

Možnosti využití hyaluronátu sodného ve farmacii a medicíně

Possibilities of using sodium hyaluronate in pharmaceutical and medical fields

Veronika Pechová • Jan Gajdziok

Došlo 12. července 2017 / Přijato 27. července 2017

Souhrn

Hyaluronát sodný představuje moderní biomateriál pro široké využití ve farmacii a medicíně. Jedná se o tělu vlastní glykosaminoglykan, který se vyskytuje především v mezibuněčné hmotě, synoviální tekutině, kloubní chrupavce, pokožce a očním sklivci. Funguje jako signální molekula imunologických dějů, ovlivňuje mobilitu a adhezi buněk, hojení ran a má také významné antioxidační vlastnosti. Praktické využití proto nachází v řadě oborů medicíny při potřebě doplnění do tkání v případě jeho nedostatku, nebo v rámci prevence i léčby vybraných onemocnění. Díky svým hydratačním, regeneračním a ochranným účinkům se využívá rovněž v kosmetice.

Klíčová slova: hyaluronát sodný • kyselina hyaluronová • hyaluronan • deriváty hyaluronátu sodného • léčkové formy • medicínské využití

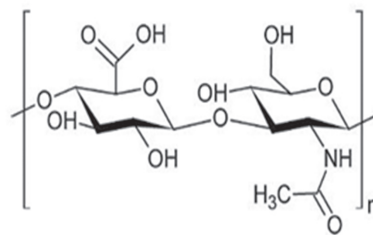
Summary

Sodium hyaluronate represents a contemporary biomaterial with broad use in different pharmaceutical and medical fields. It is a physiological glycosaminoglycan, which occurs primarily in the extracellular matrix, synovial fluid, cartilage, epidermis and vitreous body. It plays a critical role as a signalling molecule in immunological processes, cell motility and wound healing, and it possesses antioxidant activity. It is used in many fields of medicine if supplementation of hyaluronan is needed or in the cases of preventive and therapeutic interventions. Thanks to its moisturizing, regenerative and protective effects it is used in cosmetics as well.

Key words: sodium hyaluronate • hyaluronic acid • hyaluronan • derivatives of sodium hyaluronate • dosage forms • medicinal use

Úvod a základní vlastnosti hyaluronátu sodného

Hyaluronát sodný (sodná sůl kyseliny hyaluronové, hyaluronan, HS) je glykosaminoglykan (GAG) složený z disacharidových podjednotek kyseliny *D*-glukuronové a *N*-acetyl-*D*-glukosaminu¹⁾. Kyselina hyaluronová (HA) se při fyziologickém pH vykytuje ve formě sodné soli, tzv. hyaluronanu²⁾. Jedná se o jediný GAG, jehož monomerní jednotka neobsahuje zbytek kyseliny sírové ani není jinak modifikována³⁾. Strukturu monomerní jednotky HA znázorňuje obrázek 1. Jedná se o aniontový biopolymer, který se nachází ve většině tělních tekutin a tkáních savců s největším zastoupením v mezibuněčné hmotě a v měkkých pojivových tkáních^{4, 5)}. HS je vytvářen řadou buněk, přičemž nejvýznamněji se na jeho syntéze podílejí především fibroblasty, keratinocyty a chondrocyty. V lidském těle o hmotnosti 70 kg je obsaženo přibližně 15 g HS⁶⁾. Funkční skupiny činí HS natolik hydrofilním, že je schopen vázat až 1000krát více vody, než by vyplývalo z jeho struktury³⁾.



Obr. 1. Monomerní jednotka kyseliny hyaluronové⁴⁾

Izolovaný HS je ve formě bílého nebo téměř bílého velmi hygroskopického prášku, který je v závislosti na typu HS mírně nebo dobře rozpustný ve vodě¹⁾. Typickou vlastností HS v hydratovaném stavu je jeho viskoelasticita, která se může měnit v závislosti na smykovém namáhání a oscilačním pohybu. Viskozita 1% roztoku HA o relativní molekulové hmotnosti (*Mr*) 3–4 MDa je asi 500 000krát vyšší než viskozita vody. Hodnota viskozity však může poklesnout až 1000krát, pokud je roztok HA protlačen tenkou jehlou. Důsledkem rychlého pohybu tedy viskozita klesá a současně se zvyšuje elasticita roztoku, čímž se omezí vnitřní tření a umožní se obnovení původního stavu způsobeného deformací⁷⁾. HS představuje ideální biologický lubrikant, protože snižuje pracovní zátěž během rychlých pohybů. Viskozita

i elasticita roztoku je ovlivněna jak molární hmotností použitého HS, tak také jeho koncentrací, což jsou důležité faktory podmiňující jeho medicínské využití³⁾.

