od českých autorů ^{10, 20, 21)}. Významně tak přispěli k objasnění tohoto mechanismu. Za použití turbidimetrie a stanovením serotoninu uvolněného z krevních destiček během jejich aktivace, zjišťovali aktivaci trombocytů oxidovanou celulosou. Výsledky ukázaly, že promyté destičky a promyté destičky s 0,2 % fibrinogenu nebyly celulosou aktivovány. Destičky resuspendované v normální plazmě byly aktivovány 2% oxidovanou celulosou. Závislost aktivace destiček na čase obsahovala lag fázi a následně rychlý nárůst koncentrace serotoninu. Délka lag fáze se u normální plazmy pohybovala od 5 do 10 minut. Aktivace destiček resuspendovaných v plazmě pacientů s deficiencí faktorů VIII, IX a XII měla lag fázi prodlouženou o 10–15 minut. Oproti tomu deficiencie faktoru XIII neměla vliv na aktivaci destiček oxidovanou celulosou. Z uvedených výsledků vyplývá, že celulóza neaktivuje krevní destičky přímo, ale prostřednictvím některých složek plazmy. K aktivaci destiček celulosou neslouží ani její interakce s fibrinogenem, který je v určité konformaci schopen interagovat s membránovými glykoproteiny klidových destiček. Na aktivaci krevních destiček celulosou se podle naměřených výsledků podílejí faktory iniciační fáze koagulační kaskády vedoucí k tvorbě trombinu.

Další zajímavé, do koagulační kaskády zasahující účinky oxidované regenerované celulósy ukázala práce na tkáňových kulturách lidských fibroblastů a mezoteliálních buněk ²²⁾. Bylo zjištěno, že vlivem ORC došlo ke zvýšení exprese aktivátoru tkáňového plazminogenu (tPA) u mezoteliálních buněk, a dále ke zvýšení poměru tPA – PAI-1 (inhibitor aktivace plazminogenu), což ukazuje na celkové zvýšení fibrinolytické aktivity. To má za

následek rozpouštění fibrinu a hojení ran bez vzniku pooperačních srůstů.

Účinky na zvířecích modelech

Krvácení v průběhu operace, které se nedaří držet plně pod kontrolou, může způsobit život ohrožující komplikace. Schopnost kombinovaného preparátu s obsahem vankomycinu a ORC kontrolovat krvácení v oblasti parietální pleury navozené chirurgicky byla testována na třech experimentálních skupinách laboratorních králíků²³⁾. Hodnotila se účinnost samotné ORC a její kombinace s vankomycinem proti kontrole. Výsledek pokusu ukázal, že intenzita krvácení ve skupině kombinující vankomycin s ORC byla menší ve srovnání s oběma dalšími skupinami.

V jiné práci byl hemostatický účinek oxidované celulosy potvrzen na laboratorních králících, u nichž byl navozen defekt obalu varlete, tvořeného tuhým vazivem²⁴⁾. Kromě zástavy krvácení došlo vlivem oxidované celulosy k regeneraci a zhojení rány v průběhu 6 týdnů, a to bez vzniku reakce na cizí těleso.

Účinnost ORC při regeneraci chirurgicky navozeného defektu kyčelní kosti byla sledována u psů a porovnána s dalšími třemi lokálními hemostatickými látkami²⁵⁾. Výsledky experimentu ukázaly, že účinnost mikrofibrilárního kolagenu, želatinové pěny i ORC byla v průběhu dvouměsíční kostní regenerace srovnatelná, zatímco kostní vosk byl v této indikaci nevhodný.

Komplikace a omezení

Použití hemostatických přípravků založených na celuloze má určitá omezení. Nemohou být používána k vysušení a vyčištění po tom, co dojde k zástavě krvácení. Jakmile je ho dosaženo, doporučuje se hemostatika tohoto typu odstranit z místa obklopujícího poškozené tkáně (kosti, kostní dřev, optické nervy a chiasma), jinak by mohlo dojít k nebezpečným kompresím těchto struktur. Tyto přípravky také nejsou určeny pro zástavu krvácení velkých cév¹⁵⁾.

