

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

DENISA DRABINOVÁ

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Negativní důsledky použití kyseliny hyaluronové a jejich derivátů
v medicíně aplikacích

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Denisa Drabinová**
Osobní číslo: **C21253**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Negativní důsledky použití kyseliny hyaluronové a jejích derivátů v medicínálních aplikacích**
Téma práce anglicky: **Negative consequences of using of hyaluronic acid and its derivatives in medical applications**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Literární rešerše zaměřená na výrobu a vlastnosti kyseliny hyaluronové a jejích derivátů.
2. Literární rešerše zaměřená na možné negativní důsledky použití kyseliny hyaluronové a jejích derivátů.
3. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **dle potřeby**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:
veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Marek Bouška, Ph.D.**
Katedra polygrafie a fotofyziky

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2025**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem Negativní důsledky použití kyseliny hyaluronové a jejich derivátů při medicínálních aplikacích jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 26. 6. 2025

Denisa Drabinová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych v první řadě ráda poděkovala doc. Ing. Marku Bouškovi, Ph.D., za odborné vedení, ochotu a cenné rady, které mi pomohly při psaní mé bakalářské práce. Mé velké díky patří také mé rodině, za jejich podporu, důvěru a trpělivost během celého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je věnována negativním důsledkům použití kyseliny hyaluronové a jejích derivátů v medicíně. Práce se věnuje fyzikálně-chemickým vlastnostem kyseliny hyaluronové, jejím historickým vývojem a současnému využití v různých oblastech medicíny, zejména v dermatologii, oftalmologii, artrologii a urologii. Hlavní důraz je kladen na analýzu negativních důsledků, jako jsou zánětlivé reakce, toxicita, komplikace spojené se zesíťovacími činidly a molekulovou hmotností. Cílem práce je upozornit na rizika spojená s aplikací této látky a podpořit potřebu důkladného hodnocení její bezpečnosti v klinické praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kyselina hyaluronová, deriváty kyseliny hyaluronové, negativní důsledky, dermální výplně, zesíťovací činidla, molekulová hmotnost, oftalmologie, toxicita, biokompatibilita, artrologie a urologie

TITLE

Negative consequences of using of hyaluronic acid and its derivates in medical applications

ANNOTATION

This bachelor thesis is dedicated to the negative consequences of using hyaluronic acid and its derivatives in medical applications. The thesis focuses on the physicochemical properties of hyaluronic acid, its historical development, and its current use in various fields of medicine, particularly in dermatology, ophthalmology, arthrology and urology. The main emphasis is placed on the analysis of adverse effects such as inflammatory reactions, toxicity, complications related to crosslinking agents and molecular weight. The aim of the thesis is to highlight the risks associated with the application of this substance and to support the need for thorough safety evaluation in clinical practice.

KEYWORDS

Hyaluronic acid, hyaluronic acid derivatives, negative consequences, dermal fillers, crosslinking agents, molecular weight, ophthalmology, toxicity, biocompatibility, arthrology and urology

OBSAH

| | |
|---|----|
| SEZNAM ILUSTRACÍ | 12 |
| ÚVOD | 16 |
| 1. KYSELINA HYALURONOVÁ..... | 17 |
| 1.1. Historické pozadí | 18 |
| 1.2. Fyzikálně-chemické a strukturní vlastnosti..... | 19 |
| 2. NEGATIVNÍ DŮSLEDKY KYSELINY HYALURONOVÉ | 22 |
| 2.1. Dermální výplně..... | 22 |
| 2.1.1. Typy dermálních výplní..... | 23 |
| 2.1.2. Dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové..... | 24 |
| 2.1.3. Zesilovací činidla pro dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové | 25 |
| 2.1.3.1. Negativní důsledky zesilovacích činidel | 28 |
| 2.1.4. Negativní důsledky vlivem molekulové hmotnosti a lipoteichoové kyseliny .. | 30 |
| 2.1.5. Chronický zánět jako pozdní negativní důsledek | 33 |
| 2.1.6. Závažné negativní důsledky na základě retrospektivní studie | 36 |
| 2.2. Oftalmologie | 36 |
| 2.2.1. Ztráta zraku jako závažná komplikace..... | 38 |
| 2.2.2. Kyselinou hyaluronovou způsobená optická perineuritida..... | 39 |
| 2.2.3. Vliv lipidových a hyaluronátových kapek na optiku oka | 40 |
| 2.2.4. Nejednotná účinnost kyseliny hyaluronové v léčbě poranění rohovky | 41 |
| 2.2.5. Kumulativní toxicita lubrikačních očních kapek | 42 |
| 2.3. Negativní důsledky využití kyseliny hyaluronové v dalších odvětvích..... | 43 |
| 2.3.1. Artrologie..... | 43 |
| 2.3.1.1. Granulomatozní reakce typu cizího tělesa po aplikaci derivátu | 44 |
| 2.3.2. Urologie | 46 |

| | |
|--------------------------|----|
| ZÁVĚR | 48 |
| POUŽITÁ LITERATURA | 49 |
| SEZNAM PŘÍLOH | 55 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tabulka 1 - Počet případů a komplikací podle lokality [34]..... | 56 |
| Tabulka 2 - Podrobnosti o jednotlivých komplikacích [34] | 57 |

SEZNAM ILUSTRACÍ

| | |
|---|----|
| Obrázek 1 - Pozdní granulom a bioptický řez [31]..... | 31 |
| Obrázek 2 - Pozdní granulom zobrazen pomocí imunofluorescenčního barvení [31] | 32 |
| Obrázek 3 - Navrhnutý molekulární model vzniku pozdního granulomu [31]..... | 32 |
| Obrázek 4 - Polylobulovaná léze (13 x 10 x 15 mm) v pravém žvýkacím svalu při úhlu čelisti [33]..... | 34 |
| Obrázek 5 - Zánětlivé změny v tukové tkáni a v oblasti větve příušní tepny [33] | 35 |
| Obrázek 6 - Mikroskopické snímky rohovky po třídní expozici lubrikačním kapkám – hematoxylin-eosin [47] | 43 |
| Obrázek 7 - Biopsie acetabula: cizí materiál s obrovskými mnohояdernými buňkami [49]... | 46 |

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

| | |
|---------|--|
| BAC | benzalkoniumchlorid |
| BDDE | 1,4-butandiolddiglycidylether |
| BRAO | branch retinal artery occlusion |
| CD44 | buněčný adhezní receptor |
| CD45 | leukocytární antigen |
| CMC | karboxymethylcelulóza |
| COX-2 | cyklooxygenáza-2 |
| CRAO | central retinal artery occlusion |
| DCFH-DA | dichlorodihydrofluorescein diacetát |
| DED | dry eye disease |
| DVS | divinylsulfon |
| EDC | 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid |
| FDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv |
| GA | glutaraldehyd |
| GAG | glykosaminoglykany |
| GlcNAc | N-acetylglukosamin |
| GlcUA | kyselina glukuronová |
| H&E | hematoxylin a eozin |
| HA | hyaluronová kyselina |

| | |
|-------|---|
| HDF | ľidské dermálnı fibroblastov  bun čné linie |
| HOA | higher-order aberrations |
| HPG | hydroxypropylguar |
| HWMHA | vysokomolekul rny forma kyseliny hyaluronov  |
| HaCaT | ľidsk  keratinocytov  bun čné linie |
| IC | interstici lnı cystitida |
| ICPI | interstitial cystitis problem index |
| ICSI | interstitial cystitis symptom index |
| LDH | lakt tdehydrogen za |
| LTA | kyselina lipoteichov  |
| LWMHA | nızkomolekul rny forma kyseliny hyaluronov  |
| MGD | meibomian gland dysfunction |
| MMP | mitochondri lnı membr nov  potenci l |
| MTF | modulation transfer function |
| MTT | 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid |
| NASHA | non-animal stabilized hyaluronic acid |
| NLF | nasolabi lnı r ha |
| OAO | ophthalmic artery occlusion |
| OPN | optic perineuritis |

| | |
|-------|------------------------------------|
| PEGDE | poly(ethylenglykol)diglycidylether |
| PGA | kyselina polyglykolová |
| ROS | reaktivní formy kyslíku |
| SOC | stabilized oxychloro complex |
| SUI | stress urinary incontinence |
| TA | kyselina teichoová |
| TLR | toll-like receptor |

ÚVOD

Kyselina hyaluronová (HA), známá jako hyaluronan, představuje významný biopolymer vyskytující se přirozeně v lidském organismu, kde plní řadu biologických funkcí.

Poprvé byla izolována v roce 1934 z hovězího sklivce, kdy její přirozený výskyt byl později potvrzen i v lidské pupeční šňůře, kohoutím hřebínku a streptokokích. V organismu se nejčastěji vyskytuje ve formě solí, zejména jako hyaluronan sodný, a tvoří důležitou součást extracelulární matrix pojivových, epiteliálních a nervových tkání.

Díky své hydrofilní povaze, schopnosti vázat vodu a vytvářet viskózní roztoky se stala významnou součástí mnoha terapeutických i estetických aplikací. Její molekulová struktura umožňuje interakci s ionty a stabilizaci pomocí vodíkových vazeb, což jí propůjčuje specifické reologické vlastnosti. V posledních desetiletích se její využití v medicíně výrazně rozšířilo, využívá se například v dermatologii jako dermální výplň, v oftalmologii, kde slouží jako součást očních kapek a nitroočních roztoků, v artrologii při viskosuplementaci kloubů a v urologii při léčbě intersticiální cystitidy.

Zatímco pozornost odborné veřejnosti byla dlouhodobě zaměřena především na pozitivní účinky této látky, rostoucí počet aplikací a technologických úprav přináší i nové otázky týkající se její bezpečnosti. Chemické modifikace, přítomnost pomocných látek a rozdíly v molekulové hmotnosti mohou ovlivnit biologickou odpověď organismu a vést k negativním důsledkům.

Studium těchto oblastí je důležité pro komplexní porozumění účinkům kyseliny hyaluronové v různých klinických kontextech a pro zajištění jejího bezpečného použití v praxi.

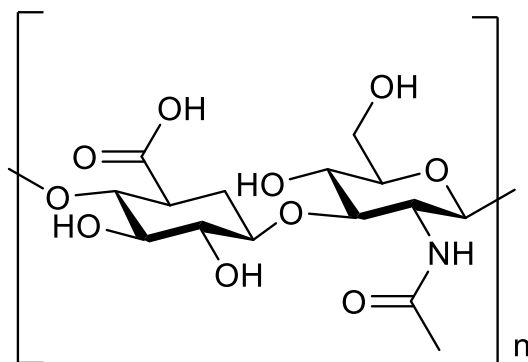
1. KYSELINA HYALURONOVÁ

Pojmenování látky pochází z řeckého slova „*hyalos*“, což nese význam sklo a z anglického „*uronic acid*“ jež znamená uronová kyselina. Vyskytuje se ve všech živých organismech a může mít délku několika tisíc cukrů (sacharidů) [1].

Uvedená kyselina je jednou z hlavních složek extracelulárního matrixu. Je jedním z prvků pojivových, epiteliálních a nervových tkání [2].

Pokud tento nerozvětvený polysacharid, který náleží skupině glykosaminoglykanů (GAG) sestávající se z opakujících disacharidových jednotek N-acetyl-D-glukosaminu a kyseliny D-glukoronové, není vázán na jiné molekuly, tak se váže na vodu, což mu dodává tuhou viskózní konzistenci podobnou „želatině“ [1].

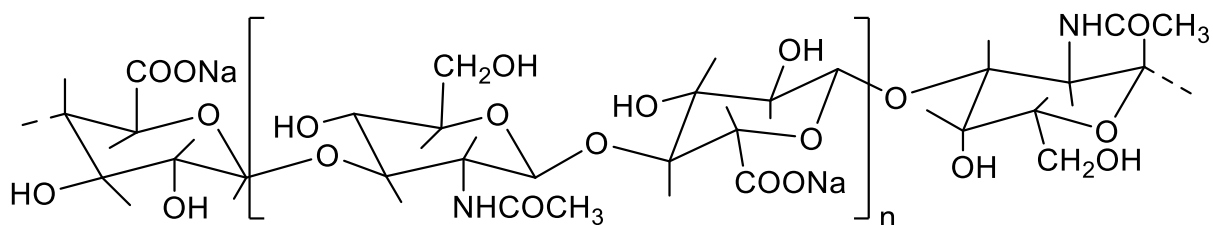
Je to materiál, který má stále větší význam pro biomateriálovou vědu a nachází uplatnění v různých oblastech, od scaffoldů pro tkáňové kultury až po kosmetické materiály [3].



Struktura 1 - Kyselina hyaluronová

V organismu se vyskytuje nejčastěji v podobě soli jako hyaluronan sodný [4].

Hyaluronan se v biologických systémech přirozeně vyskytuje jako polyanion, což znamená že v těle neexistuje ve své protonované formě. Jako glykosaminoglykan nese každý glukoronátový zbytek za fyziologických podmínek pH záporný náboj. Karboxylátové skupiny přispívají dalšími zápornými náboji, které jsou vyváženy volně se pohybujícími kationy, jako je sodík (Na^+), což zajišťuje jeho stabilitu a funkční interakce v různých biochemických procesech [3].



Struktura 2 - Hyaluronan

1.1. Historické pozadí

Výzkum a studie kyseliny hyaluronové byly rozvíjeny po více než sto let. První zmínka pochází z roku 1880, kdy bylo zpozorováno francouzským vědcem Portes, že mucin ze sklivce se odchyľuje od ostatních mukoidů v rohovce a chrupavce, pojmenoval jej „hyalomucin“. Ovšem až v roce 1934 Meyer a Palmer izolovali z hovězího sklivce nový polysacharid obsahující aminocukr a kyselinu uronovou a nazvali jej kyselinou hyaluronovou z „hyaloidu“ (sklivce) a „kyseliny uronové“. Nadále byla kyselina hyaluronová izolována také z lidské pupeční šňůry, kohoutího hřebínku a streptokoků [5].

