

Fyziologie a farmakologie kyseliny hyaluronové

SVANOVSKÝ E.

Contipro C, a. s., Dolní Dobrouč

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Došlo: 9. října 2007 / Přijato: 30. října 2007

SOUHRN

Fyziologie a farmakologie kyseliny hyaluronové

Kyselina hyaluronová tvoří jednu z hlavních složek extracelulární matrix, její fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti ukazují na široké spektrum možností využití této molekuly jak v průmyslu, tak lékařských vědách. Tato přehledná práce prezentuje současné znalosti z výzkumu kyseliny hyaluronové, popisuje základní chování při fyziologických, patologických procesech stejně jako její hlavní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti.

Klíčová slova: kyselina hyaluronová – biodistribuce – farmakokinetika – hojení ran

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 264–268

SUMMARY

Physiology and pharmacology of hyaluronic acid

Hyaluronic acid represents one of the main components of the extracellular matrices. Its physical-chemical and biological properties offer a wide spectrum of use of this molecule, both in industry and medical sciences. The review paper presents our contemporary knowledge gained in the research of hyaluronic acid, describing its principal behaviour in physiological and pathological processes as well as its principal pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

Key words: hyaluronic acid – biodistribution – pharmacokinetics – wound healing

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 264–268

Má

Kyselina hyaluronová (HA) je mnohdy považována pouze za molekulu extracelulární matrix. Minulý a současný výzkum však objevuje stále nové a nové funkce této molekuly jak na buněčné, tak na orgánové úrovni.

Všechny získané znalosti o této molekule poukazují na to, že HA je molekula velkého významu. Je nutná pro správnou funkci lidského organismu. Její všudypřítomnost a účast na celé řadě biologických procesů, jako jsou angiogeneze, migrace a proliferace různých buněčných typů, účast na zánětlivých procesech, procesech hojení ran a dalších, ukazuje na celou řadu možností využití této molekuly jako léčivé látky.

Doposud však existuje celá řada otázek o této molekule, které nebyly objasněny. Jedná se především o otáz-

ky mechanismu účinku na buněčné úrovni, přesné mechanismy a role HA při hojení ran a v neposlední řadě také její vliv na tumorogenezi a metastatickou aktivitu nádorových buněk.

Díky svým unikátním vlastnostem našla HA již řadu uplatnění v nejrůznějších medicínských odvětvích. V revmatologii, oftalmologii, diabetologii, farmaceutické technologii a dalších oblastech, například při hojení ran.

Její potenciál co by léčivé látky je veliký a možnosti dalšího využití při terapii chorob jsou stále předmětem zkoumání. Stejně tak jsou zkoumány možnosti jejího využití jakožto farmaceutického poloproduktu pro tvorbu nových derivátů s vlastnostmi nosičů terapeutických látek.

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Evžen Svanovský
U Vodárny 6, 678 01 Blansko
e-mail: evsva@seznam.cz

Současný výzkum a možnosti terapeutického využití kyseliny hyaluronové

Dnes už si HA našla svoje místo v řadě různých léčebných postupů a na dalších možnostech jejího využití se v současnosti pracuje. V níže uvedené kapitole jsou zmíněny hlavní možnosti jejího využití a také některé indikace, ve kterých se již využívá.

Jednou z nejvýznamnějších snah o využití HA je vytvoření derivátu pro tvorbu mikrokapslí ke zvýšení biologické dostupnosti některých léčiv. Vlastnosti těchto derivátů HA vylepšují její biokompatibilitu. Lipofilní vlastnosti usnadňují průnik biologickými membránami a zvyšují schopnost její biodegradace¹⁾.

Výhodné je použití HA v kosmetice a kosmetické chirurgii. Jako fyziologická komponenta tkání nemá velké nežádoucí účinky a shoda v chemickém složení HA produkované streptokoky s lidskou, umožňuje její aplikaci bez předchozího testování bezpečnosti na zvířatech. HA je v této oblasti využívána zejména pro vyhlazování vrásek a zvěšování rtů. Má také své výhody pro pacienty odmítající chirurgický zákrok. HA se aplikuje jako dermální injekce jen s použitím anestetického gelu aplikovaného před zákrokem²⁾.