HS je zapojen do řady klíčových procesů, které probíhají v organismu, jako je např. buněčná signalizace, hojení ran a regenerace tkání s omezením nadměrného jizvení⁵⁾. HS má nezastupitelnou úlohu v embryogenezi a následně v rámci celého nitroděložního vývoje plodu⁶⁾. Mezi další důležité fyziologické funkce HS se mimo jiné řadí podíl na udržování osmotického tlaku, zabezpečení hydratace tkání a rohové vrstvy kůže, lubrikace chrupavek a prevence poškození tkání oxidačním stresem vychytáváním volných radikálů^{8,9)}.

Biologický poločas HS je zpravidla velmi krátký (např. 0,5–1 den v kloubech; 1–2 hodiny v přední komoře oční; avšak 20–70 dní ve sklivci). Proto musí být nastolena rovnováha mezi místní syntézou HS prostřednictvím enzymu hyaluronan-syntasy v příslušných tkáních a degradací HS prostřednictvím hyaluronidas. Rozklad HS částečně probíhá přímo v tkáních a dále v místních lymfatických uzlinách a v játrech³⁾.

Výroba hyaluronátu sodného

V roce 1934 byla HA poprvé izolovaná ze sklivce kravského oka. Její název byl odvozen z řeckého označení pro sklo/sklivitý „hyalos/hyaloid“ a názvu „uronat“ označující uronovou kyselinu^{10,11)}. Následně byla HA získávána ze synoviální tekutiny, pupeční šňůry nebo kůže¹²⁾. Tradiční způsob výroby představuje extrakci HS z kohoutích hřebínků¹⁾, která je založena na enzymatickém štěpení s následnou separací a purifikací produktu¹²⁾. V současnosti se HS získává především fermentací z grampozitivních bakterií rodu *Streptococcus sp.*^{1,4)} Například firma Contipro a. s. (Dolní Dobrouč, CZ) vyrábí HS biotechnologickým postupem fermentací z bakteriálního kmene *Streptococcus equi susp. zooepidemicus*¹³⁾.

Modifikace a deriváty hyaluronátu sodného

HS se využívá v lineární přírodní formě, nebo jako chemicky modifikovaný HS. Modifikací lineárního řetězce se připravují buď deriváty HS, nebo trojrozměrné zesíťované formy HS vytvořením kovalentních vazeb mezi jednotlivými lineárními řetězci¹⁴⁾. Schématické znázornění možných forem HS je uvedeno na obrázku 2.

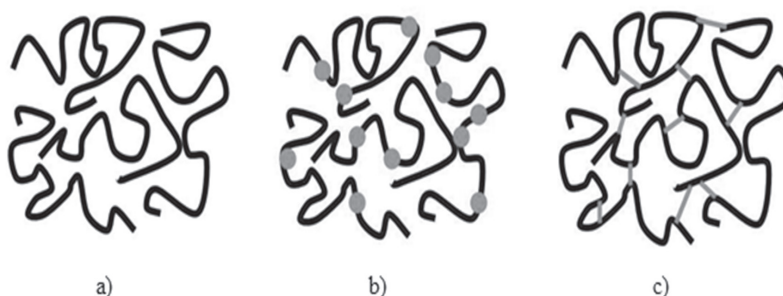
Vedle řady fyziologických funkcí se přírodní HS pro své výhodné viskoelastické a reologické vlastnosti využívá především v oftalmologii, ortopedii nebo např. při hojení ran. Navázáním funkčních skupin prostřednictvím chemické modifikace přírodního HS lze rozšířit možnosti medicínského využití HS změnou jeho vlastností. Deriváty HS, označované také jako hylany, jsou rozsáhlou skupinou různých variant chemických modifikací nativního HS¹⁵⁾. Hlavním důvodem pro přípravu derivátů HS je především zabránění rychlému rozkladu nativního HS v organismu. Například esterifikací karboxylové skupiny dochází ke zvýšení hydrofobního charakteru molekuly, čímž se prodlouží biologický poločas esterifikovaného HS. Estery jsou nejběžnější deriváty HS s hlavním využitím ve tkáňovém inženýrství. Zesíťované formy vynikají především větší mechanickou odolností a své využití proto nacházejí např. ve formě intraartikulárních injekcí v terapii osteoartrózy, v tkáňovém inženýrství nebo jako výplně vrásek v estetické medicíně¹⁴⁾.

