

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav/klinika – Ústav výživy 3. LF



Květa Jiránková

Fenylketonurie – metabolická porucha

Phenylketonurie- metabolic disease

Bakalářská práce

Praha, červen 2014

Autor práce: Květa Jiránková

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **MUDr. Jolana Rambousková, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav výživy 3. LF UK v Praze**

Předpokládaný termín obhajoby: červenec 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3. LF UK jsou totožné.

V Praze dne 9. června 2014

Květa Jiránková

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní profesorce MUDr. Jolaně Rambouskové, CSc. z Ústavu výživy 3. LF UK v Praze, za cenné rady, podněty a připomínky při zpracování mé bakalářské práce. Dále paní nutriční terapeutce Janě Komárkové z Centra pro léčbu hyperfenylalaninemií HPA – PKU, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze, za ochotu a vstřícnou pomoc při zpracování kazuistik, za odborné rady a konzultace ohledně dané problematiky.

OBSAH

ÚVOD	6
1 TEORETICKÁ ČÁST	7
1.1 METABOLICKÉ ONEMOCNĚNÍ PKU	7
1.1.1 <i>Dělení HPA</i>	8
1.1.2 <i>Mechanismus vzniku</i>	9
1.1.3 <i>Genetika</i>	10
1.1.4 <i>Klinický obraz</i>	12
1.1.5 <i>Diagnostika – novorozenecký screening (NS)</i>	13
1.1.6 <i>Těhotenství - prevence</i>	15
1.2 LÉČBA	16
1.2.1 <i>Trendy léčby PKU</i>	18
1.3 DIETA VŠEOBECNĚ	22
1.3.1 <i>Dieta u novorozenců a malých dětí</i>	23
1.3.2 <i>Dieta v dospívání</i>	24
1.3.3 <i>Dieta u dospělých</i>	26
1.3.4 <i>Dieta v nemoci</i>	27
1.3.5 <i>Dieta a sport</i>	28
1.4 POTRAVINY A DIETNÍ PŘÍPRAVKY	30
1.5 PODPORA PACIENTŮ S PKU	32
1.6 LEGISLATIVNÍ POMOC PACIENTŮM S PKU	34
2 PRAKTICKÁ ČÁST	36
2.1 KAZUISTIKA	36
2.2 KAZUISTIKA	40
2.3 KAZUISTIKA	42
ZÁVĚR	46
SOUHRN	47
SUMMARY	48
POUŽITÉ ZKRATKY	49
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	50
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	54

Úvod

Problematika fenylketonurie (PKU) mě zaujala již při předchozím studiu na vyšší odborné škole. Po zhlédnutí školního videa, o průběhu tohoto metabolického onemocnění, jsem si uvědomila, jak důležité je, se touto poruchou zabývat a hlavně ji včas po narození odhalit. Na konkrétním případě dospívající dívky, u níž byla PKU pozdě diagnostikována, bylo vidět rozsáhlé nervové postižení, které je bohužel nevratné. Přitom, včasnou úpravou stravy novorozence a příjmem léčebných aminokyselinových přípravků, se tomuto dá předejít a dítě dospěje bez postižení. Ráda bych ve své práci uvedla co nejvíce informací o této problematice a popsala toto metabolické onemocnění z více úhlů pohledu. Na závěr bych chtěla ukázat na několika příkladech, jak se s PKU vyrovnávají samotní pacienti, jak je pro ně náročné to, co je pro druhé samozřejmostí, jak se s touto dědičnou poruchou žije.

1 Teoretická část

V první části, která se zabývá teoretickou stránkou PKU, bych chtěla uvést něco z její historie, popsat mechanismy vzniku této dědičné metabolické poruchy, její klinické projevy, možnosti její diagnostiky, léčby, novorozeneckého screeningu (NS) a prevence u těhotných pacientek. Uvést možnosti informací a pomoci pro pacienty s PKU a jejich blízké v centrech pro metabolické poruchy.