Od 40. let minulého století byly podrobně studovány fyzikálně-chemické vlastnosti kyseliny hyaluronové a její chemickou strukturu objasnili v roce 1954 Meyer a Weissmann. V průběhu druhé poloviny dvacátého století byly extrakce ze zvířecích tkání postupně zdokonalovány, ale stále s sebou nesly problémy při čištění od nežádoucích kontaminantů (tj. mikroorganismů, proteinů) [5].

Před 70. léty byly uskutečněny první studie o produkci kyseliny hyaluronové pomocí bakteriální fermentace a chemické syntézy [5].

V roce 1979 byla první farmaceutická výroba kyseliny hyaluronové (Balazs) provedena účinnou metodou, a to extrakcí a čištěním polymerů z kohoutích hřebenů a lidských pupečních šňůr. Díky této metodě byl vytvořen základ pro průmyslovou výrobu kyseliny hyaluronové, říká se mu Balazsův postup [5].

V dalších letech byla brána jako hlavní zdroj suroviny pro vývoj nitroočních čoček pro implantaci a stala se důležitým produktem v oftalmologii díky své bezpečnosti a ochrannému účinku na endotel rohovky. Zjistilo se, že kyselina hyaluronová je prospěšná také pro léčbu kloubních a kožních onemocnění, pro augmentaci měkkých tkání, a pro regeneraci ran [5].

Od konce 80. let 20. století se kyselina hyaluronová používá k formulaci systémů pro distribuci léčiv a dodnes pokračuje úsilí vyvinout nosič na bázi kyseliny hyaluronové pro vylepšení terapeutické účinnosti [5].

Identifikaci a charakterizaci enzymů zapojených do metabolismu kyseliny hyaluronové byl poskytnut zvláštní zájem během 90. let 20. století, rovněž jako vývoji technik bakteriální fermentace k produkci kyseliny hyaluronové s řízenou velikostí a polydisperzitou [5].

Aktuálně je kyselina hyaluronová důležitou molekulou pro lékařské, farmaceutické, nutriční a kosmetické aplikace. Na základě toho je rozsáhle studována s cílem vyjasnit její biosyntetické cesty a molekulární biologii, optimalizovat její biotechnickou produkci, syntetizovat deriváty se zlepšenými vlastnostmi optimalizovat a implementovat její terapeutické a estetické použití [5].

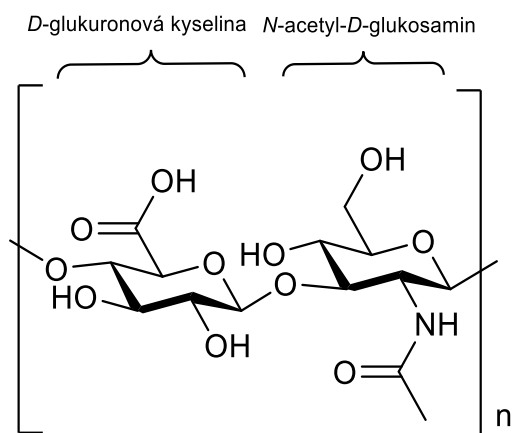
1.2. Fyzikálně-chemické a strukturní vlastnosti

Kyselina hyaluronová je přírodní nerozvětvený polymer, který patří do skupiny heteropolysacharidů nazývaných glykosaminoglykany (GAG) [5]. Všechny GAG (tj. kyselina hyaluronová, chondroitin sulfát, dermatan sulfát, keratin sulfát, heparin sulfát a heparin) obsahují stejnou základní strukturu tvořenou z disacharidových jednotek aminocukru (*N-acetylgalaktosamin* nebo *N-acetylglukosamin*) a uronového cukru (kyselina glukuronová, kyselina iduronová nebo galaktóza). Kyselina hyaluronová se liší tím, že není sulfatována a není syntetizována Golgiho enzymy ve spojení s proteiny [5].

Glukosaminoglykany jsou klíčové pro strukturu, hydrataci a funkci pojivových tkání [6].

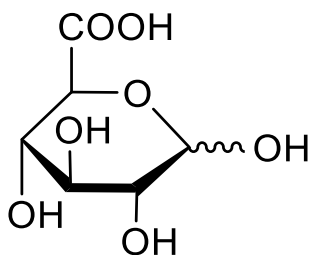
Kyselina hyaluronová může dosáhnout velmi vysoké molekulové hmotnosti (10^8 Da), zatímco ostatní GAG dosahují podstatně nižší molekulové hmotnosti [5].

Strukturou kyseliny hyaluronové je lineární řetězec obsahující opakující se disacharidové jednotky spojené β -1,4-glykosidickými vazbami. Každý disacharid se skládá z *N-acetyl-D-glukosaminu* a kyseliny *D-glukuronové* spojené β -1,3-glykosidickými vazbami [5].



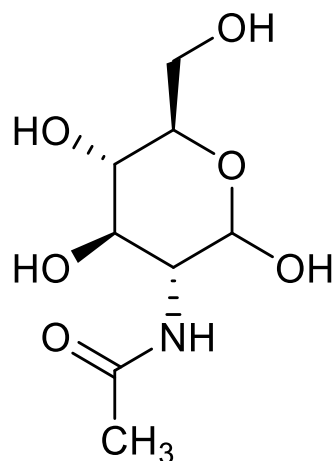
Struktura 3 - Disacharidové jednotky kyseliny hyaluronové

Kyselina glukuronová (GlcUA) je důležitý antioxidant a zvlhčovač. Jedná se o derivát vznikající z oxidace glukózy. GlcUA lze kombinovat s karboxylovými (COOH), hydroxylovými (-OH) nebo amino skupinami (-NH₂) za vzniku glukuronidu. Konkrétně v játrech se váže na cizorodé látky jako jsou léky, toxiny a hormony. Tyto látky jsou pak lépe rozpustné ve vodě a mohou být vyloučeny močí nebo žlučí, jedná se o proces glukuronidace [7, 8].



Struktura 4 - D-glukuronová kyselina

N-acetylglukosamin (GlcNAc) je derivát glukózy (aminocukr), kdy je hydroxylová skupina nahrazena aminoskupinou. Tvoří základní stavební kámen některých GAG jako je právě kyselina hyaluronová. Je běžnou strukturní jednotkou rostlinných glykoproteinů a mnoha živočišných a bakteriálních glykoproteinů. Často je terminálním cukrem oligosacharidové části glykoproteinu, glykosidicky vázaným na amidový dusík asparaginového zbytku proteinu [9].



Struktura 5 - N-acetylglukosamin

Kyselina hyaluronová je díky své struktuře vysoce hydrofilní, je schopna vytvářet vodné roztoky s charakteristickou viskozitou. Ve fyziologických podmínkách je záporně nabitá a může tak interagovat s kationty jako je např. Na^+ , K^+ nebo Ca^{2+} [5]. Její sekundární struktura se stabilizuje pomocí vodíkových vazeb a rovněž tvoří levotočivou šroubovici, zatímco terciární struktura umožňuje agregaci polymerních řetězců do síťovitého uspořádání [5].

Při nízkých koncentracích vytváří kyselina hyaluronová rozsáhlé sítě, kde klíčovou roli hraje molekulová hmotnost. Čím je vyšší koncentrace a molekulová hmotnost, tím větší je viskozita roztoku a pevnější síťová struktura. Reologické vlastnosti kyseliny hyaluronové jsou newtonské – při zvýšené smykové rychlosti dojde k rozkladu vodíkových vazeb a hydrofobních interakcí, a to vede ke snížení viskozity. Jakmile skončí smykové působení, polymerní síť se obnoví pomocí reverzibilnímu charakteru těchto vazeb [5].

V neposlední řadě je HA citlivá na změny pH, iontové síly a teploty. Při pH nižší než je 4 a vyšší než 11 dojde k její degradaci hydrolýzou a narušení vodíkových vazeb. Vlivem změny iontové síly a teploty může dojít ke změně její viskozity – vyšší teplota a iontová síla sníží její možnost tvořit gelovitou strukturu. Tyto vlastnosti jsou důležité pro její biologické funkce a využití v kosmetických, farmaceutických a medicínských aplikacích [5].

2. NEGATIVNÍ DŮSLEDKY KYSELINY HYALURONOVÉ

Ačkoliv je dnes kyselina hyaluronová zkoumána jako pozitivní přínos v medicíně a obecně považována za bezpečnou látku s řadou pozitivních účinků, je nezbytné věnovat pozornost také jejím potenciálním vedlejším nebo negativním účinkům.

Mezi její nejčastější nežádoucí účinky patří alergické reakce, zánětlivé a imunitní odpovědi, infekce v místě a v okolí podání, toxicita a poškození buněk. Tyto komplikace mohou být ovlivněny jak chemickým složením a čistotou HA, tak způsobem její aplikace a individuální reaktivitou pacienta. Z tohoto důvodu je důležité tuto problematiku zkoumat napříč různými obory, zejména v dermatologii, oftalmologii, artrologii, ale také v dalších oblastech jako je urologie, otorinolaryngologie či regenerativní medicína. Zvláštní pozornost by měla být věnována také chemickým modifikacím kyseliny hyaluronové, které mohou ovlivnit její biologickou aktivitu, stabilitu a bezpečnost.

2.1. Dermální výplně

V roce 1893 Neuber provedl první augmentaci měkkých tkání transplantací tuku. V polovině 20. století byl používán silikon, který byl kvůli komplikacím byl zakázán v roce 1992. V 70. letech byly zavedeny kolagenové implantáty, a v 80. letech se staly běžnými kolagenovými injekcemi. Na začátku 21. století byly představeny nové výplně z nehovězího kolagenu, a to na bázi HA. Výběr vhodné výplně je dnes náročný a dermatologové musí rozumět jejich vlastnostem a možným komplikacím [10].

Dermální výplně se především používají ke zjemnění vrásek, jizev a záhybů, k vyplnění rýh, propadlých oblastí a nerovných kontur. Celkově slouží ke zlepšení vzhledu pokožky a k jejímu omlazení [11].

Trh s dermálními výplněmi rychle roste po celém světě. Zatímco první dostupné výplně byly kolagenové, v současnosti je mnoha z nich nahrazena výplněmi na bázi kyseliny hyaluronové. Za posledních dvacet pět let se dermální výplně staly předmětem intenzivního výzkumu, který pořád přináší nové, efektivnější a bezpečnější preparáty [11].

Ideální plniva by měla být biokompatibilní, hypoalergenní, dlouhotrvající, stabilní, ekonomická a předvídatelná. Mnoho současných biotechnologických plniv splňuje alespoň některé z těchto požadavků a může být upravena specifickým aplikacím [12].

2.1.1. Typy dermálních výplní

Existuje několik kritérií, dle kterých se dermální výplně dělí: hloubka aplikace (povrchová horní a střední dermis, hluboká dermis a subkutánní úroveň), délka trvání korekce (dočasná, polopermanentní a trvalá), alergenita (nutnost testování na alergii před zákrokem), složení látky (xenografty, alografty, autologní, polo/plně syntetické) a stimulační chování (schopnost řídit fyziologické procesy endogenní proliferace tkání) oproti náhradním výplním (efekt nahrazující prostor) [10].

Studie bezpečnosti a účinnosti výplní jsou vyžadovány FDA, ale studie trvanlivosti nejsou povinné, což vede k neshodám a citování neoficiálních důkazů. Dlouhodobý účinek výplně závisí na složení, množství, hloubce vstříkávání a nosiči látky [10].

Nejlepší volbou pro nové pacienty, kteří chtějí augmentaci měkkých tkání jsou produkty na bázi kyseliny hyaluronové nebo kolagenu, které jsou biodegradabilní a poskytují klinické zlepšení, které obvykle trvá 4–9 měsíců jsou dočasné injekční výplně. Díky jejich omezené době účinnosti jsou nežádoucí účinky a případná nespokojenost pacientů krátkodobé. Z tohoto důvodu by měly dočasné injekční výplně být vždy používány jako první krok v léčbě, zatímco výplně s delším účinkem mohou být aplikovány při následných návštěvách pacienta [10, 13].

Dlouhodobé výplně zvětšují objem tkání po dobu 12 měsíců až několika let. Jsou tvořeny z polymerních mikrokuliček, které se postupně štěpí. Hydroxylapatit vápenatý je bezpečný, ale není vhodný pro povrchové vrásky a rty. Může docházet k tvorbě bílých uzlíků zapříčiněním toho, že se rychle absorbuje gelový nosič. Používá se k vyplnění hlubokých vrásek a chybějícího objemu tkáně, s účinkem trvajícím 12-18 měsíců. Další výplň je složena z mikrokuliček kyseliny polylaktidové (PGA). Po použití stimuluje zánětlivou reakci těla a je metabolizována na oxid uhličitý a vodu [13].

Permanentní výplně jsou atraktivní, protože jsou trvalé, ale stárnutí obličeje je proměnlivý proces. Trvalé výplně mohou vypadat jinak za několik let a jejich nežádoucí účinky mohou být problematické k vyřešení. Většina těchto výplní je syntetická [14].

2.1.2. Dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové

Zesítěná nebo stabilizovaná kyselina hyaluronová je v současnosti nejpoužívanějším vstřebatelným plnivem. Od svého prvního uvedení na trh v roce 1996 se na trh dostalo mnoho molekul. Evropské zákony ji klasifikují jako zdravotnický prostředek třídy III [15].

Referenčním zlatým standardem v kategorii vstřebatelných plniv je bovinní kolagen. Konkrétní HA, neživočišná stabilizovaná kyselina hyaluronová (NASHA), v současnosti citovaná ve většině vědeckých publikací, se ukázala jako odolnější a mnohem bezpečnější ve srovnání s bovinním kolagenem. Ideální výplň by ve skutečnosti měla být netoxická, nemutagenní, neimunogenní, biokompatibilní, nemigrující z místa implantátu, přirozeně se integrující do tkání, snadno použitelná a s přijatelnou dobou trvání s ohledem na náklady a očekávání [15].