Praktické využití hyaluronátu sodného ve farmacii a medicíně

HS se ve velké míře využívá pro výrobu léčiv, zdravotnických prostředků a kosmetických přípravků⁴⁾, kde se uplatňují jeho výhodné vlastnosti, a to především biokompatibilita, biodegradovatelnost a nepůsobení imunitní odpovědi po podání do organismu¹⁶⁾. Klinicky se HS používá jako diagnostický marker pro řadu chorobných stavů, včetně rakoviny, revmatoidní artritidy, jaterních chorob a také jako časný marker pro hrozící rejekci transplantovaného orgánu⁵⁾. V případě rakovinného bujení je prokázáno nejméně 14 typů karcinomu, u kterých byla zjištěna zvýšená koncentrace HS, a to jak přímo v buňkách samotných, tak i v mezibuněčném stromatu. Pro své vynikající viskoelastické vlastnosti se HS využívá v oční chirurgii, při artroskopických operacích a v terapii osteoartrózy, jako výplň vrásek v plastické chirurgii, při terapii močové inkontinence, při endoskopických operacích k prevenci jizvení, k intravezikální instalaci při cystitidách a v očních či nosních kapkách⁶⁾.

Oční podání hyaluronátu sodného

HS je viskoelastickým a mukoadhezivním polymerem, který je přirozenou součástí lidského oka¹⁷⁾. V humánní medicíně byl HS poprvé využit v padesátých letech 20. století jako náhrada sklivce při operaci oka. Roztok HS



Obr. 2. Formy HS – a) lineární forma, b) chemicky modifikovaný HS, c) zesíťovaný HS¹⁴⁾

Tab. 1. Příklady lékových a aplikačních forem s obsahem HS^(34, 35, 37, 41–45, 53–59)

Léková/aplikační forma	Obchodní název	Výrobce	Poznámky
viskochirurgické pomůcky pro intraokulární aplikaci	Provisc® Healon®	Alcon (USA) Abbott (USA)	kohezivní typ
	Viscoat®	Alcon (USA)	disperzivní typ (HS a chondroitin)
oční kapky	Hyabak®	SpectrumThea (VB)	ABAK systém
	Hylo-comod® Hylo®-fresh Hylo®-gel	Ursapharm (SRN)	COMOD systém
viskosuplementační roztoky pro intraartikulární aplikaci	Orthovisc®	Anika Therapeutics (USA)	HS živočišného původu
	Sinovial®	IBSA (CH)	HS biotechnologického původu
kloubní výživa pro perorální podání	Hyalfit®	DACOM® PHARMA (CZ)	tvrdé tobolky
	Hyalgel®	Silvita (CZ)	sirup
bariérové prostředky pro prevenci srůstů	Hyalobarrier®	Nordic Pharma Group (VB)	gel
	Seprafilm®	Genzyme Corporation (USA)	bioresorbovatelná membrána z HS a karmelosy
přípravky na podporu hojení ran	Hyiodine®	Contipro (CZ)	gel
	Ialugen® Plus	IBSA (CH)	krém/krytí kombinace HS se sodnou solí sulfadiazinu
přípravky na podporu hojení slizničních defektů	Gelclair®	Helsinn Healthcare SA (CH)	gel na bázi PVP a HS
	Trud™	MDT Int'l SA (CH)	rektální suspenze
	Cicatridina	Farma-Derma (IT)	vaginální čípky, mast, sprej

ve formě intraokulární injekce se využívá v oční chirurgii i v současnosti, a to k udržení tvaru oka, především pak v chirurgii katarakty k udržování hloubky přední komory oční⁽¹⁾. Pro intraokulární chirurgické výkony je na trhu dostupná řada viskochirurgických pomůcek (angl. ophthalmic viscosurgical devices, OVD), především viskoelastických roztoků, které se liší svými fyzikálně-chemickými a reologickými vlastnostmi (tab. 1). Jedná se o speciální roztoky užívané při operacích k ochraně rohovkového endotelu, ke stabilizaci tkáně během zákroku, k vyrovnání tlaku v předním a zadním segmentu oka nebo pro vytvoření dostatečného prostoru pro manipulaci v přední komoře oční během operace. Hlavními atributy viskoelastického materiálu jsou mj. viskozita, kohezivita nebo elasticita. OVD se dělí podle Mr a hodnoty klidové viskozity na kohezivní (vysoká Mr, vyšší viskozita) a disperzivní (nízká Mr, nižší viskozita)^(18, 19).

HS nachází široké využití jako oční lubrikant ve formě očních kapek v symptomatické léčbě syndromu suchého oka⁽²⁰⁾. Konzervativní způsob léčby spočívá v substituci nedostatečného přirozeného slzného filmu formou očních kapek (tzv. umělé slzy)⁽²¹⁾ nebo formou mastí, gelů a očních sprejů na bázi lipozomů⁽²²⁾. Po aplikaci očních kapek s obsahem HS se na rohovce vytváří hydrogelová vrstva, která nahrazuje přirozený slzný film a současně může urychlit hojení endotelu rohovky (např. po poranění nebo po operaci oka)⁽¹⁷⁾. Oční kapky s obsahem HS (případně též s obsahem karbomeru nebo xyloglukanu) jsou charakteristické vyšší viskozitou, a proto se využívají převážně u těžších forem syndromu suchého oka. Povidon, polyvinylalkohol nebo karmelosa sodná