1.1 Metabolické onemocnění PKU

PKU popsal poprvé biochemik Fölling v Norsku v roce 1934. Moč dvou mentálně retardovaných dětí měla zvláštní zápach, který byl způsoben přítomností abnormálních metabolitů, hlavně kyseliny fenylpyrohroznové. Později popsal Fölling další pacienty s tímto onemocněním, kteří trpěli podobnými fyzickými problémy. Kromě sklonu k dermatózám a svalové rigiditě, se u nemocných projevovalo hlavně mentální opoždění, oligofrenie. Názvů nemoci bylo několik, např. fenylpyrohroznová imbecilita, fenylpyrohroznová oligofrenie, fenylpyrohroznová amentie. Nakonec, pro přítomnost ketokyselin v moči, se nejvíce vžil název fenylketonurie (PKU), který navrhli Penrose a Quastel. Tato metabolická porucha se vyskytuje ve všech světadílech a mezi všemi rasami. Byla popsána v Anglii, Americe, Švýcarsku, Francii, Japonsku a mnoha dalších zemích (BLEHOVÁ, 1963).

Až do roku 1960, se většina dětí narozených s PKU stávala hluboce mentálně postižených a často trávila a tráví svůj život v ústavní péči. Základem pro včasnou detekci a moderní řízení PKU byla tři klíčová zjištění: v roce 1930 našel Asbjorn Fölling zvýšené hladiny fenylalaninu (Phe) v krvi, hyperfenylalaninémii (HPA), jako základní příčinu neuropsychologických deficitů; v roce 1950 představil Horst Bickel low - fenylalanin dietu (se sníženým množstvím Phe) k léčbě PKU; a v roce 1960 to byl diagnostický test Roberta Guthrie, vhodný pro masový screening HPA (test Guthrie). V dnešní době, v mnoha zemích po celém světě, patří tento test nebo více moderní systémy testů založených na tandemové hmotnostní spektrometrii, mezi NS

programy. Včasné rozpoznání a včasná intervence je bezesporu umožňuje většině pacientů s PKU předejít těžkým mentálním postižením. Dietní omezení Phe zatím zůstává základem léčby PKU, ale v rámci výzkumu se nepřestávají hledat nové možnosti léčby, které by mohly snížit zátěž obtížné a restriktivní diety pro pacienty a jejich rodiny. Od svého odhalení v roce 1934 bylo prozkoumáno hodně různých aspektů této nemoci a objevily se nové možnosti léčby této genetické metabolické poruchy (BLAU, 2010).

Nejčastější z HPA je klasická PKU. Patří do skupiny dědičných metabolických poruch (DMP), jichž je dnes známo více než 900 druhů. U DMP jsou, absencí nebo inaktivací některých enzymů, narušeny biochemické reakce a tím i výměna, tvorba a odbourávání látek, potřebných pro funkci, vývoj a růst organismu. Pokud některé enzymy, ať již katalyzátor reakcí, nebo membránových či transportních proteinů, správně nefungují, dochází k poruše metabolismu. Vzniká tím nedostatek některých, pro tělo potřebných látek, ale může vzniknout i přebytek látek tělu škodlivých (PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012).

1.1.1 Dělení HPA

Pro lepší orientaci uvádím všechny známé druhy HPA. Rozlišujeme několik klinicky a biochemicky se lišících forem.

Deficitem fenylalaninhydroxylázy (PAH) je způsobena nejčastější HPA, klasická PKU. Při této formě způsobuje Phe a jeho metabolity, hromadící se v tělních tekutinách, těžké somatické a hlavně psychické poškození dítěte, které se projeví za několik měsíců po narození. Léčba spočívá v přísné dietě a příjmu léčebných aminokyselinových přípravků.

Další formou je PKU z deficitu tetrahydrobiopterinu (BH₄). Týká se asi 2% dětí s HPA, kterým chybí enzymy potřebné k tvorbě BH₄. Dietní léčba se u tohoto onemocnění míjí účinkem, protože BH₄ je kofaktorem nejen PAH, ale také hydroláz tyrosinu (Tyr) a tryptofanu. Bez nich se nesyntetizují důležité nervové mediátory serotonin a dopamin. Jedná se o dihydrobiopterin (BH₂)-syntetázu, BH₂-reduktázu a gvanosintrifosfát-cyklohydroxylázu. Možnost

absence je u kteréhokoliv z nich. Při tomto typu PKU je nutné podávání L-dopy a serotoninu.