Tři případy paraplegie po chirurgické operaci hrudníku, kde byla pro kontrolu krvácení použita ORC, byly zdokumentovány Brodbeltem et al.²⁶⁾. Bylo zjištěno, že ORC prošla skrze intervertebrální foramen a způsobila tlak na míchu. Na základě těchto i jiných dat^{27, 28)} bylo doporučeno, že ORC by v případě jakýchkoliv intraspinálních a perispinálních procedur neměla být použita, respektive by mělo dojít k úplnému odstranění ORC ihned po zástavě krvácení.

Přestože oxidovaná celuloza patří mezi látky s velmi dobrou biokompatibilitou, může se při jejím použití také objevit nebezpečná reakce organismu na přítomnost cizího tělesa. Takové případy byly popsány například u pacientů s benigním nádorem mozkové pleny, kdy se po dvou a dvanácti měsících od odstranění intrakraniálního meningiomu objevila granulomatózní reakce na oxidovanou celulosu použitou při zástavě krvácení²⁹⁾.

Další účinky oxidované celulosy

Oxidovaná celuloza vykazuje vedle účinků hemostatických také zajímavé antioxidační, antimikrobiální a rány-hojící vlastnosti¹⁵⁾.

Antioxidační účinky

Problémem chronických nehojících se ran může být tvorba exsudátů, obsahujících vysokou hladinu proteolytických enzymů, jako je například elastáza pocházející z polymorfonukleárních granulocytů (označovaná jako PMN elastáza), dále reaktivní formy kyslíku (ROS) nebo reaktivní formy dusíku (RNS). Tato nadprodukce proteolytických enzymů totiž vede ke sníženým koncentracím růstových faktorů a inhibitorů proteináz, což může mít za následek dysbalanci mezi degradačními pochody a procesy remodelace tkáně. Proto by snížení protein-degradačních enzymů a zhasnutí ROS a RNS v místě poškozené tkáně mohlo výrazně podpořit léčbu špatně se hojících ran.

Ve studii, která se zaměřila na hodnocení antioxidačních vlastností oxidované regenerované celulosy, autoři porovnávali tuto schopnost jak samotné ORC, tak její kombinace s kolagenem v podmínkách *in vitro*³⁰⁾. Cílem bylo nejen zjistit výše uvedené účinky ORC, ale také její schopnost ovlivnit koncentraci a aktivitu PMN elastasy v exsudátech chronických ran. Pomocí chemiluminescenčních, fluorescenčních a ELISA metod bylo zjištěno, že jak ORC samotná, tak její kombinace s kolagenem vykazovaly antioxidační aktivitu, a navíc dokázaly i snížit koncentraci a aktivitu PMN elastázy ve studovaných vzorcích.

Antibakteriální účinky

Jednou z hlavních výhod oxidované celulosy je její poměrně silný antibakteriální účinek vůči širokému spektru patogenních mikroorganismů, který byl potvrzen jak v *in vitro* studiích, tak *in vivo*²⁾. Bylo zjištěno, že ve srovnání s želatinovými hemostatickými preparáty byla oxidovaná celuloza antibakteriálně účinnější²⁾. Jiná práce srovnávala antibakteriální vlastnosti oxidované celulosy a mikrofibrilárního kolagenu na zvířecím modelu experimentálně navozeného subkutánního poranění s následnou kontaminací rány patogenem³¹⁾. Studie ukázala, že po inokulaci kmene *Staphylococcus aureus* do rány byl antimikrobiální účinek oxidované celulosy vyšší, než tomu bylo v případě mikrofibrilárního kolagenu.

Tento, v léčbě hojení krvácejících ran prospěšný účinek, je rychlý a zřejmě je dán snížením pH v místě aplikace. Mechanismus antibakteriálního účinku oxidované celulosy se vysvětluje schopností zvýšit kyselost prostředí obklopující bakterii, a tím umožnit přirozeným obranným mechanismům hostitele překonat infekční agens¹⁾.

Uvedená vlastnost oxidované celulosy byla potvrzena také u mikroorganismů rezistentních vůči antibiotikům³²⁾. Pro účely takového testování byla hodnocena účinnost ORC proti methicilin-rezistentním kmenům *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis*,

vankomycin-rezistentnímu *Enterococcus*, penicilin-rezistentnímu *Streptococcus pneumoniae* a nerezistentním kmenům *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Výsledky ukázaly, že kmeny rezistentní vůči působení vybraných antibiotik zůstaly citlivými vůči antimikrobiálnímu působení ORC. Navíc se předpokládá, že díky snížení pH prostřednictvím ORC se ovlivní životaschopnost širokého spektra bakterií, přičemž tento účinek není mechanismus-specifický jako u používaných antibiotik, a tím by nemělo u bakterií dojít ke vzniku rezistence k pH efektu ORC.