Důležitou indikací pro použití HA je osteoartrtida. V této indikaci se používají především intraartikulární injekce. Vzhledem k tomu, že distribuce HA do kloubu po intravenózním, nebo perorálním podání není dostatečně potvrzena, má intraartikulární aplikace své opodstatnění. Byl porovnáván přínos léčby intraartikulární injekcí HA s léčbou kortikosteroidy nebo NSA³⁻⁶⁾. Intraartikulárně podávané injekce HA používané při klinickém výzkumu terapie osteoartritidy se často liší v molekulové hmotnosti. Rozdíl v účinku HA o nízké a vysoké molekulové hmotnosti (M_r) je zřejmý. Zdá se, že druhá jmenovaná HA je efektivnější při redukování projevů zánětu kloubu a při obnově viskozity synoviální tekutiny. Ne všechny studie však naznačují totéž a je těžké mezi nimi porovnávat. Mnoho lékařů hodnotí lépe HA o vysoké M_r jako lépe snižující bolestivost osteoartrtického kloubu. Přesný mechanismus účinku HA obou M_r v kloubní štěrbině není bohužel dosud objasněn. Je však známo, že zde snižuje celkovou produkci oxidu dusnatého a PGE2. Proto je HA využitelná nejen jako viskoelastický činidlo, ale také jako biologicky aktivní látka pro terapii osteoartritidy⁴⁾.

Zdá se, že odpověď postiženého kloubu na terapii HA je obdobná jako odpověď na terapii kortikosteroidy. Nevýhodou HA stále zůstává způsob aplikace pro účinnou léčbu. Intraartikulární injekce není přijatelným řešením pro všechny pacienty³⁾. Je však zřejmé, že celkové nežádoucí účinky vyvolané HA jsou a budou podstatně nižší než ty vyvolané dlouhodobým podáváním kortikosteroidů nebo nesteroidních antiflogistik.

Role hyaluronanu sodného v hojení ran je v současné době již dobře známa a byla prokázána klinickou studií provedenou v České republice prof. Sobotkou s přípravkem Hyiodine⁵⁾. HA má při hojení ran různého původu řadu účinků, a to při všech fázích hojení rány: zánětu, formaci granulační tkáně a reepitelizaci. Při zánětlivé

fázi je produkce HA obvykle zvýšena a bylo prokázáno, že exogenně podaná HA zvyšuje produkci některých citokinů podporujících migraci prozánětlivě působících buněk do místa zánětu. Při tvorbě granulační tkáně HA uplatňuje svoji schopnost vytvářet matrix nutnou pro migraci a zachytávání buněk v místě defektu. Mimo vliv na migraci při tvorbě granulační tkáně podporuje její tvorbu také zvýšenou angiogenezi. Reepitelizace probíhá taktéž za přítomnosti HA a je podporována její schopností tvorby nutného extracelulárního matrix. K celkovému zacelení defektu také přispívají schopnosti HA jako vychytávače volných radikálů⁶⁾.

Fyziologické funkce kyseliny hyaluronové

HA je lineární glykosaminoglykan složený z jednotek disacharidů tvořených kyselinou glukuronovou a N-acetylglukosaminem. Jeho molekulová hmotnost se liší podle typu tkáně, ve které se nachází. Zaujímá velký prostrový objem a je chopen pojmout velké množství vody⁷⁾.

V živých organizmech je HA všudypřítomná a je přirozenou součástí tělesných tekutin a tkání. Je hojně přítomna v těle a je syntetizována řadou buněk. Normální hladina HA v plazmě je nízká (300 ng/ml u člověka) a je 10× nižší než hladina v lymfě⁸⁾.

HA tvoří vysoce hydratovaný obal kolem mnoha buněčných typů⁹⁾. Nejvyšší koncentrace HA se objevují v synoviální tekutině, sklivci, kůži a v místech její degradace, játrech a slinivce¹⁰⁾.

Její celkové množství v lidském organismu je odhadováno asi na 15 g¹¹⁾.

HA má v organismu mnoho fyziologických funkcí a tyto se liší v závislosti na typu tkáně, ve které se uplatňují.