S věkem se koncentrace kyseliny hyaluronové v kůži snižuje, což se projevuje ochablou, bledší a matnější pleť. Viskoelastické vlastnosti HA slouží k vyplnění kůže a dodávají jí mladistvější vzhled [15].

Přirozeně se vyskytující, nemodifikovaná nebo nezesíťovaná kyselina hyaluronová má poločas rozpadu přibližně 24 hodin, takže se používá kyselina hyaluronová zesíťovaná, když je formulována do dermálního výplňového produktu [15]. Se zvyšujícím se síťováním roste odolnost k enzymatickým, mechanickým a radikálovým rozkladům v těle. Kyselina hyaluronová je snadno metabolizována játry na vedlejší produkty, vodu a oxid uhličitý. V kůži je HA rozkládána hyaluronidázou, mechanickou degradací způsobenou pohyby obličeje a volnými radikály [10]. Po extrakci, filtraci a čištění je struktura kyseliny hyaluronové nutně upravena tak, aby zůstala v segmentální tkáni. Její výhoda oproti kolagenovým produktům je delší trvání (6–12 měsíců – v současnosti pomocí zesíťovacích činidel) [16].

I přes to, že má HA delší trvání a rovněž lepší ohebnost, pořád se objevují imunogenní, alergické a nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou například modřiny, dočasný otok, bulky, akneiformní erupce a vzácně akutní hypersenzitivita. Kromě toho se může zřídka vyskytnout arteriální okluze, o níž se předpokládá, že je způsobena otokem implantátu kyseliny hyaluronové, což způsobuje cévní kompromis. Tyto reakce lze snadno rozpustit intralezionálním enzymem hyaluronidázou, mechanickou degradací způsobenou mimikou obličeje a volnými radikály [17].

Mnoho odborníků se domnívá, že čím vyšší je koncentrace kyseliny hyaluronové, tím je produkt tužší a tím delší je jeho trvání. To však neplatí pro různé značky, protože ne všechna HA v dermálních výplních je zesítěná. Mnoho výplní na bázi kyseliny hyaluronové obsahuje nezesítěnou kyselinu hyaluronovou a lehce zesítěné řetězce a fragmenty. Při výběru produktu hraje roli cena, dostupnost, doba účinnosti korekce a velikost požadované jehly. Výrobci mají snahu vyrábět cenově dostupné, trvanlivé produkty, které mohou být aplikovány většími i menšími jehlami. Nicméně jsou další aspekty, které je třeba vzít v úvahu při výběru výplně, jako je koncentrace kyseliny hyaluronové, síťování (stupeň síťování, poměr zesíťované a nezesíťované kyseliny hyaluronové, typ použité technologie pro síťování), elastický modul, míra hydratace produktu v injekční stříkačce, přítomnost lidokainu, potřebná velikost jehly, design, velikost stříkačky a další [17].

V roce 2019 došlo k více než 4,3 milionu estetických zákroků s použitím kyseliny hyaluronové, což vykazuje zvýšení o 15,7 % ve srovnání s rokem 2018. Tento druh služeb umožňuje využít stále více lidí, často bez řádného školení nebo kvalifikace. Kvůli tomu se v literatuře objevuje stále více zpráv o možných nežádoucích účincích s následnými terapeutickými problémy a víceméně závažnými důsledky pro pacienta. Výsledky některých studií prokázalo, že kyselina hyaluronová aplikována injekčně do povrchové dermis může vyvolat nežádoucí zánětlivé kožní reakce, které jsou sice mírné, ale u jedinců s již existujícími kožními onemocněními mohou vést ke zhoršování aktuálního zdravotního stavu. Obdobně by lékaři měli podrobně vyšetřit pacienty s aktivní zánětlivou dermatitidou spolu s atopickou dermatitidou. Výrobce by měl také nést odpovědnost za sledování produktu a dohled nad zařízením s ohledem na potenciální nežádoucí účinky a vedlejší účinky po implantaci, které by měly být vždy oznámeny Ministerstvu zdravotnictví [17].

2.1.3. Zesíťovací činidla pro dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové

Zesíťovací činidla jsou zesítěné hydrogely sestávající z mezičástice a alespoň dvou funkčních skupin určených k přemostění řetězců kyseliny hyaluronové. Jedná se o nejrozšířenější přístup k zajištění klinicky relevantních vlastností kyseliny hyaluronové. Zesíťování je zásadní pro zlepšování doby setrvání kyseliny hyaluronové *in vivo* a pro zprostředkování konkrétních viskoelastických vlastností gelu odpovídajících klinickým indikacím. Kyselina hyaluronová jako surovina a výplně na bázi kyseliny hyaluronové jsou studovány obsáhle, ale o samotných zesíťovacích činidlech používaných v komerčních výplních je k dispozici stále málo informací [18].

Požadavky na vhodné zesít'ovací činidlo

Ideální gel kyseliny hyaluronové by měl být schopen zvedat tkáň dlouhodobým a reprodukovatelným způsobem. Snadno doprovázet dynamické projevy, vykazovat dobrou integraci a soudržnost tkání a zároveň zůstat snadno injekčně aplikovatelný a biokompatibilní. Jedním ze způsobů, jak těchto specifikací dosáhnout, je chemická modifikace a zesít'ování. Výsledkem jsou mechanicky a chemicky stabilní materiály se zlepšenými viskoelastickými vlastnostmi ve srovnání s nativním polymerem, které si však zachovávají biokompatibilitu suroviny a zůstávají vstřebatelné [19].

Chceme-li činidlo co nejvíce účinné, stabilní a bezpečné, mělo by vyhovovat přísným požadavkům, čímž se minimalizuje seznam vyhovujících molekul. Síťovací reakce musí probíhat rychle, s vysokými výtěžky a v mírném prostředí (omezení degradace kyseliny hyaluronové). Dalším cílem je dosažení účinného zesílení a dobré rozpustnosti ve vodě (zabránit stopám organického rozpouštědla ve vstříkovaném gelu). Výborná stabilita gelu mimo tělo je klíčová pro jeho dlouhodobou trvanlivost a zajištění, že vytvořené vazby zůstanou pevné při všech běžných skladovacích teplotách.

Množství síťovacího činidla použitého v určených výrobních krocích určuje viskoelastické chování výsledného gelu. Dalším aspektem je, aby síťovací činidlo neslo alespoň dvě elektrofilní funkční skupiny, které by mohly být inertním zdrojem buněčné toxicity suroviny. Předpokladem použití síťovacího činidla je jeho úplná degradace na bezpečné a inertní produkty za reakčních podmínek. Nereagované musí hydrolyzovat na bezpečné vedlejší produkty (u čistících kroků musí eliminovat veškeré stopy suroviny síťovacího činidla) a i jeho vedlejších reakcí.

Během vstřebávání gelu musí být síťovací struktura metabolizována na bezpečné vedlejší produkty. Mimo to by síťovací činidlo mělo být používáno v rozumné míře.

Je nezbytné, aby byly zachovány rozpoznávací místa kyseliny hyaluronové (karboxylové skupiny) a štěpná místa (glykosidické vazby) pro zajištění, že nedojde k zabránění enzymatickému katabolismu kyseliny hyaluronové a tím i vstřebávání gelu postupem času, čímž se zmenší riziko opožděných nežádoucích účinků. Vlastnosti gelu mohou být ovlivněny díky struktuře síťovacího činidla: polyfunkční síťovací činidlo může vést ke složitější degradaci, zatímco dlouhý a hydrofilní síťovací řetězec může vést k nežádoucím vlastnostem jako je výrazné zvyšování objemu při absorpci vody [20, 21, 22].

Aktuálně splňuje tento seznam specifikací pouze omezený počet síťovacích činidel, ze kterých lze bezpečně vyrábět plniva na bázi kyseliny hyaluronové.

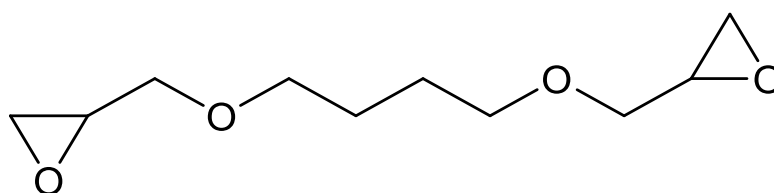
Typy sítěvacích činidel pro komerční použití

První sítěvací činidlo použité v komerčně dostupném plnivu na bázi kyseliny hyaluronové je 1,4-butandioldiglycidylether (**BDDE**, první linker z rodiny bisepoxidů) uveden na trh v roce 1996 [23, 24, 25]. V roce 2004 byl uveden na trh Hylaform (kyselina hyaluronová z kohoutího hřebenu) a Captique zesítěná divinylsulfonem (**DVS**). Rovněž bylo schváleno plnivo na bázi kyseliny hyaluronové Hydrelle (dříve Elevess) zesítěné p-fenylenbiskarbodiimidem (**BCDI**) FDA v roce 2006. Další komerčně neprodávané plnivo na bázi kyseliny hyaluronové, které bylo uvedené v Evropě v roce 2005 s názvem Puragen je zesítěné diepoxyoktanem (**DEO**, druhá linker v rodině bisepoxidů) [26].

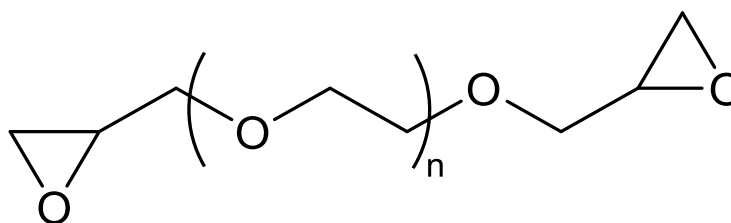
V Evropě byla v roce 2012 v rámci produktové řady Neuvia uvedena na trh plniva kyseliny hyaluronové zesítěná polyethylenglykoldiglycidyletherem (**PEGDE**, třetí linker z rodiny bisepoxidů).

V aktuální době je v USA prodáváno přibližně 20 plniv na bázi HA, která jsou zastoupena pouze plniva zesítěná pomocí BDDE. Analogický fenomén je pozorován i u plniv schválených na čínském trhu od roku 2019 [27]. V Evropě v současné době působí přibližně 30 mezinárodních výrobců, kteří uvádějí na trh produktové řady plniv využívajících BDDE jako sítěvací činidlo. Pouze dvě produktové řady jsou sítěvány metodou **DVS** a jedna produktová řada je sítěvána metodou **PEGDE** [28].

Je zapotřebí studie výskytu alergických reakcí aj. po komerčním použití dermálních výplní a analýza možných škodlivých vedlejších produktů degradace hyaluronanu BDDE.



Struktura 6 - BDDE



Struktura 7 - PEGDE

2.1.3.1. Negativní důsledky zesíťovacích činidel

Zesíťovací činidla mohou způsobit cytotoxicitu a nežádoucí účinky v lokálních tkáních kvůli svým neměnným vlastnostem a různým funkčním skupinám, zejména v případech, kdy je injekčně aplikováno velké množství plniva [29].

Bylo popsáno, že gel kyseliny hyaluronové zesíťovaný pomocí BDDE poukazuje na změny v morfologii buněk a redukuje životaschopnost buněk u myších fibroblastů v koncentraci 0,5 ml/ml. Kyselina hyaluronová zesíťovaná pomocí DVS (100 mM) redukuje životaschopnost buněk a zintenzivňuje expresi zánětlivých cytokinů v buňkách pigmentového epitelu sítnice a kolagen zesíťovaný pomocí EDC nebo GA projevuje cytotoxické účinky v dermálních fibroblastech.

Z tohoto důvodu bylo nutné vyhodnotit potenciální toxicitu zesíťujících činidel na buněčné úrovni, neboť tato činidla mohou po biodegradaci výplně přetrvávat jako nezreagované zbytky nebo vedlejší produkty.

Autoři studie [30] vyhodnotili bezpečnost zesíťovacích činidel BDDE a PEGDE na lidský dermálních buňkách. Konkrétně byly testovány dvě buněčné linie: HaCaT a HDF, které jsou běžně využívány pro experimenty zkoumající kožní toxicitu. Studie se zaměřovala na hodnocení životaschopnosti buněk, cytotoxicity, integrity buněčné membrány, produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), mitochondriální membránového potenciálu (MMP) a zánětlivých reakcí v lidských keratinocytech (HaCaT) a dermálních fibroblastech (HDF) po vystavení zesíťovacím činidlům. Bylo a je dále zapotřebí zkoumat velkoobjemové a kontinuální injekce, pokud je látka aplikována ve velkém množství nebo opakovaně, jako prevence negativních účinků.

Toxicita byla testována laboratorními testy MTT a LDH, kdy PEGDE bylo méně toxické než BDDE a BDDE vykazovalo vyšší cytotoxicitu. Zatímco BDDE vykazovalo cytotoxické účinky už od koncentrace 100 ppm a dosahovala až po 1000 ppm, PEGDE mělo toxický účinek až při 500 ppm a pohybovalo se po hodnotu 1000 ppm [30].

V HaCaT došlo k uvolňování LDH, což signalizuje cytotoxicitu při koncentracích 100-1000 ppm BDDE a 500-1000 ppm PEGDE. U buněk HDF byla toxicita BDDE vyšší než PEGDE. Mimo toho gel kyseliny hyaluronové zesíťovaný BDDE (s 10 ppm) výrazně snižoval životaschopnost fibroblastů lidské předkožky. LDH se uvolňoval při poškození buněčné

membrány a docházelo ke změnám morfologie buněk při 100 ppm v případě BDDE. U PEGDE při 100 ppm nedošlo k žádným výrazným změnám [30].

Produkce ROS byla měřena pomocí DCFH-DA, fluorogenního barviva, které detekuje intracelulární H_2O_2 . Výsledky experimentu ukázaly, že BDDE a PEGDE zvyšovaly buněčnou produkci ROS koncentračně závislým způsobem v obou buňkách. V případě BDDE byla produkce ROS vyšší než ošetření pomocí PEGDE. Oxidační stres hraje důležitou roli v kožní toxicitě, jak potvrdila studie na lidských keratinocytech a myších. Nadměrná akumulace ROS vede ke ztrátě mitochondriální membránového potenciálu (MMP) a dochází tedy ke špatné funkci mitochondrie a k následné apoptóze. Potvrdilo se, že BDDE způsobuje větší ztrátu MMP než PEGDE, takže je pro buňky škodlivější [30].