Trvalou HPA trpí děti, které mají jen sníženou aktivitu PAH na 3 – 15 % referenční aktivity. Frekvence jejich genu v populaci je 1 % a odhad výskytu je 1/3 výskytu klasické PKU.

Poslední v této skupině je přechodná HPA která se vyskytuje u pacientů s přechodnou hypertyrozinémií. Zvýšená koncentrace Phe se, po dozrání enzymů Tyr, upraví. Tato porucha může vzniknout též při zpoždění dozrávání fenylalanintransferázy. Léčbou v tomto případě je snížení přívodu bílkovin (ŠAŠINKA – ŠAGÁT, 1998).

Velmi podobné dělení PKU najdeme také v klinické dietetologii. Podle typu a závažnosti metabolické poruchy je nejčastější klasická PKU s deficitem aktivity PAH. Další je variantní forma, v transientním vyjádření, jejíž příčinou je nezralost enzymatického systému a která se u novorozence upraví během prvních šesti měsíců. Variantní forma, v perzistujícím vyjádření, má redukovanou funkční kapacitu enzymu. Poslední typ PKU, s deficitem BH₄, je tzv. maligní formou a patří k nejzávažnějším. U neléčené se rozvíjí těžké poškození mozku, i při sníženém obsahu Phe v potravě (SVAČINA, 2010).

1.1.2 Mechanismus vzniku

Jedná se o klinicky závažnou poruchu katabolismu esenciálních aminokyselin Phe na Tyr, což spolu úzce souvisí. Phe, pocházející jak z potravy tak z endogenních bílkovin, je zpracováván v cytosolu jaterních buněk pomocí enzymu PAH (fenylalanin-4-monooxygenásou). Phe se přemění pomocí hydroxylace na Tyr. Následující přeměnou Tyr vzniká homogentisát, který se působením dalšího enzymu dále štěpí. Výsledkem dalších kroků jsou produkty katabolismu fumarát a acetoacetát. Při degradaci Phe se může vyskytnout několik metabolických poruch. Jedná se především o dvě vrozené, PKU a alkaptonurii. Příčinou PKU je chybění nebo snížení aktivity enzymu PAH. Absence BH₄ však také může způsobit pokles hydroxylační reakce. Stane se tak porušením jeho syntézy. To způsobí, že výsledkem katabolismu Phe je pak místo přeměny hydroxylací

na Tyr, tvorba fenylpyruvátu (fenyllaktátu, fenylacetátu). Následnou dekarboxylací se vytvoří biogenní amin fenylethylamin. Značně zvýšené množství fenylpyruvátu a dalších patologických metabolitů působí negativně na vývoj mozku novorozence hned po porodu. Pokud není porucha včas léčena (obr. č. 1 v příloze), je výsledkem rozvoj velmi těžké slabomyslnosti. Látkou, která však nejvíce poškozuje mozek, je již zmíněný biogenní amin fenylethylamin, který vzniká vedlejší reakcí z Phe. Fenylpyruvát a jeho metabolity, hlavně fenylacetylglutamin, jsou vyloučeny močí, která má typický zápach po myšince (LEDVINA, 2011).

1.1.3 Genetika

Geneticky podmíněné poruchy, které jsou vyvolány změnami (mutacemi) genů, mají různý rozsah a projevy. Pokud jsou způsobeny mutací jednoho genu, jde o poruchu monogenní. Mutovaná alela bývá buď neaktivní, anebo tvoří nefungující protein. K této skupině, geneticky podmíněných poruch, patří i PKU/HPA (KOČÁREK, 2008).

PKU patří mezi DMP aromatických aminokyselin s úplným dědičným deficitem enzymu PAH nebo kofaktoru BH₄. Oba katalyzují přeměnu Phe na Tyr. Základem této poruchy metabolismu je chybná genetická informace, která se dědí autozomálně recesivně. Gen, zodpovědný za tuto poruchu a v populaci se vyskytující asi ve 2 %, předá jinak zdravým jaterním buňkám špatnou informaci. Tato dědičně metabolická porucha je nejčastější příčinou oligofrenie, na jejímž vzniku se podílí 1-2 % (ŠAŠINKA - ŠAGÁT, 1998).