HA slouží v tkáni jako molekula vytvářející odpor vodě a tekutinám proudícím extracelulárním prostorem. Podílí se na udržení osmotického tlaku. Na základě své konformace stéricky vytlačuje některé molekuly z prostoru, který sama zaujímá, a v neposlední řadě se podílí na regulaci molekulárního transportu, kde působí jako jakési síto pro postupné propouštění molekul o různé molekulové hmotnosti¹²⁾.

Udržuje vodu, zachovává extracelulární prostor a zprostředkovává transport iontů a nutričních látek. Dále se podílí na zvlhčování stratum corneum a udržování její flexibility¹³⁾. Je významnou součástí synoviální tekutiny¹⁴⁾. V kloubu udržuje správnou lubrikaci chrupavky, a tím jeho správnou funkci¹⁰⁾. HA také reguluje funkce granulocytů, ovlivňuje oxidační poškození tkání, je endogenní stimulatorem produkce řady cytokinů, reguluje rychlost produkce endoteliálních buněk a fibroblastů¹⁵⁾.

Oligosacharidy HA indukují angiogenezi v pokožce¹⁶⁾. V neposlední řadě podporuje HA také tumorigenitu, buněčnou proliferaci a migraci¹⁷⁻¹⁹⁾.

Úloha kyseliny hyaluronové při patologických dějích

Mimo zmíněné fyziologické funkce je HA přítomna také řady patologických dějů, jejichž průběh lze odha-

lit na základě změn její koncentrace v krvi, nebo na základě přítomnosti jejích fragmentů a degradačních produktů.

Mezi tyto patologické děje patří především revmatoidní artritida, fibróza nebo jiná onemocnění jater a některé další zánětlivé procesy v lidském organismu.

HA obsažená v synoviální tekutině je schopna inhibovat migraci, chemotaxi, fagocytózu a adheenci leukocytů. Může také ovlivnit produkci řady mediátorů zánětlivých procesů obsažených v synoviální tekutině. Stejně jako má součást HA kyselina D-glukuronová schopnost působit jako scavenger.

Strukturní změny HA, týkající se například délky jejího řetězce, mohou mít výrazný význam na funkce synoviální tekutiny, jako jsou absorpce nárazu, rozptýlení energie při traumatu a konzervace a lubrikace chrupavky. Při patologických stavech nastává změna ve složení a velikosti molekuly HA²⁰⁾.

Při revmatoidní artritidě jsou v krvi pacienta nacházeny antigenní komplexy vznikající vazbou malých molekul HA na protilátky typu IgG. Tyto malé molekuly vznikají díky degradaci velkých molekul volnými radikály produkovanými neutrofilními granulocyty a monocyty, které revmatický kloub infiltrují. Vysokomolekulární HA nutná pro lubrikaci kloubní chrupavky je produkována jen zdravými buňkami, zatímco kloubní tkáň infiltrovaná monocyty a neutrofilny produkuje pouze molekuly o malé molekulové hmotnosti. Degradace HA pak vede k masivnímu uvolnění volných radikálů. Vychytávače radikálů (scavengery) chrání HA před degradací v synoviální tekutině, a zlepšují tak stav revmatického kloubu²¹⁾.

HA je mimo osteoartritidy také markerem poškození jater (cirhóza, fibróza včetně dalších poškození způsobených virovým onemocněním nebo působením xenogenních látek) a biliární atrezie. Indikace je možná díky tomu, že za normálních podmínek je 90 % HA degradováno jaterními endoteliálními buňkami. Při jejich poškození se toto procento snižuje a dojde ke zvýšení plazmatické koncentrace HA. Na základě statistik je potvrzeno, že plazmatické koncentrace HA korelují s plazmatickými koncentracemi bilirubinu. Plazmatická koncentrace HA v těchto případech vypovídá pouze o stavu jaterní fibrózy a nikoli o stavu jaterních funkcí²²⁾.

Mimo svoji roli při patologii revmatoidní artritidy a poškození jater, má HA velký vliv také při karcinogenním procesu. Interakcí se specifickým CD44 receptorem indukuje HA buněčnou motilitu, facilitovanou invazi rakovinných buněk a indukuje angiogenezi²³⁾.