Rányhojící vlastnosti

Za poslední rok se objevilo několik prací, které referují o dobrých hojících vlastnostech ORC nebo její kombinace s dalšími látkami při terapii špatně se hojících ran. Jedna z prací testovala tyto schopnosti obkladu ORC/kolagen u diabetických pacientů s chronickými vředy na dolních končetinách a porovnávala je s účinností autologních růstových faktorů³³⁾. Po uplynutí 8 týdnů analýza výsledků ukázala, že u experimentální skupiny kombinující obklady ORC/kolagen s autologními růstovými faktory došlo k signifikantní redukci všech sledovaných ran oproti skupinám léčeným pouze ORC/kolagen nebo autologními růstovými faktory samostatně. Bylo konstatováno, že tyto proteasy-modulující obklady působí synergicky s autologními růstovými faktory a zvyšují jejich účinnost v terapii diabetických defektů dolních končetin. Potvrzení schopnosti kombinace ORC/kolagen chránit růstové faktory a granulaci tkání inhibičním působením proti proteázám vyskytujícím se v chronických ranách přináší také další práce z roku 2007³⁴⁾.

Klinická studie provedená na 40 pacientech po rekonstrukční operaci různého typu hodnotila hojivé účinky ORC při léčbě ran donorových míst kožních štěpů. Práce ukázala, že rány hojící, antibakteriální, hemostatické a biodegradabilní vlastnosti ORC mohou zajistit využití této látky jako alternativní metody léčby ran donorových míst kožních štěpů³⁵⁾.

ZÁVĚR

Látky s hemostatickými vlastnostmi jsou široce využívány v různých oblastech medicíny. Zatímco jednotlivé specifické vlastnosti těchto látek potřebné pro individuální použití mohou být rozdílné, z obecného pohledu mají pomoci koagulačnímu systému pacienta rychle vytvořit krevní sraženinu uzavírající vzniklé poranění.

Závěrem lze konstatovat, že díky svým dobrým hemostatickým účinkům, vysoké biosolubilitě a biodegradabilitě, antioxidačním a rány hojícím vlastnostem představuje oxidovaná celulóza vhodný prostředek při terapii krvácivých stavů v různých oblastech medicíny.

ny. Navíc, potvrzené baktericidní účinky OC vůči širokému spektru aerobních i anaerobních patogenů zvyšují terapeutický potenciál této látky pro použití v klinické praxi.

Práce byla realizovaná v rámci grantového projektu 2A-1TP1/073 Ministerstva průmyslu a obchodu ČR.