Gen pro PKU je uložený na dvanáctém chromozomu a zodpovídá za tvorbu jaterního enzymu PAH. Změnou (mutací, „překlepem“) genu pro tvorbu PAH, dostanou jaterní buňky nesprávnou instrukci. Pokud dítě dostane takto mutovaný gen na obou polovinách genového páru, od každého rodiče jeden, nastane u něj porucha tvorby nebo funkce enzymu PAH a bude mít PKU. Pokud bude mít mutaci pouze na jedné polovině genetického páru, od jednoho rodiče mutovaný a od druhého zdravý gen, bude přenašečem. Aby se u něj porucha neprojevila, postačí mu zcela jeden zdravý, nemutovaný gen na druhé polovině genetického páru. Tento gen vytvoří dostatek

funkčního enzymu. Tím je vysvětlena skutečnost, že nemocné dítě s PKU se může narodit i zdánlivě zdravému rodiči, který netuší, že je přenašeč. Zda někdo je nebo není přenašeč, se dá zjistit speciálními testy, na doporučení lékaře specialisty (PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010).

Možnosti dědění autozomálně recesivního onemocnění PKU:

1) Pokud mají oba rodiče PKU, dítě získá mutovaný gen vždy jak od otce, tak i od matky. Z toho vyplývá, že každé dítě těchto rodičů bude mít PKU.

2) U druhé varianty, kdy matka je nemocná a otec zdravý, jsou tyto možnosti:

a) Otec je přenašeč mutovaného genu pro PKU, pak 50 % dětí budou přenašeči a 50 % bude nemocných.

b) Otec není přenašeč mutovaného genu pro PKU, děti budou zdravé, ale přenašeči.

3) Třetí možnost je, otec má PKU a matka zdravá:

a) Pokud je matka přenašečka, 50 % jejich dětí bude nemocných a 50 % budou přenašeči.

b) Pokud matka není přenašečkou, dítě bude zdravé, ale přenašeč (v příloze obr. č. 2).

To, že otec nebo matka patří mezi přenašeče, lze zjistit pomocí molekulárně genetických metod. Rodiče, kterým se narodilo nemocné dítě s PKU, by měli vzít v úvahu tyto možnosti. Dalšímu jejich dítěti hrozí z 25 % PKU, z 50 % mohou být přenašeči a pouze 25 % jejich potomků bude zdravých a nebudou přenašeči (PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012).

Ohledně možností dědičnosti PKU vzniká mnoho dotazů, jež je zde dobré zmínit. Jak je to u sourozence pacienta s PKU, který plánuje mít rodinu. Hrozí jeho dětem toto dědičné onemocnění?

Sourozenec dítěte s PKU může být buď přenašeč mutovaného genu (možnost 67 %), nebo může být zdravý (možnost 33 %). V prvním i druhém případě záleží na tom, zda je partner zdravý, přenašeč, nebo má PKU. V tomto případě je nejlepším řešením obrátit se na genetickou poradnu.

Dalším frekventovaným dotazem je, zda je možnost narození zdravého potomka, i když rodič sám má PKU. V tomto případě tento rodič sice svému potomkovi předá mutovaný gen, ale genetická výbava partnera může rozhodnout o tom, že dítě PKU mít nebude.

Častým dotazem je jak probíhají genetické testy. Jedná se o testy v rámci genetického poradenství. Vyšetření DNA z krve, slouží k určení mutací pro PKU/HPA. Odběr krve se provádí jednorázově, se souhlasem vyšetřovaného nebo jeho zákonného zástupce. Tímto testem lze určit přítomnost velké části známých mutací (vyjma 7 %). Výsledky jsou známy do několika týdnů. Tento test, hrazený zdravotní pojišťovnou, platí pouze pro příbuzné, kde se vyskytlo toto onemocnění. Vyšetření se provádí vždy na doporučení lékaře-genetika. Další možností je prenatální diagnostika. Její organizační zajištění je rovněž v kompetenci lékaře-genetika. Jde o vyšetření buněk plodu při podezření na PKU. Molekulárně genetickými metodami se stanoví, v buňkách choriových klků (biopsie v 13. týdnu gravidity) nebo v buňkách plodové vody (amniocentéza v 16. týdnu gravidity), přítomnost známých mutací. Výhodné je znát předem genetickou výbavu (mutace) rodičů. Vyšetření buněk trvá 2 – 3 týdny.