Farmakodynamika kyseliny hyaluronové

Při zmíněných procesech je účinek HA na buněčné úrovni a následně i na úrovni tkáňové a orgánové, zprostředkovan vazbou na charakteristické receptory. Pro svoji vazbu využívá HA mimo jiné i receptory pro chondroitin sulfát²⁴⁾.

Hlavní receptor pro HA je molekula CD44²⁵⁾.

CD44 je transmembránový receptor všudypřítomný v lidském těle. Je spojen s G-proteinem a celou řadou kinas, které zprostředkovávají jeho odpověď. Vazba HA

na tento receptor vede k celé řadě buněčných odpovědí, jako jsou přilnavost, organizace a obrat extracelulární matrix na povrchu buněčné membrány a zprostředkování migrace lymfocytů v průběhu zánětu. Tento receptor může existovat v celé řadě izoform²⁶⁾.

Jedním z receptorů, který se svojí funkcí a expresí podobá CD44, je RHAMM. Oba receptory, jak CD44, tak RHAMM, se podílejí na regulaci přenosu buněčných signálů²⁷⁾.

Farmakokinetické parametry kyseliny hyaluronové

Farmakokinetické parametry HA jsou v současné době prostudovány jen omezeně. HA nenese na povrchu žádné antigenní struktury a její slabá odolnost vůči fyzikálním vlivům (vysoké, nízké pH, vysoká teplota), klade značně náročné podmínky pro její sledování v organismu.

Známy je především distribuční objem HA, který je u člověka asi 5,4 l²⁸⁾, a plazmatický poločas, který se pohybuje od 3,5 do 6,0 min²⁹⁾.

Absorpce

Topická aplikace HA jako hydrofilní molekuly a její průnik přes silně lipofilní stratum corneum by se mohla jevit obtížnou. Avšak HA je schopna se v určitých případech přiblížit amfifilní povaze a proniknout i do hlubších vrstev pokožky³⁰⁾. Přičemž pokožkou je HA transportována zejména difuzí³¹⁾.

Podle dalších studií nezávisí pasáž HA přes pokožku pouze na pasivním transportu, ale může být zprostředkovan i aktivními formami transportu.

Tímto způsobem proniká HA přes pokožku až do oběhu, kde se objevuje asi po 30 minutách od aplikace³⁰⁾.

Subkutánně podaná HA, značená ¹²⁵I-tyramincellobiosa, do zadní nohy králíka se nejprve koncentruje v pokožce v místě vpichu. Menší koncentrace se objevují zejména v játrech a lymfatické uzlině na straně vpichu. Po 48 hodinách se poměr mění, koncentrace v pokožce se snižuje a koncentrace v játrech mírně stoupá. HA je po vpichu stále degradována na nízkomolekulární fragmenty³²⁾.

Intraperitoneální podání HA ovlivňuje rovnováhu transperitoneálně přenášených proteinů a mění permeabilitu intersticia³³⁾.

Vstřebávání HA po perorálním podání není dosud příliš známé. Na základě pokusu se značenou ^{99m}Tc-HA na potkanech můžeme uvažovat o její absorpci ze střevního lumen, vzhledem k aktivitě měřené v krvi, svalech, slinných žlázách a kostech, ramenních kloubech a páteři³⁴⁾. Mechanismus absorpce HA ze střeva není však dosud znám.

Pro intravenózní podání platí, že farmakokinetické parametry jako clearance, distribuce a plazmatický poločas jsou ovlivněny celkovou plazmatickou koncentrací HA a celkovým průtokem krve játry³⁵⁾.

Nejvyšší koncentrace v krvi se objevují během prvních hodin. HA je poté z plazmy vychytávána do ostatních tkání prvky RES. Čtyři hodiny od podání je nejvyšší koncentrace v játrech, slezině, kostní dřeni a lymfatických uzlinách v periferních oblastech.

V malých koncentracích může být exogenně podaná HA nalezena také v ledvinách, plicích, nadledvinách nebo kosterním svalstvu ³⁶⁾.

Biotransformace

Samotná biotransformace HA probíhá různými způsoby a na různých místech. Nejčastějším místem biodegradace HA jsou zmiňovaná játra, a to zejména při parenterálních způsobech podání. Topické podání naopak vykazuje degradaci již v pokožce ³¹⁾.