Biomateriály často vyvolávají zánět, fibrózu a trombózu, a proto byly sledovány zánětlivé účinky BDDE a PEGDE v buňkách HaCaT a HDF. COX-2 slouží jako ukazatel zánětu, kdy jeho exprese proteinu byla navýšena při 50 ppm a 100 ppm BDDE v HDF a při 100 ppm i v HaCaT. PEGDE nezpůsobilo zvýšení COX-2 až do 100 ppm, což poukazuje že toto zesíťovací činidlo je bezpečnější. U PEGDE byla zaznamenána slabá aktivace genů pro zánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1 β a IL-6) [30].

Mimo zánětlivých reakcí existují i zprávy o senzibilizačním potenciálu BDDE a PEGDE. Bylo prokázáno, že BDDE vyvolal alergickou reakci u 19 z 87 pacientů, včetně dráždivé reakce v náplastovém testu. Kromě toho byl BDDE považován za hlavní alergen u dělníků v továrnách na kartáče. Naopak PEGDE se v experimentech na myších neukázal jako škodlivý. Parametry studie buněčné toxicity, jako je cytotoxicita, oxidační stres a zánětlivá reakce, byly stanoveny hlavně v lidských kožních buňkách [30].

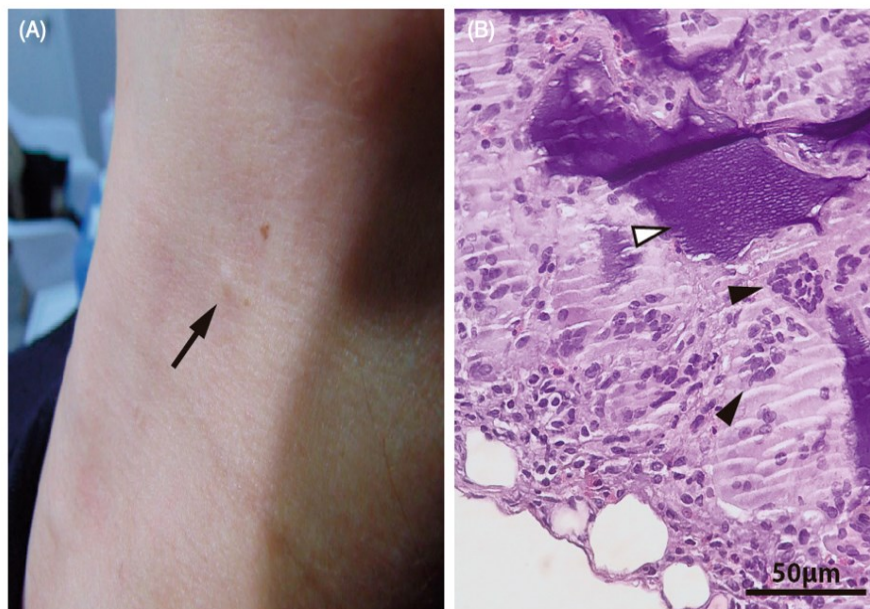
BDDE vykazuje nižší toxicitu než jiná síťovací činidla s etherovou vazbou, jako je divinylsulfon. PEGDE je schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a navíc se uvádí, že PEGDE s molekulovou hmotností <1000 se z těla rychle vylučuje, což zřejmě vede k jeho širokému použití v biomedicínských a tkáňově inženýrských aplikacích [30].

Ani jedno ze síťovacích činidel nevyvolalo toxické buněčné reakce při nízkých koncentracích (0-25 ppm) v použitém modelu buněčné kultury. Při vyšších koncentracích (50-100 ppm) však PEGDE indukoval nižší cytotoxické poškození, akumulaci ROS a zánětlivé reakce v dermálních buňkách než BDDE [30].

bakteriálních látek, které se mohou nacházet v kyselině hyaluronové – například kyselinu lipoteichoovou (LTA). Další možností je, že zánět spustí rozpad samotné kyseliny hyaluronové [31].

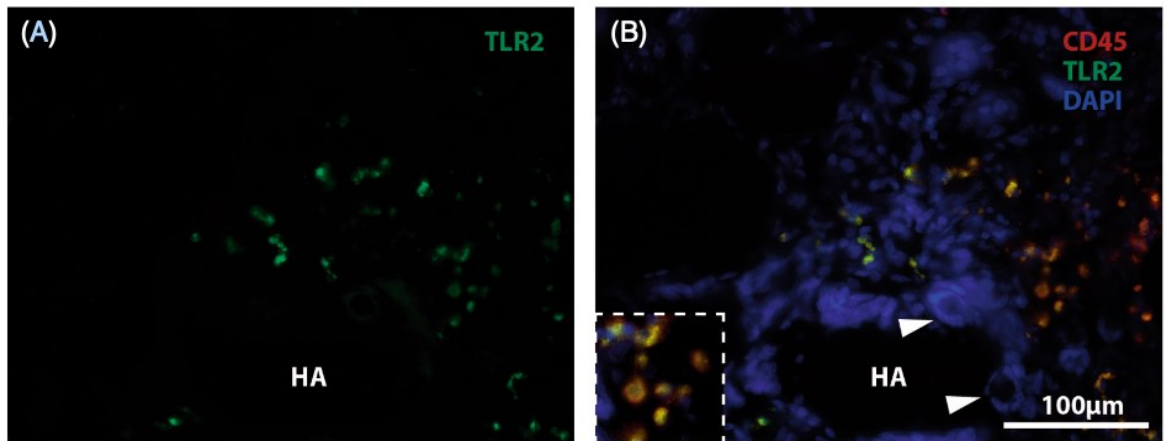
Cílem studie [31] bylo prozkoumat potenciální molekulární mechanismus, který by mohl hrát roli ve vzniku pozdního granulomu po aplikaci kyseliny hyaluronové. Zvláštní pozornost byla věnována tomu, zda zánětlivou reakci spouští nízkomolekulární forma kyseliny hyaluronové nebo grampozitivní bakteriální složky, jako je LTA.

Výzkum se opíral o analýzu jednoho klinického případu 43leté pacientky, ve kterém došlo k vývoji pozdního uzlíku na krku po injekční aplikaci výplně. Uzlík se objevil až 6 měsíců po poslední dávce, kdy v předchozích případech se žádné NÚ neobjevily. V oblasti aplikace necítla bolest ani vysokou teplotu. Uzlíky byly odstraněny pomocí 4 mm bioptického nástroje (punch) a histologicky analyzovány pomocí barvení hematoxylinem/eozinem a imunofluorescenčního barvení [31].



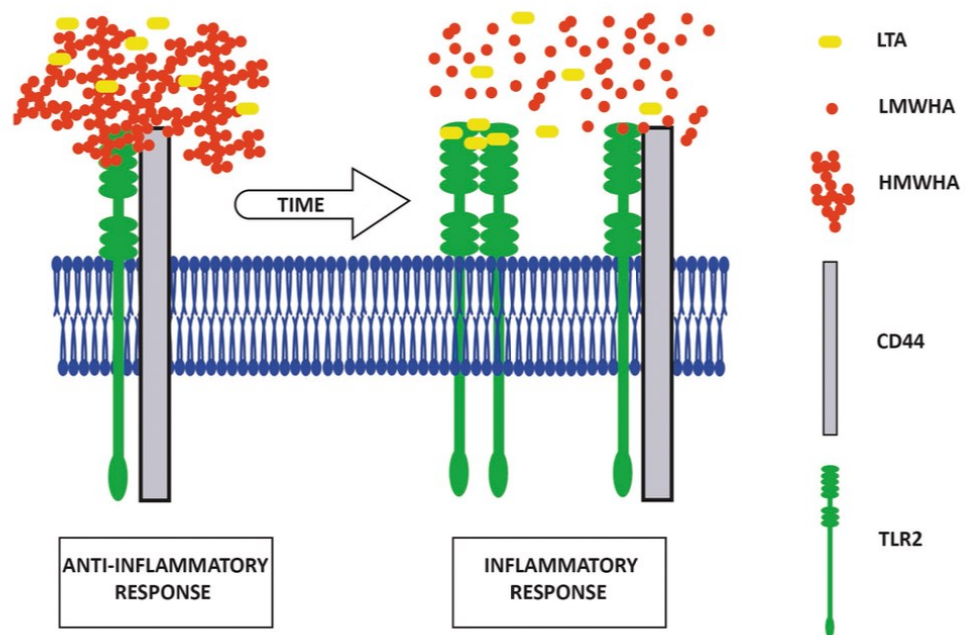
Obrázek 1 - Pozdní granulom a bioptický řez [31]

(A) Viditelné uzlíky na krku ženy (šipka). (B) Bioptický řez obarvený hematoxylinem a eozinem ukazuje výplň z kyseliny hyaluronové (bílá špička šipky) v tkáni, obklopenou granulomatózními shluky epitelioidních histiocytů s hojnými mnohojadernými obřími buňkami (černá špička šipky) [31].



Obrázek 2 - Pozdní granulom zobrazen pomocí imunofluorescenčního barvení [31]

(A) Imunofluorescenční barvení ukazuje vysokou hladinu TLR2 (zeleně) v okolí výplně z kyseliny hyaluronové. (B) Všechny buňky pozitivní na TLR2 (zeleně) jsou zároveň imunitními buňkami označenými CD45 (červeně). Jádra buněk jsou obarvena modře pomocí DAPI. HA = kyselina hyaluronová. Bílá špička šipky označuje mnohojaderné obří buňky [31].



Obrázek 3 - Navrhnutý molekulární model vzniku pozdního granulomu [31]

Možný molekulární model vysvětluje vznik pozdního granulomu po injekci kyseliny hyaluronové. Po aplikaci kyseliny hyaluronové vysokomolekulární formy (HWMHA) zpočátku brání zánětlivé reakci. Hyaluronidázy však tuto formu rozkládají na nízkomolekulární kyselinu hyaluronovou (LWMHA), která následně podporuje zánětlivou odpověď prostřednictvím receptoru TLR2 a lipoteichoové kyseliny, nebo přes komplex TLR2:CD44 a LWMHA [31].

Histologické vyšetření odhalilo přítomnost velkých Langerhansových buněk v okolí výplně a výraznou infiltraci imunitních buněk. Imunofluorescenční analýza dále prokázala vysokou expresi receptoru TLR2 na CD45 pozitivních buňkách, což naznačuje aktivaci imunitní odpovědi zprostředkovanou jak kyselinou hyaluronovou, tak LTA. I přes omezený počet dostupných bioptických vzorků, který představuje metodologické omezení studie, výsledky podporují hypotézu, že právě molekulová hmotnost HA a přítomnost LTA mohou být klíčovými faktory spouštějícími zánětlivý proces vedoucí k tvorbě pozdního granulomu [31].

2.1.5. Chronický zánět jako pozdní negativní důsledek

Nezávisle na chemickém složení výplně se mohou vyskytovat i jiné typy komplikací, včetně chronických zánětů.

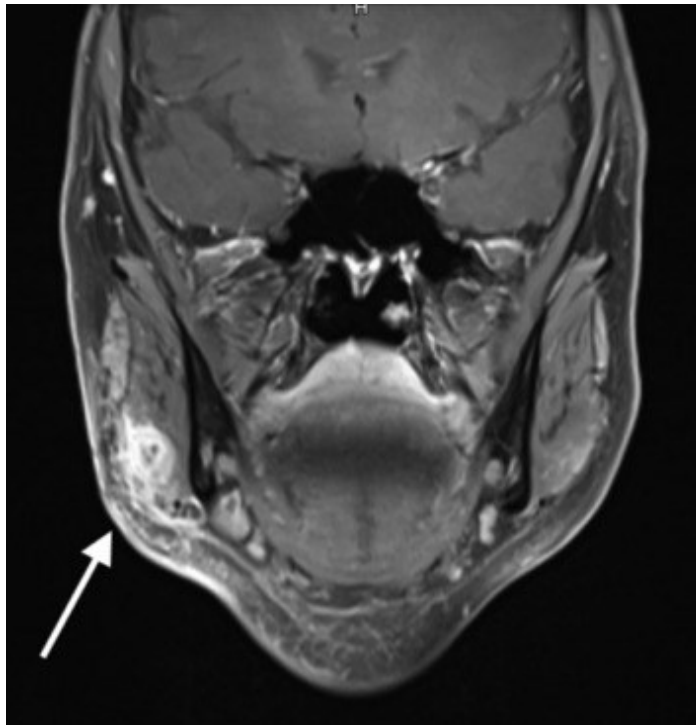
Objektivní přístup lékaře při aplikaci dermální výplně:

Při korekci estetických defektů, ať už souvisejících se stárnutím nebo jinými faktory, je zásadní zohlednit individuální přání pacienta a posoudit, zda je lze technicky realizovat pomocí kyseliny hyaluronové či jiných, ideálně kombinovaných metod. Lékařský přístup by měl být komplexní a začínat důkladnou anamnézou, která zahrnuje informace o chronických onemocněních a alergiích, jež mohou ovlivnit výběr výplně. Následuje vyšetření pleti se zaměřením na konkrétní nedokonalosti, jako jsou vrásky, záhyby nebo pseudoprohlubně vzniklé ochabnutím tkání. Důležitou součástí je také analýza očekávání pacienta, včetně identifikace těch estetických vad, které vnímá jako nejvíce rušivé – a to jak z fyzického, tak psychického hlediska [32].