Neobvyklým, ale možným způsobem, je výběr správné zárodečné buňky. Preimplantační diagnostika, jak se toto vyšetření oplodněného vajíčka nazývá, probíhá mimo tělo matky. Jedná se o metodu mimoděložního oplodnění. Po vyšetření je jedno nebo dvě zdravá vajíčka umístěna zpět do dělohy matky. I tento proces má určitá rizika. Zdravotní pojišťovna hradí tento zákrok jen částečně (PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010).

1.1.4 Klinický obraz

Podle dělení dědičně metabolických poruch z biochemického hlediska, je PKU typickým příkladem aminoacidopatie, dědičné metabolické poruchy aminokyselin. Tato skupina onemocnění je diagnostikovatelná pouze molekulárně na biochemické úrovni. Pokud se toto onemocnění u novorozence projeví jako akutní porucha, je šance včasné diagnostiky a následné léčby dietou, již od prvních týdnů života. Neléčená se později

projeví psychomotorickou retardací, někdy s infantilními spazmy nebo jiným typem epileptických záchvatů. Rozpoznání v III., IV. trimenomu a později, ale již znamená nevratné změny CNS a parenchymatózních orgánů. Dietou se dají záchvaty zmírnit, poškození buněk však zůstává (KOMÁREK - ZUMROVÁ, 2008).

Příznaky u klasické PKU, které mylně připomínající pylorostenózu, se mohou začít projevovat, už od 2. měsíce život, dráždivostí a zvracením. Typicky po myšíně páchnoucí moč, drsná a suchá kůže bývá často ekzematózní. Vzhledově mohou mít světlé vlasy, modré oči, ale bývají i tmavovlasí a hnědoocí. Mohou mít vystouplou horní čelist, široké řezáky s mezerami a hypoplazii skloviny. Často bývá retardace růstu. Výrazné psychomotorické zaostávání se projeví již od 9. měsíce a končí imbecilitou a idiotismem ve 30 - 35 %. V 60 - 65 % bývá inteligenční quocient (IQ) snížen asi o polovinu. Dalšími projevy jsou časté křeče, změny na EEG, hypertonie svalstva, šlachová hyperreflexe, bezúčelné pohyby, atetóza, někdy mikrocefalie. Vývoji trvalé mentální retardace může zabránit pouze včasná léčba v prvních týdnech po narození. U PKU z deficitu BH₄, které postihuje asi 2 % dětí, jsou příznaky v prvních měsících života podobné klasické PKU. Častější jsou poruchy polykání a myoklonické křeče. Nejdůležitějším projevem je ale neúčinnost dietních opatření, neboť i při přísném omezení příjmu Phe v dietě, se stav nemocného progresivně zhoršuje. Trvalé a přechodné HPA bývají bez klinických příznaků (ŠAŠINKA - ŠAGÁT, 1998).

1.1.5 Diagnostika - novorozenecký screening (NS)

PKU lze diagnostikovat prenatalně i postnatálně. Prenatální diagnostiku jsem zmínila v souvislosti s genetickou predispozicí v kapitole o genetice. NS patří k vyšetření postnatálnímu.

První program NS vznikl v USA, jako možná prevence oligofrenie u dětských pacientů s PKU. Zakladatel profesor R. Guthrie vyvinul metodiku, umožňující stanovení Phe ze suché krevní kapky na filtračním papírku. Novorozenci postižení PKU se jeví stejně zdraví jako ostatní děti. Hladina Phe stoupá v krvi novorozence, až když začne přijímat mléko. Bílkovina mléka

obsahuje přibližně 5 % Phe. Metabolická porucha se tedy neprojeví zvýšenou hladinou Phe hned po porodu, ale až s časovým odstupem. Krev na vyšetření je odebírána 3. až 4. den po narození, vpichem do patičky novorozence. NS se v ČR provádí celoplošně od r. 1975. Dalším možným testem, stanovujícím přítomnost kyseliny fenylpyrohroznové (produktu Phe) v moči pomocí testu s chloridem železitým, je močový screening. Dnes se již nepoužívá z důvodu nízké senzitivity a hlavně pozdního zachytu nemocných (LEBL – PROVAZNÍK – HEJCMANOVÁ, 2003).