sůl se z důvodu nižší viskozity očních kapek doporučují u lehčích forem syndromu suchého oka⁽²¹⁾. Příklady očních kapek s obsahem HS jsou uvedeny v tabulce 1. Především u těžších forem syndromu suchého oka představuje optimální řešení podání sterilních jednorázových preparátů v jednodávkovém obalu nebo jiné aplikační formy bez konzervačních přísad⁽²²⁾. Výhodným řešením je využití speciálních vícedávkových obalů, konkrétně systému COMOD® a systému ABAK®⁽²³⁾, které se často využívají jako primární obal u očních kapek s obsahem HS (tab. 1). Oba systémy umožňují uchovávat větší množství tekuté formy po otevření sterilní, aniž by do nich byly přidány konzervační látky. Základem systému COMOD® (CONTinuous MONoDose system) je tzv. „airless pump“. Jedná se o dávkovací mechanismus se dvěma ventily, které zabraňují průniku vzduchu a kapaliny do nádoby. Do sterilního roztoku se tak nemohou dostat nežádoucí mikroorganismy z prostředí. Stlačením dna lahvičky dojde k vykápnutí přesně odměřeného množství očních kapek. Ventily a ostatní části nádoby, které jsou v kontaktu s roztokem, jsou navíc postříbřené, což znemožňuje množení bakterií⁽²⁴⁾. Speciální obal se systémem ABAK® obsahuje antibakteriální filtr z nylonového vlákna o tloušťce 0,2 µm, přes který se před odebráním každé dávky oční kapky přefiltrují⁽²⁵⁾.

Intraartikulární podání hyaluronátu sodného a kloubní výživa

Hlavní složkou synoviální tekutiny je HS, jehož koncentrace a Mr je v kloubech postižených osteoartrózou oproti normálnímu stavu pozměněna, s čímž souvisí nižší

viskozita a elasticita synoviální tekutiny v kloubech postižených artrózou oproti kloubům zdravým^{26, 27}). Visko-suplementace představuje léčebný postup, kdy formou intraartikulární injekce je do prostoru kloubního pouzdra aplikován roztok s obsahem vysokomolekulárního HS. Jedná se o terapeutický přístup využívaný u pacientů s osteoartrózou za účelem zlepšení reologických parametrů v kloubech postižených artrózou³¹). Přípravky s obsahem HS mají účinky jak přímé (lubrikace, hydratace, neutralizace volných radikálů, zakrytí nociceptorů), tak také nepřímé, zprostředkované aktivací receptoru CD44 (protizánětlivé působení, indukce syntézy endogenního HS a proteoglykanů). Injekce je přitom možné aplikovat do všech kloubů, nejlépe však do kloubů nosných²⁸). HS byl poprvé aplikován v sedmdesátých letech 20. století do poraněných kloubů závodních koní s osteoartrózou v kombinaci s metylprednisolon acetátem. U této kombinace se zaznamenaly klinicky lepší výsledky než v případě samotného podávání steroidů^{26, 29}). Na trhu existuje řada přípravků pro viskosuplementaci (viz tab. 1), které se mezi sebou liší Mr, původem (HS živočišného nebo biotechnologického původu) a chemickými modifikacemi použitého HS. Dělí se na přípravky s nízkou Mr (< 700 kDa), se střední Mr (800–1500 kDa) a na preparáty s vysokou Mr (> 1500 kDa). S nárůstem Mr se prodlužuje nitrokloubní poločas a délka působení HS²⁸). Obecně platí, že přípravky s nižší Mr mají rychlejší nástup účinku, jejich degradace v kloubu je však také rychlejší (cca 10 hodin). Přípravky s vysokou Mr přetrvávají v kloubu až 40 hodin a léčebný účinek trvá i řadu měsíců³⁰). Stabilizace chemických vazeb zesíťováním HS vede u vysokomolekulárních přípravků k vysoké viskozitě, což může indukovat jejich imunogenicitu. Naopak nízkomolekulární přípravky představují nejčastěji pouze fragmenty přirozeného HS a jejich podávání bývá provázeno minimálním výskytem imunologických či alergických reakcí²⁸).

Na trhu rovněž existují preparáty s obsahem HS určené pro perorální podání v různých lékových formách, např. tobolky, tablety, gely a sirupy. Využívají se pro podporu kloubní regenerace, při prevenci osteoporózy, případně také pro zlepšení kvality kůže a podporu růstu a kvality vlasů³¹). Absorpce HA po perorálním podání a její distribuce do pojivových tkání byla experimentálně potvrzena u laboratorních zvířat (potkan, pes) zobrazením HA značené radionuklidem ^{99m}technecium (^{99m}Tc-HA) v kloubech, kostech a kůži laboratorních zvířat³²). Příklady doplňků stravy s obsahem HS jsou uvedeny v tabulce 1.