LITERATURA

1. **Wagner, W. R., Pachence, J. M., Ristich, J. et al.:** J. Surg. Res., 1996; 66, 100–108.
2. **Schonauer, C., Tessitore, E., Barbagallo, G. et al.:** Eur. Spine J., 2004; 13 (Suppl. 1), S89–S96.
3. **Raccuia, J. S., Simonian, G., Dardik, M. et al.:** Am. J. Surg., 1992; 2, 234–238.
4. **Oto, A., Remer, E. M., O'Malley, C. M. et al.:** Am. J. Roentgenol., 1999; 6, 1481–1488.
5. **Levy, M. L., Day D. J., Fukushima, T.:** Neurosurgery, 1997; 41, 701–702.
6. **Voormolen, J. H., Ringers, J., Bots, G. T. et al.:** Neurosurgery, 1997; 20, 702–709.
7. **Dimitrijevič, S. D., Tatarko, M., Gracy, R. W.:** Carbohydr. Res., 1990; 2, 247–256.
8. **Dimitrijevič, S. D., Tatarko, M., Gracy, R. W. et al.:** Carbohydr. Res., 1990; 2, 331–341.
9. **Achauer, B. M., Black, K.S., Grosmark, D.M. et al.:** J. Microsurg., 1982; 3, 242–247.
10. **Mášová, L., Ryšavá, J., Křížová, P. et al.:** Sb. Lek., 2003; 2, 231–236.
11. **Ryšavá, J., Mášová, L., Dyr, J. et al.:** Čas. Lék. čes., 2002; 141, 50–53.
12. **Stiluehl, R., Uitmor, I., Sehferstejn, E.:** RF Patent No. 2136319 (1999); Byull. Izobret., 1999; 25.
13. **Kothbauer, K., Jallo, G., Siffert, J. et al.:** J. Neurosurg., 2001; 3, 503–506.
14. **Sharma, J., Malhotra, M., Pundir, P.:** Int. J. Gynaec. Obstet., 2003; 3, 271–275.
15. **Belozerskaya, G. G., Makarov, V. A., Zhidkov, E. A. et al.:** Pharm. Chem. J., 2006; 7, 353–359.
16. **Daurova, T. T., Andreev, S. D.:** Klin. Khirurg. 1981; 1, 5–7.
17. **Taniguchi, K., Kohno, I., Tanabe, R. et al.:** Eur. Patent No. 1269951 A1 (2001).
18. **Pendharkar, S. M.:** Eur. Patent No. 1424085 A1 (2004).
19. **Guo, J., Looney, D., Zhang, G. et al.:** Eur. Patent No. 1378255 A2 (2003).
20. **Ryšavá, J., Dyr, J. E., Homola, J. et al.:** Sensors and Actuators B: Chemical, 2003; 1, 243–249.
21. **Křížová, P., Mášová, L., Suttner, J. et al.:** J. Biomed. Mater. Res. A., 2007; 2, 274–280.
22. **Gago, L. A., Saed, G., Elhammady, E. et al.:** Fertil Steril., 2006; 86 (Suppl 4), 1223–1227.
23. **Kanko, M., Liman, T., Topcu, S.:** J. Invest. Surg., 2006; 5, 323–327.
24. **El-Assmy, A., Eassa, W., El-Hamid, M. A. et al.:** BJU Int., 2007; 5, 1098–1102.
25. **Finn, M. D., Schow, S. R., Schneiderman, E. D.:** J. Oral. Maxillofac. Surg., 1992; 6, 608–612.
26. **Broadbelt, A. R., Miles, J. B., Foy, P. M. et al.:** Ann. R. Coll. Surg. Engl., 2002; 2, 97–99.
27. **Cherian, R. A., Haq, N.:** Ind. J. Radiol. Imag., 1999; 2, 49–51.
28. **Iwabuchi, S., Koike, K., Okabe, T. et al.:** Surg. Today, 1997; 10, 969–970.

29. Sandhu, G. S., Elempuru-Camiruaga, J. A., Buckley, S.: Br. J. Neurosurg., 1996; 6, 617–619.
30. Schönfelder, U., Abel, M., Wiegand, C. et al.: Biomaterials. 2005; 33, 6664–6673.
31. Scher, K. S., Coil, J. A. Jr.: Surgery, 1992; 3, 301–304.
32. Spangler, D., Rothenburger, S., Nguyen, K. et al.: Surg. Infect. (Larchmt.), 2003; 3, 255–262.
33. Kakagia, D. D., Kazakos, K. J., Xarchas, K. C. et al.: J. Diabetes Complications, 2007; 6, 387–391.
34. Hollister, C., Li, V. W.: Nurs. Clin. North. Am., 2007; 3, 457–465.
35. Uysal, A. C., Alagoz, M. S., Orbay, H. et al.: Ann. Plast. Surg., 2006; 1, 60–64.

NOVÉ KNHY

Rusek, V., Valášková, L., Drha J.: **Kouzlo barokní lékárny v Kuksu**. Hradec Králové, Eskira, 2007, 62 s. ISBN 978-80-902542-5-1.

Naše významná farmaceutická památka se po mnoha letech dočkala vydání důstojné publikace. Její úvod je věnován zakladateli celého památkového objektu, v němž se nachází České farmaceutické muzeum, do kterého je původní barokní oficína vkomponována. Hrabě František Antonín Špork (1662–1738) byl svéráznou osobností. Na svoji dobu velice vzdělaný, ale také poněkud výstřední majitel několika panství využil nálezu léčivých pramenů na svých pozemcích a vybudoval tam nejenom lázně, ale také hospital a pro sebe zámeček i hrobku. Součástí špitálu, v němž zajišťovali péči příslušníci náboženského řádu Milosrdných bratří, byla od roku 1743 také lékárna, jejíž bohatě vyzdobená oficína se bez velkých změn zachovala dodneška. Naproti tomu lázně svého zakladatele dlouho nepřežily. Špork byl také mecenášem sochaře Matyáše Brauna (1681–1738), jehož dílo na Kuksu též recenzovaná publikace připomíná.