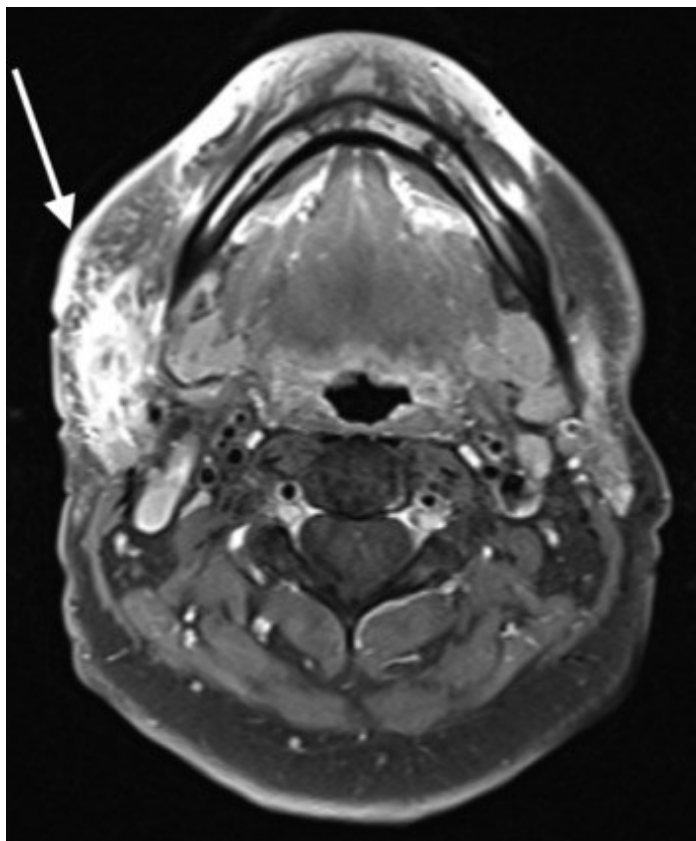
Kazuistika [33] zabývající se případem 62letého pacienta v dobrém celkovém stavu, který dorazil na kliniku s bolestivým, ztvrdlým a citlivým otokem v oblasti pravého úhlu čelisti. Již po několika dnech po augmentaci měkkých tkání se objevil zánětlivý otok nad levým zygomatickým obloukem, který byl úspěšně léčen antibiotiky. Brzy nato se objevil podobný nález na levém koutku čelisti, který se také zlepšil po incizi, drenáži a několikadenní

antiseptickém výplachu. Po regresi zánětlivého procesu se o několik týdnů později objevil nový zánětlivý otok v oblasti pravého úhlu čelisti, který se nezlepšil ani po chirurgické drenáži s perorální antibiotickou terapií a injekcemi hyaluronidázy. Po přijetí na kliniku byl přítomen přibližně 2 cm velký, bolestivý otok s omezeným otevíráním úst (15 mm).

Ultrazvukové vyšetření odhalilo zapouzdřenou lézi o velikosti přibližně 20 × 15 mm, odpovídající granulomatóznímu zánětu. Vzhledem k blízkosti k lícímu nervu byla zvolena konzervativní léčba intravenózními antibiotiky (ampicilin/sulbaktam 3× denně). Magnetická rezonance potvrdila intramuskulární lézi v oblasti žvýkacího svalu s perifokálním zánětem okolních struktur. Punkce neprokázala přítomnost hnisu, což svědčilo spíše pro akumulaci výplňového materiálu než absces. Konzervativní terapie vedla k regresi příznaků. V případě selhání by byla indikována chirurgická resekce. Případ byl výjimečný výskytem tří různých komplikací po jednorázové aplikaci výplně [33].



Obrázek 4 - Polylobulovaná léze (13 x 10 x 15 mm) v pravém žvýkacím svalu při úhlu čelisti [33]



Obrázek 5 - Zánětlivé změny v tukové tkáni a v oblasti větve příušní tepny [33]

Dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové reprezentují po aplikaci botulotoxinu nejčastěji prováděné estetické zákroky, přičemž jejich využití v poslední době výrazně stoupá. Kyselina hyaluronová je upřednostňovaným materiálem díky svému nízkému antigennímu potenciálu a všeobecně dobré toleranci, a to vede k relativně nízkému výskytu nežádoucích účinků. Vzhledem k vysoké frekvenci těchto zákroků se však komplikace v klinické praxi objevují opakovaně, a to buď časně, které se objeví do prvních dvou týdnů po aplikování kyseliny hyaluronové (např. infekce, krvácení, cévní okluze, alergické reakce) nebo pozdní, které se vytváří po třetím týdnu (např. granulomatozní záněty, dyspigmentace, dislokace výplně). Volba terapeutického postupu závisí na typu komplikace – od lokálního chlazení při mírném otoku až po celkovou antibiotickou léčbu v případě infekce. Pozdní nodulární komplikaci lze řešit injekcí hyaluronidázy, avšak efekt bývá nejistý a zdlouhavý. Při selhání konzervativní léčby je indikována chirurgická excize [33].

V této kazuistice bylo ukázáno, že i přes obecně příznivou tolerovatelnost kyseliny hyaluronové může její aplikace vést k závažným a dlouhodobým komplikacím. Případ dokumentuje vznik opakovaných zánětlivých reakcí, které se objevily krátce po zákroku a v jednom případě přetrvávaly i přes intenzivní konzervativní léčbu. Studie tak upozorňuje na

skutečnost, že komplikace se mohou vyskytnout i u pacientů bez rizikové anamnézy a že běžně používané terapeutické přístupy, jako je antibiotická léčba nebo aplikace hyaluronidázy, nemusí být vždy účinné. Významnou roli v diagnostice sehrály zobrazovací metody, zejména magnetická rezonance, které umožnily přesné určení rozsahu postižení. Tento případ podtrhuje důležitost odborného přístupu, správné indikace a důkladné znalosti anatomie při provádění estetických zákroků s použitím dermálních výplní [33].

2.1.6. Závažné negativní důsledky na základě retrospektivní studie

Doposud nebyl proveden řádný počet studií, které by zkoumaly výskyt závažných komplikací u velkého počtu případů v rámci jednoho centra. Na základě analýzy z tohoto roku byly využité rozsáhlé soubory dat ze sítě klinik napříč celou zemí, aby byly posouzeny frekvence závažných komplikací spojených s aplikací kyseliny hyaluronové. Studie zahrnovala data až 209 083 pacientů (290 307 míst injekce) v období od října 2020 do dubna 2024. Bylo zanalyzováno 12 případů závažných komplikací, včetně 2 případů infekce a 10 případů cévní obstrukce. Výskyt závažných komplikací byl 0,0041 %. Objevil se také jeden případ infekce brady a nasolabiálních rýh (NLF), 1 případ cévní embolizace NLF a nosu a 8 případů cévní embolizace čela. Závažné komplikace, jako je zjevná infekce a uzávěr cév, vyžadující jakoukoli léčbu, včetně medikace nebo injekce hyaluronidázy, byly posouzeny z hlediska místa, věku a průběhu v každém případě. Byl také vypočítán výskyt komplikací. Téměř ve všech případech komplikací byla injekčně podána hyaluronidáza a infekce nebo uzávěr cévy byl zcela vyřešen. V některých případech uzávěru cévy byla nutná další léčba, jako je mast a následná péče. Ačkoliv míra závažných komplikací spojených s injekcemi kyseliny hyaluronové byla nízká, je zapotřebí větší pozornosti k další redukci komplikací [34].

Data byly v případné studii zaznamenány do tabulek. Počet případů a komplikací je uveden v tabulce 1 (v příloze A). Podrobnosti o každé komplikaci jsou uvedeny v tabulce 2 (v příloze B) [34].

2.2. Oftalmologie

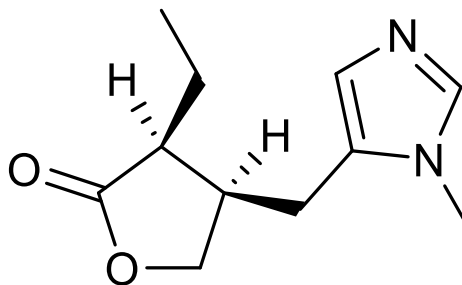
Fyzikálně-chemické vlastnosti umožňují použití kyseliny hyaluronové v různých oblastech medicíny včetně oftalmologie. Kyselina hyaluronová je nedílnou součástí slzného filmu a díky svým viskoelastickým a hydratačním vlastnostem hraje významnou roli jako složka v léčbě syndromu suchého oka. Má schopnost vázat vodu, redukovat tření při mrkání a rovněž má mukoadhézní vlastnosti, které přispívají ke stabilizaci slzného filmu a ochraně očního

povrchu. Opakovaně bylo studii prokázáno, že kyselina hyaluronová zlepšuje pohodlí pacientů, urychluje regeneraci epitelu, a redukuje projevy zánětu, usnadňuje obtížnější chirurgické zákroky. Jedna z jejích prvotních funkcí zahrnuje náhradu tekutiny ztracené během zákroku šedého zákalu nebo zavedení nitroočních čoček. V klinické praxi se v současnosti nejčastěji uplatňuje 1% roztok kyseliny hyaluronové tímto způsobem. V dalším případě se využívá pro operaci ve formě nitroočních injekcí, kdy zajišťuje udržení tvaru přední komory [35, 36, 37, 38].

Primárním komerčním oftalmologickým produktem na bázi kyseliny hyaluronové byl Healon (Pfizer, 1979) byl připraven z kohoutích hřebínků a využíval se k ochraně endotelu rohovky při její transplantaci. V současnosti je spousta výrobků s odlišnou molekulovou hmotností kyseliny hyaluronové jako je například Viscoat (Alcon Labs, Inc., Fort Worth), který kombinuje chondroitin sulfát s kyselinou hyaluronovou [37]. Dalším produktem je VISC26 složený z hyaluronátu sodného a hydroxypropylmethyl celulózy [37] a přípravek VISMED® (TRB Chemedica) s obsahem 0,3 % hyaluronátu sodného [39].

Biodostupnost léčiv z očních přípravků je nízká. Vodní oční kapky mají nedostatek v tom, že více jak 75 % podaného roztoku se vytrácí z důvodu vysušení, ke kterému dochází během prvních 120 sekund po podání. Proto se do očního prostoru přidávají polymery zvyšující viskozitu, které dodatečně zlepšují stupeň, do jakého se daná látka absorbuje do živého orgánu. Bylo prokázáno, že přírodní roztoky kyseliny hyaluronové mají vynikající schopnost prodloužení tohoto retenčního času pilokarpinu [40].

Pilokarpin je lék, který se používá k léčbě zeleného zákalu a suchého oka. Rovněž zužuje zornici a redukuje nitrooční tlak [41].



Struktura 9 - Pilokarpin

Zhodnocení jedné z randomizovaných dvojité zaslepených studií prokázala účinnost 0,15% roztoku hyaluronátu sodného bez konzervačních látek ve srovnání s fyziologickým roztokem

u pacientů se středně těžkým až těžkým syndromem suchého oka. Výsledky prokázaly, že kyselina hyaluronová pozitivně ovlivňuje cytologický stav spojivkového epitelu, přispívá přítomnost pohárkových buněk a redukuje projevy keratinizace. Studie také poukázala na to, že kyselina hyaluronová ovlivňuje expresi receptoru CD44, jehož hladina bývá u pacientů se syndromem suchého oka vyšší, takže to poukazuje na její protizánětlivý účinek [36, 42].

Účinnost byla porovnána s další studií, která porovnála účinnost 0,1% kyseliny hyaluronové s 0,5% karboxymethylcelulózou (CMC), která je běžně používaným lubrikantem. Výsledky prokázaly, že kyselina hyaluronová dosahovala srovnatelných nebo i lepších výsledků v redukování zabarvení očního povrchu a byla lépe snesitelná pacienty. Po 84 dnech ošetřování bylo zaznamenáno výraznější zlepšení u skupiny s kyselinou hyaluronovou, kdy pacienti projeví vyšší spokojenost s touto léčbou [36, 42].

V další multicentrické, placebem kontrolované studii byla hodnocena účinnost 0,1% HMW-HA u pacientů se syndromem suchého oka v důsledku Sjogrenova syndromu nebo keratokonjunktividy. Výsledky Schimerova testu a Rose Bengalského testu potvrdily vyšší účinnost kyseliny hyaluronové oproti fyziologickému roztoku, a to nejen z hlediska zvýšení produkce slz, ale také zlepšení stavu rohovky. Pacienti rovněž zaznamenali výraznější úlevu od příznaků jako je pálení nebo pocit písku v oku [36, 42].

2.2.1. Ztráta zraku jako závažná komplikace

Studie [43] popisuje systematický přehled upozorňující na vzácnou, avšak závažnou komplikaci ztráty zraku po aplikaci výplně na bázi kyseliny hyaluronové.

Bylo analyzováno 44 případů ztráty zraku po aplikaci výplně kyseliny hyaluronové, publikovaných mezi lety 2004 a 2019. Případy se týkaly především žen (91 %) ve věku 20-40 let. Nejvíce postižené oblasti byly glabella (12 %), nos (41 %) a čelo (12 %), tedy oblasti s bohatým cévním zásobením a přímým napojením na arteria ophthalmica. Na druhou stranu nebyly zaznamenány žádné případy po aplikaci do dolní části obličeje (rty, brada, čelist) [43].

Ztráta zraku vzniká v důsledku neúmyslné intravaskulární aplikace výplně, která vede k embolizaci do větví arteria ophthalmica. Stačí velmi malé množství, které může způsobit úplnou a trvalou slepotu (např. 0,2 ml), což potvrzuje embolický charakter komplikace. K embolizaci dochází retrográdním tokem výplně při vysokém tlaku injekce, následovaným anterográdním tokem do centrální retinální arterie [43].

K mnoha případům (79, 5 %) došlo k nástupu příznaku okamžitě po aplikaci. Klinicky se komplikace projevovala náhlou ztrátou zraku, často doprovázenou bolestí oka, ptózou, oftalmoplegií a kožními změnami v oblasti aplikace. Ztráta zraku byla jednostranná v 98 % případů. Z hlediska cévního postižení byly nejčastějšími diagnózami okluze arteria ophthalmica (OAO), okluze centrální retinální arterie (CRAO), okluze větví retinální arterie (BRAO). Zatímco OAO a CRAO byly spojeny s velmi špatnou prognózou (většina pacientů zůstala trvale slepá), pacienti s BRAO měli výrazně lepší šanci na částečné či úplné obnovení zraku [43].