Katabolismus HA zahrnuje degradaci jejího polysaccharidového řetězce na monomery, které jsou dále využívány jinými tkáněmi ⁸⁾.

HA je vychytávána z oběhu převážně neparenchymatickou frakcí jaterních buněk. Endoteliální buňky degradují HA až na nízkomolekulární produkty ³⁷⁾.

Vychytávání a degradace HA jsou způsobeny schopností buněk vázat HA pomocí receptorů několika typů ³⁸⁾. Jsou to transmembránové receptory (CD44, RHAMM) a některé další (HABP, LYVE, LAIYLIN, ICAM, VCAM).

Schopnost jaterních endoteliálních buněk endocytovat HA není čistě specifická pro HA, vzhledem k tomu, že o stejný mechanismus soutěží také chondroitin a heparin ³⁹⁾.

Degradace HA je následně zprostředkována enzymaticky. Na tomto ději se podílejí jak enzymy specifické pro HA – hyaluronidasy, kterých je několik podtypů, tak enzymy podílející se i na jiných dějích – glukuronidasy, glykosidasy a některé další ³⁷⁾.

V epidermis (topické podání) je obrat HA taktéž rychlý. Keratinocyty v monokultuře si ponechávají část HA jako součást buněčné vrstvy, část na povrchu plazmatické membrány a část v intracelulárním kompartmentu ⁴⁰⁾.

V synoviální tekutině je obrat HA závislý na velikosti molekuly. Zatímco velké molekuly setrvávají v synoviální šterbině, malé molekuly jsou odsouvány a degradovány ²¹⁾.

Degradačními produkty tvořené po úplné degradaci se při analýze chovají jako laktáty a acetáty. Můžeme tedy říci, že metabolismus HA je v souladu s metabolismem acetylových skupin přes acetyl-CoA ^{29, 37)}.

Exkrece HA je převážně extrarenální ⁴¹⁾ a je limitována molekulovou hmotností molekuly ²⁹⁾.

Dnes již můžeme říci, že HA je jistě velmi zajímavou molekulou, která si zaslouží velkou pozornost odborné společnosti. Může být přínosem pro terapii řady chorob, v jejichž indikacích se doposud nevyužívá. U dalších chorob, jako je zmíněná revmatoidní artritida, může její širší nasazení vést ke snížení celkových nežádoucích účinků a zlepšení kvality života pacienta. Stejně tak může hrát velkou roli při terapii nevléčitelných onemocnění, jako jsou určité formy rakoviny, kde je již vliv její funkce zkoumán.

Všechny tyto otázky snad budou brzy vyřešeny a HA se dočká širšího terapeutického využití.