Lázním, hospitalu a činnosti řádu Milosrdných bratří jsou věnovány samostatné kapitoly, bohatě doplněné fotografiemi. Vlastním jád-

rem publikace je oddíl věnovaný lékárně a doplněný zprávou o Českém farmaceutickém muzeu. Je v něm uvedena stručná historie původně domácí, později i veřejnosti přístupné lékárny a podrobně je popsána bohatá vnitřní výzdoba a zařízení oficíny. Detailní popis by bylo vhodné doplnit ještě situačním plánkem. Jako doprovod popisu vybavení slouží informace o rozsahu činností, prováděných v oficíně i v suterénní laboratoři a také přehled odborné zdravotnické literatury, která se dochovala v knihovně hospitalu.

Závěrečná krátká studie o Českém farmaceutickém muzeu přináší přehled expozice, která navazuje na oficínu a je rozmístěna v sousedních místnostech. Tato expozice vznikala postupně a snaží se zachytit rozvoj farmacie po všech stránkách. Jejím základem je téměř sedmdesátiletá záchranná a sběratelská činnost mnoha našich farmaceutů. Tu by bylo možno doložit údaji o rozsáhlém depozitáři muzea.

Závěr knihy tvoří rozsáhlé, desetistránkové souhrny v němčině a angličtině a seznam literatury a pramenů. Text je doplněn 53 fotografiemi, z nichž osm pochází z první poloviny 20. století. U některých novodobých fotografií je dána přednost uměleckému dojmu před dokumentární výpovědí. Publikace vhodně poslouží nejenom propagaci Kuksu, jeho barokní lékárny a Českého farmaceutického muzea, ale také jako impulz k dalšímu studiu dějin naší farmacie.

P. Drábek

EXCERPTUM

● Podvýživa a nevhodná výživa

Vyšší věk a nevhodné léky mohou být příčinou rizikových problémů podvýživy nemocných.

Podvýživa nebo nevhodná výživa hlavně u dětí se dnes vyskytuje především v rozvojových zemích, příp. v záplavových oblastech. Naproti tomu v bohatých, průmyslových zemích je typická hyperkalorická výživa s přebytkem tuků, která je hlavní příčinou některých chorob jako cukrovky nebo hypertenze. V současné době se těmto otázkám věnovala pozornost u hospitalizovaných pacientů v 6 univerzitních nemocnicích (v Německu a Rakousku) v letech 2000–2003. Celkem se hodnotila skupina 1900 nemocných z různých oddělení nemocnic a podle jejich výživy se zařadili do tří skupin: SGA – dobrá výživa, SGB – částečná podvýživa a SGAC – nemocní s těžkou podvýživou. Pacienti byli hospitalizováni na různých odděleních: chirurgickém,

gastroenterologickém, na kardiologii, urologii, onkologii, geriatrii aj. Podle věku se sledovaní nemocní dělili do těchto 7 skupin: 18 až 39letí, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 a nemocní starší než 80 let. Při srovnání stavu podvýživy se potvrdil význam věku u hospitalizovaných pacientů: Do 50 let byly jen ojedinělé výskyty podvýživy, větší výskyt byl u nemocných nad 70 let a největší u pacientů nad 80 let. Podle druhu chorob byla zjištěna podvýživa na geriatrických odděleních (nad 55 %), druhou početnou skupinu tvořili nemocní z onkologie a gastroenterologie, kde byl výskyt podvýživy mezi 30–40 %.

Jako jednu z příčin podvýživy těchto nemocných si lze vysvětlit podáváním nevhodných forem léků, které u těžce nemocných přetěžují žaludek, a tím dojde ke ztrátě chuti i k nadýmání. Proto je lépe podávat léky jako roztoky, které se lépe vstřebávají. Takové studie jsou zajímavé nejen z terapeutických hledisek, ale také zdůrazněním výběru vhodných forem léků a jejich vlivu při výskytech podvýživy u hospitalizovaných nemocných.

Panknin, H. T.: *Krankenhauspharmazie*, 2007; 28, 451–452.

J. Malý