Léčba zahrnovala podání hyaluronidázy různými cestami (subkutánně, retrobulbárně, intraarteriálně). Výsledky byly bohužel nejednoznačné. Intraarteriální aplikace hyaluronidázy nevedla k žádnému zlepšení. Naopak subkutánní a retrobulbární podání přineslo v některých případech částečné či úplné obnovení zraku, zejména u pacientů s parciální ztrátou zraku a méně závažným cévním postižením [43].

Ztráta zraku po aplikaci výplní na bázi kyseliny hyaluronové je vzácná, ale závažná komplikace s potencionálně trvalými následky. Riziko je nejvyšší při aplikaci do oblastí s přímým napojením na arteria ophthalmica. Klíčová je prevence – důkladná znalost cévní anatomie, správná technika aplikace a rychlá reakce při výskytu komplikací. Studie zároveň ukazuje, že parciální ztráta zraku má lepší prognózu než úplná slepota a že typ cévního postižení významně ovlivňuje výsledek léčby [43].

2.2.2. Kyselinou hyaluronovou způsobená optická perineuritida

Jeden z dalších případů [44] se zabývá kazuistikou mladé pacientky u níž proběhl první případ optické perineuritidy (OPN), vzácného zánětlivého onemocnění postihující obal zrakového nervu.

Injekce byla provedena v nelegálně provozované klinice a krátce po zákroku se u pacientky objevila bolest v pravém oku, která byla následována rozmazaným viděním a otokem papily zrakového nervu. Magnetická rezonance prokázala oboustranné ztluštění obalu zrakového nervu a typické známky perineuritidy. Pacientka byla léčena retrobulbární aplikací hyaluronidázy a systémovými kortikosteroidy, což vedlo k výraznému zlepšení zrakových funkcí. Tento případ je významný nejen tím, že se jedná o první popsany výskyt OPN v souvislosti s aplikací HA, ale také upozorňuje na rizika spojená s neodborným provedením zákroku. Autoři diskutují možné mechanismy vzniku komplikace, včetně přímého poranění

cév, migrace výplně do retroorbitálního prostoru a následné zánětlivé reakce. Zároveň zdůrazňují důležitost včasné diagnostiky a zahájení léčby, která může výrazně ovlivnit prognózu pacienta. Z pohledu oftalmologických aplikací a komplikací HA je tento případ důležitým příspěvkem k pochopení potenciálních rizik. Ukazuje, že i běžně používané výplňové materiály mohou vést k závažným neurologicko-oftalmologickým následkům, pokud nejsou aplikovány správně nebo pokud dojde k jejich migraci do hlubších struktur. Z tohoto důvodu je nezbytné, aby aplikaci HA prováděli pouze kvalifikovaní odborníci se znalostí anatomie a potenciálních rizik [44].

2.2.3. Vliv lipidových a hyaluronátových kapek na optiku oka

V rámci této práce byla analyzována studie [45], která se zabývala srovnáním účinků očních kapek na bázi lipidů a kyseliny hyaluronové (hyaluronát sodný) na kvalitu zraku a parametry povrchu oka u pacientů s mírnou až středně těžkou formou syndromu suchého oka (DED). Studie byla provedena jako prospektivní randomizovaný experiment zahrnující 60 očí od 30 pacientů, kdy každý pacient obdržel buď lipidové nebo hyaluronátové oční kapky po dobu tří měsíců.

Obě skupiny vykázaly po tříměsíční terapii statisticky významné zlepšení v klasických parametrech suchého oka, jako jsou Schirmerův test, doba přerušování slzného filmu (BUT), fluoresceinové barvení a subjektivní skóre symptomů [45].

Při hlubší analýze optické kvality pomocí aberometrie se ukázalo, že lipidové kapky měly výraznější pozitivní vliv na vyšší řády aberací (HOA) u pacientů s pokročilou ztrátou Meibomových žláz (>50 %). Tito pacienti zaznamenali významné zlepšení ve Strehlově poměru a modulační přenosové funkci (MTF), což jsou klíčové ukazatele optické kvality [45].

Naopak u pacientů léčených kapkami s kyselinou hyaluronovou nebyl zaznamenán žádný významný přínos v těchto optických parametrech, a to ani u pacientů s pokročilou dysfunkcí Meibomových žláz. Navíc, i když byly kapky s kyselinou hyaluronovou obecně lépe tolerovány (bez hlášených nežádoucích účinků), jejich účinnost v oblasti zlepšení optické kvality byla omezená [45].

Z výsledků studie vyplývá několik potenciálně negativních aspektů použití kyseliny hyaluronové u pacientů s výraznou evaporativní složkou EDE způsobenou dysfunkcí Meibomových žláz. První z nich je nedostatečný účinek na optickou kvalitu – u pacientů

s pokročilou MGD nebyla kyselina hyaluronová schopna významně zlepšit parametry vyšších řádů aberací, což může vést k přetrvávajícím vizuálním obtížím, jako je rozmazané nebo kolísavé vidění. Druhá je absence korelace s pokročilostí onemocnění – na rozdíl od lipidových kapek nebyla u hyaluronátu sodného prokázána významná korelace mezi mírou ztráty Meibomových žláz a zlepšením optických parametrů, což naznačuje omezenou schopnost přizpůsobit se závažnosti onemocnění. Zároveň je možná neúčinnost v pokročilých stádiích, kdy studie naznačuje, že samotná hydratace povrchu oka pomocí kyseliny hyaluronové nemusí být dostatečná k obnovení homeostázy slzného filmu u pacientů s výrazně narušenou lipidovou složkou [45].

Z uvedené studie vyplývá, že ačkoliv je kyselina hyaluronová obecně považována za bezpečnou a účinnou složku očních kapek pro léčbu suchého oka, její účinnost může být v určitých klinických situacích, zejména u pacientů s pokročilou MGD omezená. Tyto poznatky podporují potřebu individualizace terapie suchého oka a zvažování alternativních nebo doplňkových léčebných přístupů, jako jsou lipidové přípravky, které mohou lépe cílit na specifické patofyziologické mechanismy onemocnění [45].

2.2.4. Nejednotná účinnost kyseliny hyaluronové v léčbě poranění rohovky

Rostoucí množství výzkumů naznačuje, že účinnost kyseliny hyaluronové může být výrazně ovlivněna konkrétní formulací a přítomností dalších pomocných látek. Jedna z nedávných experimentálních studií, provedená na *in vivo* myším modelu, se zaměřila na srovnání šesti komerčně dostupných přípravků kyseliny hyaluronové a jejich vlivu na rychlost reepitelizace rohovky po poranění. Výsledky této studie přinášejí důležité poznatky nejen o rozdílech mezi jednotlivými produkty, ale také o možných rizicích spojených s použitím některých formulací kyseliny hyaluronové v akutních stavech [46].

Ačkoli studie [46] prokázala, že všechny testované produkty obsahující kyselinu hyaluronovou umožnily zahájení procesu hojení rohovkového epitelu, výsledky zároveň poukazují na výrazné rozdíly v rychlosti reepitelizace mezi jednotlivými formulacemi. Nejvyšší účinnost byla zaznamenána u kombinace hydroxypropylguaru (HPG) s kyselinou hyaluronovou, zatímco některé produkty čistě s kyselinou hyaluronovou vykazovaly výrazně nižší míru hojení (např. HA4 pouze 6,25 % úplné reepitelizace po 24 hodinách).

Tato skutečnost naznačuje, že určité formulace kyseliny hyaluronové mohou vést ke zpožděnému hojení epitelu, což může mít klinicky významné důsledky. Zpomalená

reepitelizace může prodloužit dobu expozice rohovky vnějším vlivům, zvýšit riziko sekundárních infekcí, zánětlivých komplikací nebo vést k tvorbě zjizvené tkáně. V kontextu syndromu suchého oka, kde je integrita epitelu klíčová pro udržení homeostázy slzného filmu, může být takové zpoždění nežádoucí a kontraproduktivní [46].

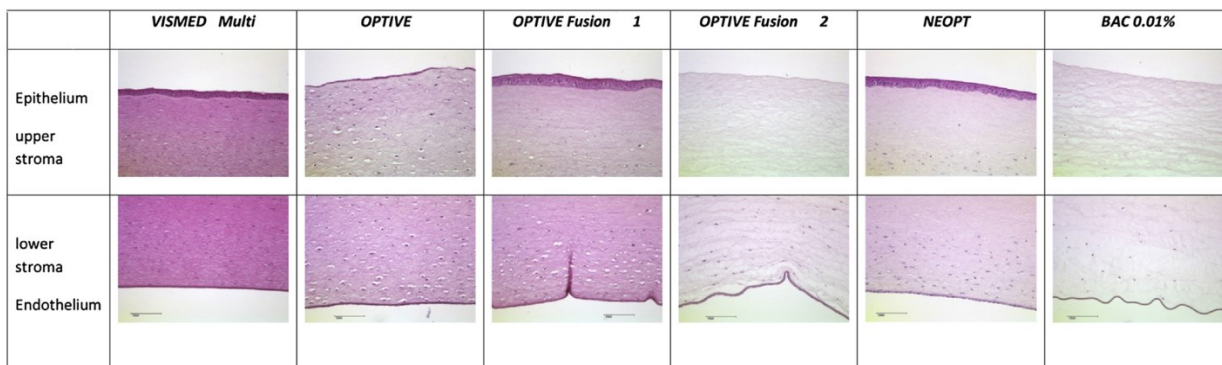
Z pohledu bezpečnosti a účinnosti léčby je tedy důležité upozornit, že ne všechny produkty kyseliny hyaluronové jsou vhodné pro akutní epitelizační fázi, a jejich použití by mělo být pečlivě zváženo zejména u pacientů s poraněním rohovky nebo výrazně narušeným epitelem. Autoři studie sami upozorňují na nutnost dalších výzkumů u lidské populace, což podtrhuje potřebu opatrnosti při klinické aplikaci těchto přípravků [46].

2.2.5. Kumulativní toxicita lubrikačních očních kapek

Na konkrétním příkladu studie [47] lze ilustrovat, že i přípravky obsahující kyselinu hyaluronovou mohou vykazovat negativní účinky na rohovku, pokud jsou kombinovány s určitými pomocnými látkami.

Autoři ve své práci porovnávali čtyři komerčně dostupné lubrikační oční kapky – Optive, Optive Fusion, Neopt a Vismed Multi. Z hlediska jejich vlivu na hojení a integritu králičí rohovky v *in vitro* modelu EVEIT (Ex Vivo Eye Irritation Test). Zatímco všechny testované přípravky vedly k počátečnímu zhojení epitelových defektů, u přípravků obsahujících konzervant stabilizovaný oxychlorový komplex (SOC) – konkrétně Optive a Optive Fusion – došlo k opětovnému výskytu epitelových lézí a progresivnímu poškození rohovky. Histologické vyšetření potvrdilo ztrátu epitelu a změny ve stromatu, což svědčí o kumulativní toxicitě těchto přípravků [47].

Toxické účinky byly přisuzovány především oxidačnímu působení konzervantu SOC, nikoli samotné kyselině hyaluronové. Přestože Optive Fusion obsahoval kyselinu hyaluronovou, která je známá svými ochrannými vlastnostmi, její přítomnost nedokázala toxické účinky zcela eliminovat. Oproti tomu přípravky Neopt a Vismed Multi, které kyselinu hyaluronovou obsahují, ale neobsahují SOC, nevykazovaly žádné známky toxicity. Tyto výsledky poukazují na důležitost komplexního hodnocení oftalmologických přípravků, kde nejen účinná látka, ale i složení pomocných látek a konzervantů může zásadně ovlivnit bezpečnost dlouhodobého použití [47].



Obrázek 6 - Mikroskopické snímky rohovky po třídenní expozici lubrikačním kapkám – hematoxylin-eosin [47]

Histologické snímky nám ukazují rohovky po třídenní aplikaci testovaných přípravků. Zatímco Vismed Multi® a Neopt zachovaly normální strukturu všech vrstev, přípravky Optive® a Optive Fusion® vykazovaly poškození epitelu a stromatu. Nejzávažnější změny byly pozorovány u BAC 0,01 %, kde došlo k výraznému poškození celé rohovky [47].

2.3. Negativní důsledky využití kyseliny hyaluronové v dalších odvětvích

2.3.1. Artrologie

Bez své viskoelastivity by kyselina hyaluronová nemohla tlumit mechanické nárazy ani zabránit tření mezi kostí (jejich koncům). Plní roli jednoho z hlavních lubrikačních činidel extracelulární matrix (ECM) synoviální tekutiny kloubů [5].

K rozvinutí patologických stavů jako je osteoartritida či revmatoidní artritida nastává v případech, kdy dojde k redukci objemu či zánětlivým změnám synoviální tekutiny a současně k poklesu koncentrace kyseliny hyaluronové [5].

Jednou z efektivních metod konzervativní léčby degenerativních kloubních onemocnění je viskosuplementace, která zahrnuje aplikaci kyseliny hyaluronové s vysokou molekulovou hmotností přímo do kloubní dutiny. Mezi přípravky využívané v rámci viskosuplementační terapie jako jsou Supartz FX® (Bioventus) či Hyalgan® (Fidia), patří látky, které díky lokálnímu působení efektivně redukuje bolest a rovněž vykazují nízký výskyt systémových nežádoucích účinků [5].

Lokálně aplikovaná kyselina hyaluronová poskytuje dlouhodobé klinické výhody, ale obnova viskoelastivity synoviální tekutiny je pouze dočasná, jelikož HA se degraduje během 24 hodin, což naznačuje, že účinek je zapříčiněn více než jedním mechanismem [5].

Hlavní terapeutický účinek intraartikulárně podané kyseliny hyaluronové spočívá v jejich biologických aktivitách. Podporuje syntézu endogenní kyseliny hyaluronové, stimuluje proliferaci chondrocytů a zpomaluje degradaci chrupavky. Byly vyvinuty zesíťované formy HA pro prodloužení účinku jako je Synvisc® (Genzym), které se používají jako moderní viskosuplementační přípravky [5].