Hyaluronát sodný v chirurgických oborech

HS jakožto vysoce hydrofilní látka se využívá v chirurgii tělních dutin za účelem minimalizace tvorby srůstů¹¹). Srůsty (adheze) jsou abnormální spojení mezi tkáněmi a orgány, které mohou být vrozené nebo získané. Získané srůsty jsou jednou z nejčastějších pozdních komplikací břišní a pánevní chirurgie. Srůsty mohou zapříčinit řadu zdravotních komplikací, např. střevní neprůchodnost nebo neplodnost³³). Prevence vzniku adhezí spočívá především v precizní operační technice a šetrném nakládání

s tkáněmi. Nejlepším peroperačním ošetřením rizikových míst se jeví profylaktická aplikace sterilního vysoce viskózního gelu s obsahem HA (Hyalobarrier gel®), který je na trhu dostupný ve dvou formách pro laparotomické a pro endoskopické výkony. Při aplikaci by měla být zachována integrita gelu tak, aby nanášená vrstva gelu kryla oblast operovaného ložiska a překrývala také okolní zdravou tkáň. Své využití nachází především v gynekologii a porodnictví^{34, 35}). V klinické praxi se k prevenci vzniku srůstů dále využívají fyzikální separátory a bariéry. Hlavním požadavkem na funkci bariéry je schopnost účinného oddělení traumatizované peritoneální plochy během kritického období vývoje adhezí (3–5 dnů po operaci)³⁶). Aplikace dostupných bariérových prostředků s sebou nese i určitá rizika, jako je prodloužení operačního času a přítomnost cizího tělesa v dutině břišní³⁴). Zástupcem bariérových prostředků je např. Seprafilm®. Jedná se o sterilní, bioresorbovatelnou, průsvitnou membránu složenou z modifikovaného HS a karmelosy. Používá se jako fyzikální bariéra za účelem prevence vzniku adhezí s ověřeným účinkem na zvířecích modelech i v randomizovaných klinických studiích³⁷).

Hyaluronát sodný při hojení ran

Největší podíl HS přítomného v lidském těle se nachází v kůži. Mezi hlavní funkce HS v kůži se řadí např. schopnost zadržovat vodu ve tkáni a měnit objem vázané vody v kůži, ovlivnění stlačitelnosti kůže, vliv na proliferaci a diferenciaci buněk a pozitivní ovlivnění reparačních procesů. Množství HS v kůži se mění během hojení ran, při nemocech i během stárnutí kůže³⁸). HS představuje výhodný výchozí biomateriál k získání vhodných struktur pro regeneraci tkání³⁹).

Proces hojení ran je dynamický proces, charakteristický obnovou jednotlivých složek matrix, přičemž HS plní v tomto procesu řadu funkcí. Především se jedná o podporu tvorby granulační tkáně navázáním HS na příslušné receptory, usnadnění migrace buněk do hojící se tkáně, facilitace dělení buněk a angiogeneze a také ochrana buněk proti účinku volných radikálů. HS rovněž omezuje tvorbu jizev⁴⁰). Pro hydrataci hlubokých ran a kožních defektů se využívá přípravek Hyiodine®. Jedná se o sterilní antiadhezivní a atraumatický zdravotnický prostředek ve formě gelu, který zajišťuje příznivé prostředí pro hojení rány. Jeho lubrikační vlastnosti jsou ideální pro zabránění adheze obvazu k ráně. Obsah jodového komplexu v produktu chrání HS před degradací bakteriálními enzymy a současně poskytuje antimikrobiální ochranu rány. Vysoké efektivity je dosaženo především při hojení diabetických ran, dutin a píštělí⁴¹). Přípravek Ialugen® Plus s obsahem HS a stříbrné soli sulfadiazinu s antibakteriálními účinky, dostupný v lékové formě krému nebo impregnovaného obvazu, je určen k profylaxi a léčbě infikovaných kožních lézí, konkrétně ran, odřenin a popálenin⁴²).

Hyaluronát sodný v lokální terapii sliznic

HS se rovněž využívá pro lokální léčbu zánětlivých onemocnění sliznice gastrointestinálního traktu. Bolestivé

léze sliznice dutiny ústní jsou charakteristické pro orální mukositidy, které velmi často doprovázejí chemoterapii a radioterapii, postihují pacienty s HIV nebo jsou projevem aftózní stomatitidy. Pro topickou léčbu orálních mukosidů je určený bariérový gel na bázi polyvinylpyrrolidonu a HS Gelclair®. Gelclair® vytváří ochranný film, který pomáhá mírnit bolest a zklidňuje poškození ústní sliznice^{43, 44}.