LITERATURA

1. **Esposito, E., Menegatti, E.:** *Int. J. Pharm.*, 2005; 288, 35-49.
2. **Andre, P.:** *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2004; 23, 218-222.
3. **Seth, S. L., Brigham, B. R., Winston, J. W.:** *J. Bone Joint Surg. AM.*, 2003; 85, 1197-1204.
4. **Roux, C., Fontas, E., Breuil, V.:** *John Bone Spine*, 2007; 74, 368-372.
5. **Qvistgaard, E., Chrstensen, R., Torp-Pedersen, S.:** *Osteoarthr. Cartilage*, 2006; 14, 163-170.
6. **Fuchs, S., Monikes, R., Wohlmeiner, A.:** *Osteoarthr. Cartilage*, 2006; 14, 82-86.
7. **Maneiro, E., Andres de M. C.:** *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22, 307-312.
8. **Sobotka, L.:** *Sestra*, 2004; 6, 20-21.
9. **Chen, J. W. Y., Abatangelo, G.:** *Wound Rep. Reg.*, 1999; 7, 79-89.
10. **Laurent, T. C.:** *Acta. Otolaryngol.*, 1987; 442, 7-24.
11. **Nimrod, A., Elchanan, E., Ezov, N.:** *J. Ocul. Pharmacol. TH.*, 1992; 8, 161-172.
12. **Cohen, M., Klein, E., Addadi, L.:** In: *Hyaluronan 2003 (The Cleveland Clinic Foundation and Matrix Biology Institute, Eds.)*, Cleveland 2003, s. 10.
13. **Fraser, J. R. E., Laurent, T. C.:** In: *The biology of hyaluronan (John Wiley & sons eds.)* Chichester, Ciba foundation 1989, s. 41-53.
14. **Reed, R. K., Lilja, K., Laurent, T. C.:** *Acta. Physiol. Scand.*, 1988; 134, 405-411.
15. **Laurent, T. C.:** *Acta Otolaryngol.*, 1987; 442, 7-24.
16. **Sakai, S., Yasuda, R., Sayo, T.:** *J. Invest. Dermatol.*, 2000; 114, 1184-1187.
17. **Komatsu, S., Iwata, H., Nabeshima, T.:** *Arzneim.-Forsch.*, 1999; 49, 427-433.
18. **Zhong, S. P., Campoccia, D., Doherty, P. J.:** *Biomaterials.*, 1994; 15, 359-365.
19. **Sattar, A., Rooney, P., Kumar, S.:** *J. Invest. Dermatol.*, 1994; 103, 576-579.
20. **Liu, D., Pearlman, E., Diaconu, E.:** *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996; 93, 7832-7837.
21. **Kosaki, R., Watanabe, K., Yamaguchi, Y.:** *Cancer Res.*, 1999; 59, 1141-1145.
22. **Sohara, Y., Ishiguro, N., Machida, K.:** *Mol. Biol. Cell.*, 2001; 12, 1859-1868.
23. **Punzi, L., Pianon, M., Schiavon, F.:** In: *Redefinig hyaluronan (Abantagelo, G., Weigel, P. H. Eds)*, Padua, Italy, 1999, s. 137-142.
24. **Prehm, P.:** In: *Redefinig hyaluronan (Abantagelo, G., Weigel, P. H., Eds)*, Padua, Italy, 1999, s. 129-135.
25. **Kobayashi, H., Horikoshi, K., Yamataka, A.:** *J. Pediatr. Surg.*, 1999; 34, 1791-1794.

ZÁVĚR

Informace získané a uvedené v tomto článku jsou výsledkem několikaleté vědecké činnosti různých pracovišť zabývajících se výzkumem této látky. I přesto je celá řada otázek o HA dosud nezodpovězena. Zajímavé budou zejména odpovědi na funkci a úlohu HA a jejich degradačních produktů při tumorigenezi a metastatické aktivitě nádorových buněk. Zcela objasněn není také vliv molekulové hmotnosti HA při různých fyziologických i patofyziologických procesech.

26. **Duterme, C., Mertens-Strijthagen, J., Flamion, B.:** In: Hyaluronan 2003 (The Cleveland Clinic Foundation and Matrix Biology Institute, Eds.), Cleveland 2003, s. 56.
27. **Laurent, T. C., Fraser, J. R. E., Pertoft, H.:** Biochem. J., 1986; 234, 653-658.
28. **Kensuke, M., Underhill, C. B., Lesley, J.:** J. Exp. Med., 1990; 172, 69-75.
29. **Day, J. A., Prestwich, G. D.:** J. Biol. Chem., 2002; 277, 4585-4588.
30. **Turley, E. A., Noble, P. W., Lilly, Y. W.:** J. Biol. Chem., 2002; 277, 4589-4592.
31. **Lebel, L., Gabrielsson, J., Laurent, T. C.:** Eur. J. Clin. Invest., 1994; 24, 621-626.
32. **Fraser, J. R. E., Laurent, T. C., Pertoft, H.:** Biochem. J., 1981; 200, 415-424.
33. **Brown, T. J., Alcorn, D., Robert, J.:** J. Invest. Dermatol., 1999; 113, 740-746.
34. **Tammi, R., Saamanen Anna-Marja, Maibach, H. I.:** J. Invest. dermatol., 1991; 97, 126-130.
35. **Laurent, U. B. G., Dahl, L. B., Reed, R. K.:** Exp. Physiol., 1991; 76, 695-703.
36. **Breborowicz, A., Polubinska, A., Pawlaczyk, K.:** Periton. Dialysis Int., 2001; 21, 130-135.
37. **Schauss, A. G., Balogh, L. G., Polyak, A. G.:** In: Experimental Biology 2004 – Translating the genom, Washington 2004, Abstract č. 129.4.
38. **Lebel, L., Fraser, J. R., Kimpton, W. S.:** Pharm Res., 1989; 6, 677-682.
39. **Fraser, J. R. E., Appelgren, Lars-Erik, Laurent, T. C.:** Cell Tissue Res., 1983; 233, 285-293.
40. **Smedsrod, B., Pertoft, H., Eriksson, J.:** Biochem. J., 1984; 223, 617-626.
41. **Knudson, W., Peterson, R. S., Embry, J. J.:** In: Hyaluronan 2003 (The Cleveland Clinic Foundation and Matrix Biology Institute, Eds.), Cleveland 2003, s. 48.