Ačkoliv jsou terapeutické přínosy v artrologii kyseliny hyaluronové a jejich derivátů dobře zdokumentovány, v posledních letech se stále více pozornosti věnuje také jejich potenciálním negativním důsledkům, které mohou ovlivnit jak bezpečnost, tak dlouhodobou účinnost této léčby.

2.3.1.1. Granulomatozní reakce typu cizího tělesa po aplikaci derivátu

Dle studie Li et al. (2025) [48], která se zaměřovala zejména formou intraartikulárních injekcí, kyselina hyaluronová není zcela bez rizika. Upozorňuje na několik typů negativních důsledků, které mohou být s touto léčbou spojeny. Mezi nejčastější komplikace patří lokální reakce v místě aplikace, jako je bolest, otok, ztuhlost kloubu či rozvoj synovitidy, tedy zánětu synoviální membrány. Tyto reakce bývají zpravidla mírné a přechodné, nicméně mohou negativně ovlivnit komfort pacienta a vést k přerušení léčby. Závažnější i když méně časté jsou alergické reakce, které se mohou objevit zejména u pacientů s přecitlivělostí na složky přípravku. Některé komerčně dostupné formy kyseliny hyaluronové jsou totiž vyráběny z materiálů živočišného původu, například z kohoutích hřebenů, a to může představovat riziko pro osoby alergické na ptáčejí proteiny. Studie rovněž poukazuje na zvýšené riziko komplikací při častém opakování injekcí například vyšší výskyt synovitidy, hemoragie do kloubu nebo myalgie. Tyto komplikace jsou pravděpodobně spojeny s kumulativním efektem opakované aplikace a mohou být častější, než u jiných intraartikulárních látek jako jsou kortikosteroidy.

Z hlediska kontraindikací je nutno poznamenat, že kyselina hyaluronová by neměla být aplikována u pacientů s aktivní infekcí v oblasti kloubu, s kožními onemocněními v místě vpichu, s poruchami krevní srážlivosti, ani u těhotných a kojících žen. Studie rovněž poukazuje na to, že u pacientů s autoimunitními onemocněními, jako je například sklerodermie, může kyselina hyaluronová eventuálně zhoršit zánětlivou reakci, a proto je v těchto případech její použití považováno za kontraindikované [48].

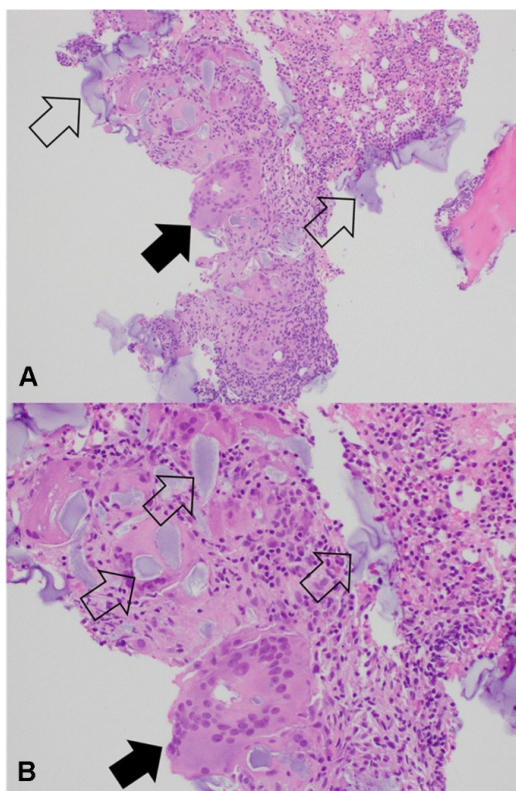
Mechanismy potenciální škodlivosti kyseliny hyaluronové nejsou dosud plně objasněny, nicméně existují náznaky, že může docházet k prozánětlivým reakcím v důsledku interakce

kyseliny hyaluronová s povrchovými receptory buněk synoviální membrány a chondrocytů. Studie dokázala i fakt, že časté intraartikulární injekce mohou vést k vyšší míře lokálních komplikací než injekce kortikosteroidů, a to zejména při podávání více než čtyř dávek ročně. Zajímavostí je také otázka molekulové hmotnosti kyseliny hyaluronové, která byla uvedena v kapitole 2.1.4. Vyšší molekulová hmotnost bývá spojována s lepší účinností, ale není zatím jednoznačně prokázáno, že by takové přípravky byly zároveň bezpečnější. Z tohoto důvodu je doporučena vyšší opatrnost při častém podávání kyseliny hyaluronové zejména u pacientů s pokročilou osteoartrózou, kde může být účinnost léčby omezená a riziko komplikací být vyšší. Zároveň je kladen důraz na potřebu dalšího výzkumu, který by se zaměřil na dlouhodobou bezpečnost a účinnost této terapie, včetně porovnání různých typů kyseliny hyaluronové podle jejich molekulové struktury, původu a způsobu aplikace [48].

Dle nedávné studie může po intraartikulární aplikaci derivátů kyseliny hyalurované dojít ke granulomatózní reakci typu cizího tělesa, zejména u těch s vysokou molekulovou hmotností jako je přípravek Durolane [49].

V kazuistice [49] byla popsána pacientka, u níž se po aplikaci Durolane do kyčelního kloubu vyvinula intraoseální léze, která na magnetické rezonanci imitovala maligní proces (např. metastázu nebo mnohočetný myelom). Histologické vyšetření prokázalo přítomnost cizorodého materiálu s mnohojadernými obrovskými buňkami, což vedlo k diagnóze granulomatózní reakce typu cizího tělesa. Tato komplikace je extrémně vzácná. V literatuře jsou popsány pouze dva podobné případy intraoseální pseudotumorozní reakce po aplikaci derivátů HA.

Přesný mechanismus vzniku těchto reakcí není dosud zcela objasněn. Uvažuje se o kombinaci faktorů jako mechanické trauma při aplikaci, hypersenzitivita na materiál, kontaminace injekčního roztoku nebo změny v lokálním tkáňovém mikroprostředí. Zajímavé je, že všechny dosud popsané případy intraoseálních granulomatózních reakcí byly spojeny s přípravky s vysokou molekulovou hmotností a toto může mít souvislost mezi strukturálními vlastnostmi kyseliny hyaluronové a rizikem vzniku těchto komplikací. Kvůli výskytu atypických lézí po aplikaci kyseliny hyaluronové je nutné dalšího výzkumu zaměřeného na bezpečnost těchto přípravků, zejména mimo jejich primárně schválené indikace [49].



Obrázek 7 - Biopsie acetabula: cizí materiál s obrovskými mnohojadernými buňkami [49]

Histologický řez z biopsie levé části acetabula 61leté pacientky s bolestí kyčlí ukazuje četné fialově zbarvené fragmenty cizího materiálu obklopené mnohojadernými obrovskými buňkami (H&E, 10x a 20x zvětšení) [49].

2.3.2. Urologie

V současnosti se zkoumá i možné terapeutické využití kyseliny hyaluronové v urologii. Bylo dokázáno, že intravezikální kyselina hyaluronová podávána samostatně nebo v kombinaci s chondroitin sulfátem nebo α -blokátory, by mohla být schopna redukovat recidivu infekcí močových cest, jako je bakteriální cystitida, snížit intenzitu příznaků těchto onemocnění a chránit sliznici močového měchýře. Pro potvrzení účinnosti léčby HA v urologii jsou však nutné další klinické studie [5].

Navzdory pozitivním výsledkům však intraveziální aplikace kyseliny hyaluronové není bez rizik. V literatuře se objevují zprávy o nežádoucích účincích, jako jsou lokální podráždění, bolest při aplikaci, zhoršení symptomů nebo imunologické reakce, což podtrhuje potřebu důkladného zhodnocení bezpečnostního profilu této léčby [5].

Nejčastěji se s kyselinou hyaluronovou a jejich derivátů setkáváme s využitím při léčbě intersticiální cystitidy (IC) a stresové močové inkontinence (SUI). Přestože jsou tyto látky obecně považovány za bezpečné a účinné, existují určité potenciální negativní důsledky, které je třeba zohlednit při jejich klinickém použití [5].

Jedna z významných studií porovnávala účinnost a bezpečnost intravezikální instalační terapie přípravkem Ialuril (kombinace hyaluronátu sodného a chondroitin sulfátu) s tzv. koktejlovou terapií (NaOH, heparin, lidokain) u pacientů s IC. Výsledky ukázaly, že obě terapie vedly ke zlepšení symptomatických indexů (ICSI a ICPI), avšak bez statisticky významného rozdílu v účinnosti. Z hlediska bezpečnosti však byla koktejlová terapie spojena s vyšším výskytem infekcí močových cest a nižší adharencí pacientů. Tyto komplikace mohou být částečně přičítány přítomností NaOH a heparinu, které mohou narušit uroteliální bariéru. Avšak ani HA není zcela bez rizik, v některých případech může ovlivnit lokální imunitní odpověď nebo narušit přirozenou mikroflóru močového měchýře [50].

Další oblasti využití kyseliny hyaluronové je zvětšení objemu močové trubice pomocí injekcí přípravku Deflux® (NASHA™/Dx), který obsahuje nestabilizovanou kyselinu hyalurovanou a dextranomer. Tato metoda je považována za minimálně invazivní alternativu k chirurgické léčbě SUI. Studie s dlouhodobým sledováním (až 13 let) ukázala, že přibližně 65 % pacientek dosáhlo subjektivního zlepšení, kdy průměrná doba účinnosti činila 4,7 roku. Přesto se vyskytly určité komplikace – u 6 % pacientek došlo k přechodné retenci moči a u 5 % k tvorbě pseudocyst. Tyto pseudocysty, přestože úspěšně řešitelné chirurgickým zákrokem, představují významný nežádoucí účinek, který může být spojen s biodegradací kyseliny hyaluronové a její interakcí s okolními tkáněmi. Navíc téměř polovina pacientek nakonec absolvovala definitivní chirurgickou léčbu, což může naznačovat omezenou dlouhodobou účinnost této metody [51].

Z uvedených studií vyplývá, že i přes to, že jsou deriváty kyseliny hyaluronové v urologii obecně dobře tolerovány, jejich použití není bez negativních důsledků. Mezi nejčastější patří infekce, pseudocysty, retence moči a nutnost následné chirurgické intervence. Tyto komplikace je třeba pečlivě zvažovat při indikaci léčby, hlavně u pacientů s predispozicí k močovým infekcím nebo s předchozími urologickými zákroky.

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo objasnit problematiku negativních důsledků kyseliny hyaluronové (HA) a jejich derivátů v medicíně, přičemž zvláštní pozornost byla věnována oblastem dermatologie, oftalmologie, artrologie a urologie. Přestože je kyselina hyaluronová obecně považována za bezpečnou a biokompatibilní látku, výsledky této práce ukazují, že její použití není bez rizik.

Zvláštní důraz byl kladen na dermální výplně, kde se ukázalo, že komplikace mohou být způsobeny nejen samotnou kyselinou hyaluronovou, ale i použitými zesilovacími činidly, jako jsou BDDE a PEGDE. Studie prokázaly jejich cytotoxické a prozánětlivé účinky, přičemž PEGDE vykazovalo nižší toxicitu. Dále byla popsána role molekulové hmotnosti HA a přítomnosti lipoteichoové kyseliny z bakteriálních kontaminantů jako potenciálních spouštěčů pozdních granulomatózních reakcí. V oftalmologii byly identifikovány případy ztráty zraku, optické perineuritidy a kumulativní toxicity některých očních kapek, zejména při kombinaci HA s konzervanty. V artrologii a urologii byly zaznamenány granulomatózní reakce typu cizího tělesa, pseudocysty a imunologické komplikace, zejména při opakovaném nebo nevhodném použití derivátů HA.

Z provedené analýzy vyplývá, že bezpečnost kyseliny hyaluronové je silně ovlivněna faktory jako je způsob aplikace, chemická modifikace, čistota produktu a individuální predispozice pacienta. Přestože výskyt závažných komplikací je relativně nízký, jejich potenciální dopad na zdraví pacienta může být významný. Proto je nezbytné, aby byla každá aplikace HA podložena důkladným klinickým zhodnocením, správnou indikací a prováděna kvalifikovaným odborníkem.

Na závěr lze říct, že kyselina hyaluronová je široce využívaný prostředek v moderní medicíně a je nutné přistupovat k jejímu použití s opatrností a důrazem na bezpečnostní aspekty. Další výzkum by měl být zaměřen na dlouhodobé sledování pacientů, vývoj bezpečnějších forem HA a hlubší pochopení mechanismů, které vedou k negativním důsledkům.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] NEČAS, J., BARTOŠÍKOVÁ, L., BRAUNER, P. a KOLÁŘ, J. Hyaluronová kyselina (hyaluronan): přehled. *Vet Medzech*, **2008**, 53 (8), 397–411. ISSN 0375-8427. DOI: 10.17221/1930-VETMED
- [2] WIKIPEDIE. Kyselina hyaluronová. Wikipedie: *Otevřená encyklopedie* [online]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Kyselina_hyaluronov%C3%A. [cit. 2025-06-23]
- [3] COLLINS, Maurice N. a BIRKINSHAW, Colin. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering – A review. *Carbohydrate Polymers*. **2013**, 92 (2), 1262-1279. ISSN 0144-8617.
- [4] JUROVČÍK, M., NOVOTNÁ, K., BORSKÝ, J., DYTRYCH, P., KOTAŠKA, K., ČADA, Z. Hyaluronic acid and its importance and possibilities of use in otorhinolaryngology. *Otorhinolaryngology & Phoniatrics / Otorinolaryngologie a Foniatrie*. **2023**, 72 (4), 204–209.
- [5] FALLACARA, Arianna; BALDINI, Erika; MANFREDINI, Stefano; VERTUANI, Silvia. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers* [online]. 2018, roč. 10, č. 7, čl. 701. ISSN 2073-4360. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>. [cit. 2025-06-23]
- [6] THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. Dietary Supplements Compendium. Vol. 1 a 2. *The United States Pharmacopeial Convention*, **2015**, 853. ISBN 978-1-936424-41-2.
- [7] WIKIPEDIE. Kyselina glukuronová. Wikipedie: *Otevřená encyklopedie* [online]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Kyselina_glukuronov%C3%A1. [cit. 2025-06-23]
- [8] DAINTITH, John. *A dictionary of chemistry*. 6th ed. New York: Oxford University Press, **2008**, 247. ISBN 978-0-19-920463-2.
- [9] CAMMACK, Richard, ed. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Rev. ed. New York: Oxford University Press, **2011**, 6. ISBN 978-0-19-852917-0.