HS je důležitou součástí střevní sliznice, kde přispívá k její hydrataci a udržení integrity. K narušení fyziologických funkcí střevní sliznice dochází u ulcerózní kolitidy (UC), která se řadí mezi chronická zánětlivá onemocnění postihující sliznici tlustého střeva. UC je mimo jiné podmíněna úbytkem HS v subepiteliální bazální vrstvě. HS má na sliznici tlustého střeva antifibrotický a také imunomodulační efekt. Na českém trhu je nově k dispozici HS ve formě rektální suspenze Trud™, která je určena k doplňkové léčbě nemocných s lehkou a středně těžkou formou UC^{45, 46}. Jedná se o směs složenou z HS o vysoké Mr (1800 kDa), která ulpívá na povrchu epitelové výstelky střeva a zvyšuje viskozitu i tloušťku slizničního hleny. Druhou komponentou je nízkomolekulární HS (350 kDa), který po lokální aplikaci difunduje do mezibuněčného prostoru, kde potlačením adheze leukocytů brání jejich průniku do kapilárního řečiště, čímž potlačuje aktivitu zánětlivého procesu⁴⁶.

Při pobytu v suchém, klimatizovaném prostředí a vlivem větru a slunečního záření může vznikat pocit suché nosní sliznice. Přídavek HS do složení nosních kapek nebo spreje působí zvlhčení nosní sliznice tvorbou stabilního zvlhčujícího filmu. Kombinace dekongescentu nosní sliznice s HS je obsažena např. ve složení nosního spreje Olynth HA^{42, 47}.

Pro urychlení hojení a podporu reepitelizace po destrukčních a ablačních zákrocích na děložním čípku, po porodu, po dalších gynekologických operacích a také po přeléčeném zánětlivém a mykotickém onemocnění se využívají přípravky s obsahem HS ve formě vaginálních čípků, případně také v masti nebo ve spreji (Cicatrindina). Lokální přípravky s obsahem HS rovněž mohou zlepšit suchost vaginální sliznice v postmenopauze, v době kojení, po chemoterapii a radioterapii³⁵.

Intravezikální instilace sterilního roztoku HA a chondroitinsulfátu sodného (Ialuril®) vede k významnému snížení výskytu recidivujících symptomatických uroinfekcí a menšímu podílu multirezistentních patogenů při chronické kolonizaci sliznic dolních močových cest⁴⁸. V urologii lze využít aplikaci HS do oblasti uretry k dočasnému zlepšení potíží se stresovou inkontinencí moči⁴⁹.

Hyaluronát sodný v kosmetice

Stárnutí kůže představuje multifaktoriální proces, kdy jedním z faktorů je úbytek HS v epidermis. Nižší obsah HS v rohové vrstvě kůže vede ke ztrátě hydratace a pružnosti kůže a k rozvoji vrásek. Zároveň se v průběhu stárnutí snižuje velikost molekul HS v kůži⁵⁰. Obnovení elasticity a zjemnění textury kůže je možné řešit přidáním HS do kosmetických prostředků. HS může být formulován v různých kosmetických přípravcích, jako

jsou krémy, pleťové vody, séra, šampony, kondicionéry, koupelové oleje, rtěnky či balzámy na rty. Kosmetické prostředky s obsahem HS rovněž mohou chránit pokožku před škodlivými účinky UV záření vzhledem k omezení peroxidace lipidů v kůži v důsledku snížené tvorby volných radikálů⁵¹.

Pro omlazení kůže se v současné době rovněž využívá metoda mezoterapie. Jedná se o mnohonásobnou aplikaci mikroinjekcí s obsahem bioaktivních látek do kůže za účelem zvýšení míry hydratace a obnovení optimálního fyziologického prostředí pro fibroblasty. Intradermální aplikace sterilního roztoku HS zlepšuje hydrataci, pevnost a viskoelastické vlastnosti kůže⁵².