NOVÉ KNIHY

Grober, U.: **Mikronährstoffe. Beratungsempfehlungen für die Praxis.** 2. vyd. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007, 385 s., 10 obr., cena 22 Euro.

Nové kapesní vydání objasňuje problematiku léčiv s mikro-látkami, jež jsou součástí výživy a patří mezi ně vitaminy, minerální látky a aminokyseliny (tzv. potravinové doplňky). Předmluva objasňuje základní pojmy z ortomolekulární medicíny, která má za úkol zachovat kvalitní zdraví nebo i zlepšit ošetřování nemocí způsobených změnami koncentrace těchto látek v těle. Objevitelem a zakladatelem byl americký biochemik J. L. Pauling – nositel Nobelových cen z roku 1954 a 1962. Vědecky se vychází v ortomolekulární medicíně z kauzálního využívání tělu vlastních látek ve fyziologických, příp. farmakologických dávkách pro prevenci a terapii chronicky degenerativních nemocí závislých na výživě, nejedná se o další druh alternativní medicíny. Vychází se zde z poznatků biochemie, věd o výživě, farmakologie, fyziologie, imunologie a je to spojka mezi moderní vědou o výživě a medicínou. Základem jsou správně podávané a dávkované tzv. mikro a makro dávky z celého výběru. Cílem je prevence řady nemocí souvisejících s výživou, zlepšení stavu individuálně nemocných, optimalizace farmakoterapie, zvýšení účinku podávaných léčiv, snížení vedlejších nežádoucích projevů a zachování výkonnosti a vitality i při vyšším stáří nemocných.

První část příručky obsahuje základní vlastnosti nejběž-

nějších mikrovýživných látek rozdělených do 7 skupin: a) vitaminy ve vodě rozpustné (10 druhů), v olejích (5), vitaminy, např. karnitin, Q₁₀, cholin, b) minerální látky (5) a stopové prvky (13), c) antioxidanty, d) esenciální mastné kyseliny, konjugované kyseliny, linolé, squalen, e) aminokyseliny (12 druhů). U každé látky jsou popsány její hlavní funkce ve výživě, doporučený příjem a praktické připomínky, možné interakce s léčivem, symptomy nedostatku, tabulky pro jejich využívání, jakož i doporučené HVLP. Druhá část příručky se zaměřuje na vlastní užívání mikrolátek v terapii a prevenci u vybraných skupin populace: v těhotenství nebo v menopauze žen, u kojenců, dětí a mladistvých, jakož i starší části populace. Nejobsáhlejší díl příručky uvádí abecedně uspořádané nejběžnější druhy nemocí. Tyto jsou stručně charakterizovány, jejich hlavní symptomy, vlivy výživy, doporučený přísun potřebných mikrolátek, jejich denní dávky a druhy HVLP ze skupiny potravinových doplňků. Závěrem jsou rozsáhlé tabulky. První uvádí terapeuticky relevantní interakce mezi léčivem a mikrovýživnými látkami, druhá je přehledem obsahu mikrovýživných látek ve vybraných druzích potravin a poslední má doporučené denní dávky vitaminů pro jednotlivé skupiny nemocných (i podle pohlaví). Příručka má podrobný rejstřík a stručnou charakteristiku autora – lékárníka, který je předním odborníkem z této oblasti v Německu.

J. Malý