

charidů), střídá se D-glukuronová kyselina a D-N-acetylglukosamin, které jsou spojeny β-1,4 a β-1,3 glykosidickými vazbami.

Kyselina hyaluronová (HA) může jako kyselina existovat pouze v silně kyselém prostředí, v organismu je pH mírně kyselé až mírně alkalické, proto v organismu se kyselina hyaluronová vyskytuje jako její sůl – hyaluronan (v případě, že neudáváme konkrétní kationt) či hyaluronát (vždy s udáním kationtu, např. hyaluronát sodný) (2).

HA je schopna tvořit elektrostatické komplexy s mnoha proteiny, včetně hyaluronidáz.

HA tvoří extracelulární matrix všech obratlovců a obal některých bakterií. Působí jako lubrikant a šok absorbér, reguluje vodní bilanci a osmotický tlak, tvoří strukturu sklivce, Whartonova gelu a kloubní tekutiny. Reguluje migraci buněk, hojení ran a embryogenezi, hraje důležitou roli v patogenezi maligních nádorů, ovlivňuje imunitní systém, chemokiny a růstové faktory.

Při fyziologické koncentraci je rychle degradována (přibližně stejnou rychlostí jako sérový albumin) v lymfatických uzlinách a v játrech.

Hyaluronová kyselina – výplně

Pro výrobu hyaluronové kyseliny jsou používány různé techniky výroby. Přirozená HA má krátký poločas rozkladu, je proto potřeba ji stabilizovat a zpomalit rozklad, aniž by došlo ke změně molekuly natolik, že spouští imunitně zprostředkované nežádoucí účinky. Používá se k tomu její zesíťování pomocí 1,4-butandiol diglycidyletheru – BDDE, nebo polyethylenglykolu – PEG. Současné komerční přípravky s HA se resorbují nebo biodegradují během šesti až osmnácti měsíců. Různých rheologických vlastností, jako je tvrdost gelu, konzistence a zvedací kapacita (elasticita, viskozita) a další, se docílí technikou zesíťování i kombinováním zesíťované a nezesíťované HA. Většina v současnosti dostupných komerčních produktů je neživočišného původu (syntetizováno bakterií *Streptococcus equi*). Výplň by měla stále reagovat na exogenní hyaluronidázu, ale odolávat endogenní hyaluronidáze.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym patřící mezi glykosidázy, která degraduje hyaluronovou ky-

selinu, chondroitin, chondroitin sulfát a jiné kyselé mukopolysacharidy pojivových tkání. V přírodě jsou hyaluronidázy široce rozšířeny, produkují je savci, bezobratlí (koryši, pijavice a hmyz), patogenní houby (*Candida*, *Streptomyces*), bakterie i bakteriofágy. Existují různé hyaluronidázy v různých savčích tkáních. Jsou součástí zvířecí jedů hadů, ještěrek, štírů, vos i včel.

Lidská hyaluronidáza je přítomna v orgánech (varlata, slezina, kůže, oči, játra, ledviny, děloha a placenta) i v tělesných tekutinách (slzy, krev a sperma). Existuje šest známých typů (hyaluronidáza 1–4, PH-20 a HYALP1). Hyaluronidáza 1 je v orgánech: játra, ledviny, slezina a srdce a je v séru a moči. Působí jako hlavní hyaluronidáza v plazmě a je aktivována při kyselém pH.

Hyaluronidáza 2 má slabší enzymatickou aktivitu.

Hyaluronidáza 3 se nachází pouze ve varlatech a kostní dřeni a její role není známa.

Hyaluronidáza 4 je chondroitin hydroláza.

Testikulární PH-20 hyaluronidáza a HYALP1 se nachází na povrchu lidských spermií na vnitřní akrozomální membráně a slouží k degradaci hyaluronové kyseliny ve vajíčku při oplodnění (3).

Hyaluronidáza – vyráběná jako HVLP

Hyaluronidáza se používá v lékařství více než šedesát let. Primární funkcí je vstřebávání léků do tkáně (hypodermoklýza, disperze lokálních anestetik v retrobulbárním bloku), snížení poškození tkáně v případech extravazace léku, používá se u subkutánní urografie (kontrastní látka), dále se využívá k urychlení absorpce rozsáhlého hematomu a léčby lymfedému.

S rostoucí popularitou výplní s kyselinou hyaluronovou se hyaluronidáza stala nezbytným lékem pro řešení komplikací a neuspokojivých výsledků (granulomy, nekróza, vaskulární komplikace), jedná se však off-label indikací. Česká republika v současné době nemá hromadně vyráběný přípravek s obsahem hyaluronidázy registrován. Dříve byla lékařská hyaluronidáza extrahována z hovězího dobytka nebo ovčích varlat, poté purifikována. V dnešní době se většinou používá mikrobiální hyaluronidáza (produkovaná *Streptococcus agalactiae*).

Mechanismus účinku hyaluronidázy a dávkování

Hyaluronidáza po aplikaci způsobí drastický pokles viskozity HA, závisí to však na proměnných, jako je typ hyaluronidázy, pH, složení od výrobce a ředění. Je dobré vědět, že aspirin a antihistaminika mohou snížit efekt hyaluronidázy.

Aktivita hyaluronidázy v důsledku ředění, difúze a deaktivace v průběhu času postupně klesá. Inhibitory hyaluronidázy se nacházejí jak v plazmě, tak i v podkoží. Hyaluronidáza se metabolizuje v ledvinách a játrech.

V experimentu s použitím hlodavců byl poločas rozpadu hyaluronidázy v podkoží méně než 30 minut. Hyaluronidáza při intravaskulárním podání má u lidí poločas inaktivace 2 až 3 minuty.

Hydrolyza hyaluronové kyseliny po aplikaci hyaluronidázy nastává během první minuty a stabilizuje se do 5 minut po expozici. Poté již k další hydrolyze nedochází. Hyaluronidáza potřebuje pro svůj efekt přístupu k intramolekulárním vazbám v kyselině hyaluronové. Faktory, které zhoršují tento přístup, jsou počet příčných vazeb mezi molekulami HA a koncentrace kyseliny hyaluronové. Pokud je potřeba rozpuštění HA v cévě, potvrdil DeLorenzi (2014), účinné rozpuštění HA i při subkutánním podání v blízkosti postižené cévy, bez potřeby intravaskulární aplikace, což se využívá k léčbě HA embolie (7). V dalším experimentu na zvířatech Wang a kol. (2017) potvrdil, že subkutánní injekce hyaluronidázy byly při prevenci kožní nekrózy účinnější než intravaskulární injekce. Do blízkosti krevní cévy (aby se rozpustila výplň HA uvnitř cévy) je třeba aplikovat minimálně 100 IU/hyaluronidázy nebo více na každé místo (4–8).

Nežádoucí reakce

Nežádoucí reakce po aplikaci hyaluronidázy jsou:

- lokální svědění a alergické reakce: 0,05 % až 0,69 %
- kopřivka a angioedém: 0,1 %

Vyšší riziko alergie je u dávky nad 100 000 IU i. v. 31,3 %. Jedná se o okamžité hypersenzitivní reakce (typ I, zprostředkované imuno-