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Ministerstvo zdravotnictví ČR.** Český lékopis 2009. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2009.
2. **Balazs E. A., Laurent T. C., Jeanloz R. W.** Nomenclature of hyaluronic acid. *Biochem. J.* 1986; 235, 903.
3. **Schiller J., Volpi N., Hrabárová E., Šoltés L.** Hyaluronic acid: A natural biopolymer. In: Kalia S., Avérous L. (eds.) *Biopolymers: Biomedical and environmental applications*. Hoboken: John Wiley and Sons 2011.
4. **Sosnik A., das Neves J., Sarmiento B.** Mucoadhesive polymers in the design of nanodrug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Prog. Polym. Sci.* 2014; 39, 2030–2075.
5. **Volpi N., Schiller J., Stern R., Šoltés L.** Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16, 1718–1745.
6. **Slíva J., Minárik J.** Hyaluronát – nejen pasivní pozorovatel, nýbrž aktivní modulátor imunitních reakcí. *New EU Magazine of Medicine.* 2009; 1–2, 75–79.
7. **Fraser J. R., Laurent T. C., Laurent U. B.** Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997; 242, 27–33.
8. **Laurent T. C., Laurent U. B. G., Fraser J. R. E.** The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol. Cell Biol.* 1996; 74, A1–A7.
9. **Hašová M., Crhák T., Safránková B., Dvořáková J., Muthný T., Velebný V., Kubala L.** Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2011; 303, 277–284.
10. **Meyer K., Palmer J. W.** The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chem.* 1934; 107, 629–634.
11. **Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J.** Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet. Med.* 2008; 53, 397–411.
12. **Long F. D., Adams R. G., DeVore D. P.** Preparation of hyaluronic acid from eggshell membrane. US Patent No. 6946551; 2005.
13. **Contipro.** Hyaluronic acid. https://www.contipro.com/images/ProductLists/Hyaluronic-Acid_Contipro.pdf (29. 6. 2017).
14. **Schiraldi Ch., La Gatta A., de Rosa M.** Biotechnological Production and Application of Hyaluronan. In: Elnashar M. eds. *Biopolymers*. Rijeka: Intech 2010.
15. **Larsen N. E., Balazs E. A.** Drug delivery systems using hyaluronan and its derivatives. *Adv. Drug Delivery Rev.* 1991; 7, 279–293.
16. **Šedová P., Buffa R., Kettou S., Huerta-Angeles G., Hermanová M., Leierová V., Šmejkalová D., Moravcová M., Velebný V.** Preparation of hyaluronan polyaldehyde-a precursor of biopolymer conjugates. *Carbohydr. Res.* 2013; 371, 8–15.
17. **Uhart M., Pirot F., Boillon A., Senaux E., Tall L., Diouf E., Burillon C., Padois K., Falson F., Leboucher G., Pivot C.** Assessment of sodium hyaluronate gel as vehicle for intracameral deli-