V druhé polovině 90. let minulého století byla zavedena tandemová hmotnostní spektrometrie (MS/MS). V NS se jedná o technologický pokrok. Je to metoda, která jedním úkonem provede komplexní rozbor spektra analytů, dělených dle hmotnostních čísel. Tímto způsobem je možnost zachytit větší množství dědičných poruch. Tento screeningový program byl u nás rozšířen v roce 2009. Tím se zachyt novorozenců s některou z vyhledávaných nemocí téměř zdvojnásobil. NS je u nás nyní na úrovni standardu vyspělých zemí EU a zároveň je ukázkou zkvalitnění péče o pacienty se vzácnými onemocněními. To vše v souladu s usnesením Vlády ČR č. 466 z 14. června 2010 o Národní strategii pro vzácná onemocnění na léta 2010 - 2020. Od 1. října 2009 došlo Metodickým návodem uvedeným ve Věstníku MZ ČR, z 12. 8. 2009, k zavedení metodiky tandemové hmotnostní spektrometrie do pravidelného celoplošného NS v ČR (VOTAVA, 2013).

Dnes se, rozšířením NS ze tří na třináct nemocí (od 1. října 2009), řadíme mezi vyspělé evropské země. Speciálními testy lze v současné době diagnostikovat více než 500 DMP, celoplošným screeningem však jen některé. ČR dohání v NS počtem vyšetřovaných nemocí Nizozemsko, Belgie či Portugalsko. V současnosti jsme na tom ještě lépe než Velká Británie. Na pracovišti Ústavu dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze jsou v současné době k dispozici dva přístroje na vyšetření tandemovou hmotnostní spektrometrií. Kapka krve novorozence stačí na stanovení 50 různých metabolitů. V ČR jsou dvě taková pracoviště, to druhé má Fakultní nemocnice v Olomouci. V minulosti se odebíral vzorek krve 4. nebo 5. den

po porodu, dnes je odebírán po 48 až 72 hodinách. Další postup je stejný. Lékař, pečující o dítě, je odpovědný za správnost údajů a včasné odeslání do laboratoře. Vzorke krve jsou dvojmo, jednou jsou poslány na imunochemické vyšetření hormonů a imunoreaktivního trypsinogenu, druhé jsou poslány na tandemovou hmotnostní spektrometrii. Na pracovišti NS v Praze se plánuje vyšetřit 85 tisíc novorozenců ročně. Rescreeningem (opakovaným vyšetřením) povinně procházejí děti mezi 8. a 14. dnem po narození v případě, že měly porodní váhu menší než 1500 gramů, byly po narození léčeny kortikosteroidy nebo je užívaly jejich matky 48 hodin před porodem (OSTŘÍŽKOVÁ, 2009).

Ústav dědičných metabolických poruch v Praze je společným pracovištěm 1. LF UK a VFN. Genetické poradenství a prenatální diagnostika dědičných metabolických poruch patří do jeho zdravotnické části. Základem je laboratorní diagnostika na různých úrovních: - metabolit, enzym, protein, tkáň, buňka, gen. Provádí se v laboratořích: biochemické, metabolické, enzymologické, histochemické a molekulárně genetické. Cílem je rozšiřování a zkvalitňování diagnostiky a zajištění specializované péče. Metodou tandemové hmotnostní spektrometrie se provádí vyšetření suché krevní kapky v rámci celonárodního NS (Ústav dědičných metabolických poruch, 2010).

1.1.6 Těhotenství - prevence

Těhotné ženy s PKU, které zůstaly na normální stravě nebo volné dietě, častěji (24 %) spontánně potratily. Pokud dítě donosily, měli novorozenci mikrocefalii, vrozené vývojové vady, hlavně srdeční, zpomalený pohybový i psychický vývoj, díky zpomalenému růstu v děloze, měli i menší porodní váhu. Zvýšená koncentrace Phe v krvi matky přechází přes placentu do oběhu plodu. Nastane tak situace, že v krvi dítěte je až dvojnásobná hladina Phe než u matky. Poškození plodu v době jeho vývoje, díky vysoké hladině Phe v krvi těhotné, nastává bohužel jak u plodu s PKU, tak i u plodu zdravého. Toto poškození nese odborný název syndrom mateřské (maternální) PKU. Zavedení a pečlivé dodržování diety s nízkým obsahem Phe již před otěhotněním přináší pozitivní výsledky. Z plánovaných