- [10] BAUMANN, L. *Cosmetic dermatology: principles & practice*. 2. vydání. *McGraw Hill Professional*, **2008**, 191–209. ISBN–10: 0071641289, ISBN–13: 9780071641289.
- [11] BAUMANN, L. *Cosmetic dermatology: principles & practice*. 2. vydání. New York: McGraw Hill Professional, **2008**, 191–209. ISBN 978-0-07-164128-9.
- [12] COHEN, S. R., BORN, T. M. *Facial rejuvenation with fillers*. *Saunders*, **2009**. ISBN 978-0-7020-3089-5.
- [13] COHEN, S. R., BORN, T. M. *Facial rejuvenation with fillers*. *Saunders*, **2009**. ISBN 978-0-7020-3089-5
- [14] PRENDERGAST, P. M., SHIFFMAN, M. A. *Aesthetic medicine: art and techniques*. *Berlin: Springer*, **2011**. ISBN 978-3-642-20112-7.
- [15] ALAM, M., GLADSTONE, H. B., TUNG, R. C. *Cosmetic dermatology*. *Saunders*, **2009**. ISBN 978-0-7020-3143-4.
- [16] ROMAGNOLI, Marina, BELMONTESI, Magda. *Hyaluronic acid–based fillers: theory and practice*. *Clinics in Dermatology*. **2008**, 26 (2), 123–159.
- [17] PIERETTI, Gorizio, RAFANIELLO, Concetta, FRAENZA, Federica, DONNIACUO, Maria, CUOMO, Roberto, LANZANO, Giuseppe, CICCARELLI, Feliciano, CAPUANO, Annalisa, NICOLETTI, Gianfranco. *Hyaluronic acid-based fillers in patients with autoimmune inflammatory diseases*. **2023**, 22 (9), 2420–2423.
- [18] FAIVRE, J., PIGWEH, A. I., IEHL, J., MAFFERT, P., GOEKJIAN, P., BOURDON, F. *Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view*. *Expert Review of Medical Devices*. **2021**, 18 (12), 1175–1187.
- [19] KABLIK, J., MONHEIT, G. D., YU, L., et al. *Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers*. *Dermatologic Surgery*. **2009**, 35 (1), 302–312.
- [20] STERN, R., KOGAN, G., JEDRZEJAS, M. J., et al. *The many ways to cleave hyaluronan*. *Biotechnology Advances*. **2007**, 25 (6), 537–557.

- [21] SHMIDOV, Y., ZHU, Y., MATSON, J. B., et al. Effect of Crosslinker Topology on Enzymatic Degradation of Hydrogels. *Biomacromolecules*. **2020**, 21 (8), 3279–3286.
- [22] MONTICELLI, D., MARTINA, V., MOCCHI, R., et al. Chemical characterization of hydrogels crosslinked with polyethylene glycol for soft tissue augmentation. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. **2019**, 7 (7), 1077–1081.
- [23] FAGIEN, S., KLEIN, A. W. A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. **2007**, 120(Supplement), 8S–16S.
- [24] KIM, J. E., SYKES, J. M. Hyaluronic acid fillers: history and overview. *Facial Plastic Surgery*. **2011**, 27 (6), 523–528.
- [25] KONTIS, T. C., RIVKIN, A. The history of injectable facial fillers. *Facial Plastic Surgery*. **2009**, 25 (2), 67–72.
- [26] KINNEY, B. M. Injecting Puragen Plus into the nasolabial folds: preliminary observations of FDA trial. *Aesthetic Surgery Journal*. **2006**, 26 (6), 741–748.
- [27] ZHAO, Peng; ZHAO, Wanlu; ZHANG, Kai a kol. Polymeric injectable fillers for cosmetology: current status, future trends, and regulatory perspectives. *Journal of Applied Polymer Science* [online]. 2019, roč. 137, čl. 48515. ISSN 0021-8995. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/app.48515>. [cit. 2025-06-23]
- [28] ZHAO, P., ZHAO, W., ZHANG, K., et al. Polymeric injectable fillers for cosmetology: current status, future trends, and regulatory perspectives. *Journal of Applied Polymer Science*. **2019**, 48515.
- [29] JEONG, Chang Hee, KIM, Do Hyun, YUNE, Jong Hyeok, KWON, Hyuk Cheol, SHIN, Dong-Min, SOHN, Hyejin, LEE, Keyong Ho, CHOI, Bokryul, KIM, E Sle, KANG, Ju Hee, KIM, Eun Kyoung, HAN, Sung Gu. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicology in Vitro*. 2021, 70, s. 105034.
- [30] JEONG, Chang Hee; KIM, Do Hyun; YUNE, Jong Hyeok; KWON, Hyuk Cheol; SHIN, Dong-Min; SOHN, Hyejin; LEE, Keyong Ho; CHOI, Bokryul; KIM, E Sle; KANG, Ju Hee; KIM, Eun Kyoung; HAN, Sung Gu. In vitro toxicity assessment of

- crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicology in Vitro* [online]. 2021, vol. 70, February, 105034. ISSN 0887-2333. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105034>. [cit. 2025-06-23]
- [31] MORANOVÁ, Marta; NIETO-LOPEZ, Francisco; RUEDA-CARRASCO, Javier. Lipoteichoic acid and molecular weight of hyaluronic acid could explain the late inflammatory response triggered by hyaluronic acid fillers. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]. 2022, 21 (11), pp. 5610–5613. ISSN 1473-2165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jocd.15243>. [cit. 2025-06-23]
- [32] LI, L., DOU, X., SONG, X. a kol. Současný stav a budoucí perspektivy intraartikulární injekční terapie osteoartrózy kyčle: Přehled. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2025, roč. 29, čl. 64. ISSN 1531-3433. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11916-025-01378-z>. [cit. 2025-06-23]
- [33] BECKER, Philipp; PABST, Andreas; THIELE, Oliver; RUDAT, John; WERKMEISTER, Richard. Adverse side effects with hyaluronic acid fillers: A case report. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2021, vol. 2, April–June, 100034. ISSN 2666-6816. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.adoms.2021.100034>. [cit. 2025-06-23]
- [34] TAMURA, Taichi; TAMURA, Takahiko; OKUMURA, Kohki; FUNAKOSHI, Yusuke; TERANISHI, Hiroo. Serious complications of hyaluronic acid fillers – A retrospective study of 290,307 cases. *Annals of Plastic Surgery* [online]. 2025, 94 (6), pp. 630–633. ISSN 0148-7043. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000004327>. [cit. 2025-06-23]
- [35] LAPČÍK, L., et al. Hyaluronan: Preparation, Structure, Properties, and Applications. *Chem. Rev.*, **1998**, 98 (8), 2663-2684.
- [36] HUYNH, Alexander T.; PRIEFER, Ronny J. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydrate Research* [online]. 2020, vol. 489, March, 107950. ISSN 0008-6215. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107950>. [cit. 2025-06-23]

- [37] KOGAN, G., ŠOLTÉS, L., STERN, R., GEMEINER, P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnology Letters*, **2007**, *29*, 17-25
- [38] NEČAS, J., BARTOŠÍKOVÁ, L., BRAUNER, P., KOLÁR, J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet. Med. (Prague)*, **2008**, *53* (8), 397-411.
- [39] SODIUM HYALURONATE. What does sodium hyaluronate do? *Healthline* [online]. Dostupné z: <https://www.healthline.com/health/beauty-skin-care/sodium-hyaluronate>. [cit. 2025-06-23]
- [40] HÖH, H. Kyselina hyaluronová v oftalmologii. *Neubrandenburg: Ursapharm*, **2005**. s. 48.
- [41] VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK. Pilokarpin. Lékařské slovníky.cz [online]. Dostupné z: <https://lekarske.slovniky.cz/pojem/pilokarpin>. [cit. 2025-06-23]
- [42] HUYNH, Alexander T.; PRIEFER, Ronny J. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydrate Research* [online]. 2020, vol. 489, March, 107950. ISSN 0008-6215. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107950>. [cit. 2025-06-23]
- [43] KAPOOR, K. M.; KAPOOR, P.; HEYDENRYCH, I.; et al. Vision loss associated with hyaluronic acid fillers: a systematic review of literature. *Aesthetic Plastic Surgery* [online]. 2020, vol. 44, pp. 929–944. ISSN 0364-216X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>. [cit. 2025-06-23]
- [44] HU, Yanjun; WANG, Yingjun; TONG, Yuhua. Optic perineuritis secondary to hyaluronic acid injections: a case report. *BMC Ophthalmology* [online]. 2019, *19* (241). ISSN 1471-2415. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1247-2>. [cit. 2025-06-23]
- [45] MIHÁLTZ, K.; FASCHINGER, E. M.; VÉCSEI-MARLOVITS, P. V. Effects of lipid-versus sodium hyaluronate-containing eye drops on optical quality and ocular surface parameters as a function of the meibomian gland dropout rate. *Cornea* [online]. 2018, *37* (7), pp. 886–892. ISSN 0277-3740. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001523>. [cit. 2025-06-23]

- [46] CARLSON, E.; KAO, W. W. Y.; OGUNDELE, A. Impact of hyaluronic acid-containing artificial tear products on reepithelialization in an in vivo corneal wound model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2018, 34 (4), pp. 360–364. ISSN 1557-7732. Dostupné z: <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0080>. [cit. 2025-06-23]
- [47] DUTESCU, R. Michael; PANFIL, Claudia; SCHRAGE, Norbert. Comparison of the effects of various lubricant eye drops on the in vitro rabbit corneal healing and toxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology* [online]. 2017, 69 (3), pp. 123–129. ISSN 0940-2993. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.12.002>. [cit. 2025-06-23]
- [48] SALWOWSKA, Natalia M.; BEBENEK, Katarzyna A.; ŻADŁO, Dominika A.; WCISŁO-DZIADECKA, Dominika L. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]. 2016, roč. 15, č. 4, s. 520–526. ISSN 1473-2165. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>. [cit. 2025-06-23]
- [49] LI, Li; DOU, Xiaofan; SONG, Xueliang; WANG, Fengxian. Současný stav a budoucí perspektivy intraartikulární injekční terapie osteoartrózy kyčle: Přehled. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2025, roč. 29, čl. 64. ISSN 1531-3433. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11916-025-01378-z>. [cit. 2025-06-23]
- [50] MALHOTRA, Rakesh; MALHOTRA, Chetna. Hyaluronic acid in dermatology. *Scars, Burns & Healing* [online]. 2021, roč. 7. ISSN 2051-4158. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/20514158211073449>. [cit. 2025-06-23]
- [51] KARLAFTIS, Marios; KALANTAR-ZADEH, Kouros. Hyaluronic acid-based nanomaterials for ocular drug delivery. *Eye* [online]. 2022. ISSN 2051-4158. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/20514158221084823>. [cit. 2025-06-23]

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A: Tabulka s počtem případů

Příloha B: Tabulka s komplikacemi

PŘÍLOHA A: Tabulka s počtem případů

Tabulka 1 - Počet případů a komplikací podle lokality [34]

| Místo | Čelo | NLF | Čelist | Nos | Drážka uprostřed lícnice | Slzný vak | Celkový počet |
|---------------------------|--------|--------|--------|-------|--------------------------------|--------------|------------------|
| Komplikace | 8 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 13 |
| Celkový počet | 16 234 | 71 861 | 26 324 | 9 007 | 81 077 | 30 483 | 290 307 |
| Míra komplikací (%) | 0,049 | 0,003 | 0,008 | 0,011 | 0 | 0 | 0,004 |

PŘÍLOHA B: Tabulka s komplikacemi

Tabulka 2 - Podrobnosti o jednotlivých komplikacích [34]

| Žádny. | Místo | Stáří | Objem (cm ³) | Typ komplikace | Příznak | Řízení |
|--------|----------|----------|--------------------------|--------------------|--|---|
| 1 | Čelist | 40. léta | 1 | Infekce | Bolest a zarudnutí | Hyaluronidáza a drenáž |
| 2 | NLF | 30. léta | 2 | Infekce | Zrudnutí a otok | Hyaluronidáza a drenáž |
| 3 | Čelist | 60. léta | 1 | Cévní insuficience | Bolest a zarudnutí | Hyaluronidáza |
| 4 | NLF, nos | 30. léta | 1 + 1 | Cévní okluze | Purpura na špičce nosu a uprostřed tváře | Mast s hyaluronidázou a prostaglandiny |
| 5 | Čelo | 40. léta | 3 | Cévní okluze | Eroze a výtok | Hyaluronidáza, antibiotika a mast s prostaglandiny |
| 6 | Čelo | 40. léta | 6 | Cévní insuficience | Purpura | Hyaluronidáza |
| 7 | Čelo | 30. léta | 3 | Cévní okluze | Purpura | Hyaluronidáza |
| 8 | Čelo | 40. léta | 3 | Cévní okluze | Eroze | Mast s hyaluronidázou, růstovým faktorem a heparinoidem |
| 10 | Čelo | 40. léta | 3 | Cévní okluze | Purpura | Hyaluronidáza, hydrokortizon, antibiotika a mast s prostaglandiny |
| 11 | Čelo | 40. léta | 4 | Cévní okluze | Vřed | Antibiotika bez hyaluronidázy |
| 12 | Čelo | 40. léta | 4 | Cévní okluze | Mydriáza a porucha oční motility v levém oku | Hyaluronidáza a přenos |