- very of cefuroxime in endophthalmitis prophylaxis. *Int. J. Pharm.* 2010; 398, 14–20.
18. **Kuchynka P.** Oční lékařství. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2016.
 19. **Arshinoff S. A.** Dispersive-cohesive viscoelastic soft shell technique. *J. Cataract. Refract. Surg.* 1999; 25, 167–173.
 20. **Nepp J., Schauersberger J., Schild G., Jandrasits K., Haslinger-Akramian J., Derbolav A., Wedrich A.** The clinical use of viscoelastic artificial tears and sodium chloride in dry-eye syndrome. *Biomaterials.* 2001; 22, 3305–3310.
 21. **Varcholová D.** Současné možnosti v substituční terapii syndromu suchého oka. *Remedia* 2006; 5, 2006, 503–508.
 22. **Odehnal M., Ferrová K., Malec J.** Léčba suchého oka – Poruchy slzných žláz, slzného filmu a využití umělých slz v praxi. *Praktické lékařství* 2010; 6, 149–152.
 23. **Messmer E. M.** Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie* 2012; 109, 1064–1070.
 24. **Ursapharm.** COMOD®-systém. <http://ursapharm.cz/cz/vyroba-systemy/comod-system/> (29. 6. 2017).
 25. **Théa.** ABAK Pure technology in a bottle. http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_eng.pdf (29. 6. 2017).
 26. **Engström-Laurent A.** Hyaluronan in joint disease (Minisymposium: Hyaluronan). *J. Intern. Med.* 1997; 242, 57–60.
 27. **Akmal M., Singh A., Anand A., Kesani A., Aslam N., Goodship A., Bentley G.** The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes. *J. Bone Jt. Surg. Br. Vol.* 2005; 87, 1143–1149.
 28. **Trě T.** Současný stav viskosuplementace v léčbě osteoartrózy. *Farmakoterapie* 2012; 8, 608–611.
 29. **Butler J., Rydell N. W., Balazs E. A.** Hyaluronic acid in synovial fluid. VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet. Scand.* 1970; 11, 139–155.
 30. **Frei R.** Viskosuplementace v léčbě osteoartrózy. *Farmakoterapie v praxi (ortopedie, revmatologie)* 2014; 5, 3–6.
 31. **Contipro.** Nutrihyl®. <http://www.aktivnizvire.cz/hyaluronan-pro-klouby> (29. 6. 2017).
 32. **Balogh L., Polyak A., Mathe D., Kiraly R., Thuroczy J., Terez M., Janoki G., Ting Y., Bucci L. R., Schauss A. G.** Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56, 10582–10593.
 33. **Sahbaz A., Aynioglu O., Isik H., Ozmen U., Cengil O., Gun B. D., Gungorduk K.** Bromelain: A natural proteolytic for intra-abdominal adhesion prevention. *Int. J. Surg.* 2015; 14, 7–11.
 34. **Matěna O.** Antiadhezivní prostředky v laparoskopické operativě. *Prakt. Gyn.* 2013; 17, 237–240.
 35. **Křížan V., Pánková S., Hudeček R.** Význam hyaluronátu v gynekologii a porodnictví. *Prakt. Gyn.* 2012; 16, 7–12.
 36. **Pánková S., Hudeček R., Račanská E.** Peroperační prevence adheze v gynekologii. *Prakt. Gyn.* 2009; 13, 70–75.
 37. **Huang H., Deng M., Jin H., Dirsch O., Dahmen U.** Preventing intra-abdominal adhesions with a sodium hyaluronate carboxymethylcellulose membrane enabled visualization of hepatic microcirculation. *Int. J. Surg.* 2013; 11, 935–943.
 38. **Juhlin L.** Hyaluronan in skin. *J. Intern. Med.* 1997; 242, 61–66.
 39. **Borzacchiello A., Russo L., Malle B. M., Schwach-Abdellaoui K., Ambrosio, L.** Hyaluronic acid based hydrogels for regenerative medicine applications. *BioMed Research International* 2015; 2015, 1–12.
 40. **Dicker K. T., Gurski L. A., Pradhan-Bhatt S., Witt R. L., Farach-Carson M. C., Jia X.** Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* 2014; 10, 1558–1570.
 41. **Hyiodine®.** Příručka k aplikaci. https://www.hyiodine.cz/images/Brochures/hyiodine_%20prirucka_k_aplikaci.pdf (29. 6. 2017).
 42. **SÚKL.** Databáze léků. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (29. 6. 2017).
 43. **Buchsel P. C.** Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4, 1449–1454.
 44. **Gelclair®.** Bioadherent oral rinse gel for effective relief of pain associated with oral mucositis. <http://www.gelclair.com/> (29. 6. 2017).
 45. **Trud™.** A new treatment for ulcerative colitis. <http://www.treatwithtrud.com/-EN-> (29. 6. 2017).
 46. **Bortlík M.** Hyaluronát sodný: nová cesta v léčbě ulcerózní kolitidy? *Gastroent. Hepatol.* 2014; 68, 468–469.
 47. **Hysan® Care sprej.** Návod k použití. http://www.nosnipec.cz/sites/default/files/PB%20HYSAN%20Př%20CZ_SK%2090.1656.pdf (29. 6. 2017).
 48. **Rejchrt M., Havlová K., Kříž J.** Prevence recidivujících urolinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění. *Urol. praxi* 2015; 16, 43.
 49. **Romžová M.** Možné příčiny vzniku inkontinence a jejich řešení. *Urol. praxi* 2014; 15, 221–226.
 50. **Papakonstantinou E., Roth M., Karakiulakis G.** Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012; 4, 253–258.
 51. **Trommer H., Wartewig S., Bötcher R., Pöpl A., Hoentsch J., Ozegowski J. H., Neubert R. H.** The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. *Int. J. Pharm.* 2003; 254, 223–234.
 52. **Baspeyras M., Rouvrais C., Liégard L., Delalleau A., Letellier S., Bacle I., Courrech L., Murat P., Mengesaud V., Schmitt A. M.** Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: A randomised controlled study. *Arch. Dermatol. Res.* 2013; 305, 673–682.
 53. **Dick H. B., Schwenn O.** Viscoelastics in Ophthalmic Surgery. 1. vydání. Berlín: Springer 2000.
 54. **Hyabak®.** Preservative-free Sodium Hyaluronate dry eye drops. <http://www.thea-pharmaceuticals.co.uk/products/hyabak> (29. 6. 2017).
 55. **Ursapharm.** Hylo® Eye Care. <http://ursapharm.cz/cz/produkty/zdravotnicke-prostredky/hylo-eye-care/> (29. 6. 2017).
 56. **Drug Reference Encyclopedia.** Orthovisc. http://www.theodora.com/drugs/orthovisc_injection_depuy_mitek.html (29. 7. 2016).
 57. **Sinovial®.** Návod k použití. http://www.ibi.cz/download/Sinovial_navod_k_pouziti.pdf (29. 7. 2016).
 58. **Dacom® Pharma.** Hyalfit®. <https://www.dacom.cz/klouby-a-kosti/0-hyalfit-kolagen-kyselina-hyaluronova-kapsle.html> (29. 6. 2017).
 59. **Silvita.** Hyalgel. <http://www.hyalgel.cz/hyalgel/eshop/1-1-Hyalgel> (29. 6. 2017).