a kontrolovaných těhotenství, u nichž matky měly hladinu Phe pod 360 $\mu\text{mol/l}$, se rodí děti normální váhou i tělesnými rozměry, které se vyvíjí normálně. Ke konci těhotenství, v posledním trimestru, hladiny Phe klesají i u těch matek, které dietu dobře nedodržují. Příčinou je to, že většina plodů začne tvořit enzym PAH, který pomáhá zpracovat Phe i u matky. Poslední výzkumy prokázaly, že u těhotných s klasickou PKU, je bezpečná hladina Phe v krvi mezi 120-240 $\mu\text{mol/l}$ (PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010).

Aby byl syndrom maternální PKU vyloučen, je důležité, aby ženy s PKU a HPA vyhledaly prekoncepční péči v metabolických centrech a začaly, minimálně 3 až 6 měsíců před plánovaným těhotenstvím, s dodržováním přísné diety s nízkým obsahem Phe. Pro budoucí maminky s PKU je tato dieta přísnější než pro ženy s HPA, neboť ty požadovanou krevní hladinu dosahují i při méně přísné dietě. Otěhotnění (koncepce) se doporučuje teprve tehdy, až má žena v krvi stabilně optimální hladiny Phe. Strava budoucí maminky je pak doplňována speciálními dietními přípravky pro těhotné. Přísná dieta je důležitá zvláště v prvních třech měsících gravidity. Nejvíce náročný je začátek těhotenství, kdy se díky hormonální nerovnováze, nevolnosti a nechutenství, může hladina Phe mírně zvýšit, i přes důsledné dodržování diety. Těhotná dochází na pravidelné prohlídky na gynekologii, podrobuje se každý týden kontrolám hladiny Phe v krvi a vždy po dvou měsících klinické kontrole v ambulanci metabolického centra. Po porodu dítěte lze dodržovat volnější dietu než v průběhu těhotenství. Maminky s HPA i s PKU mohou své děti normálně kojit, v případě, že narozené děti nemají PKU (PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012).

1.2 Léčba

Žádoucím výsledkem léčby u klasické PKU by mělo být udržet koncentraci Phe v krvi na optimálních hodnotách (v příloze tab. č. 1), které je třeba pravidelně sledovat. Pokud je snížení této hladiny nadměrné, může se to projevit nechutenstvím, únavností až letargií, kožními exantémy, anémiemi a průjmami. Důležitou součástí diety jsou aminokyselinové léčebné

přípravky neobsahující Phe. Podávání přípravku se přizpůsobuje potřebám a věku pacienta, rozhoduje o tom odborný lékař.

U PKU z deficitu BH₄, dieta ani léčebné přípravky nestačí, protože zde chybí enzymy BH₂-syntetáza (dihydrobiopterin syntetáza), BH₂-reduktáza a gvanosintrifosfát-cyklohydroxyláza. Důvodem je, že BH₄ je nejen kofaktor PAH, ale také hydroxylaz Tyr a tryptofanu. Jeho absencí je tedy narušena i syntéza nervových mediátorů serotoninu a dopaminu. Pro léčbu tohoto druhu PKU je nutná suplementace L-dopou a serotoninem, která zamezí trvalým neurologickým postižením. Vyšetření hladiny BH₄ v séru, moči a likvoru, je tedy velmi důležité při každém zachycení HPA (ŠAŠINKA - ŠAGÁT, 1998).

Léčba klasické PKU probíhá všude ve světě stejně, tedy dietou se sníženým množstvím Phe, která kombinuje přirozeně NB potraviny s aminokyselinovými léčebnými přípravky bez Phe. Ty jsou pro nemocného hlavním zdrojem bílkovin a navíc obsahují potřebné vitaminy a minerály. Úspěšnost léčby dietou podmiňuje splnění tří podmínek: „as soon as possible“, „as strict as possible“, „as long as possible“, což přeloženo znamená, co nejdříve, co nejpřísněji a co nejdéle. Dieta by měla být naordinována dítěti co nejdříve, tedy v době, kdy probíhá složitý proces vývoje mozku. Přísná dietní opatření by proto měla být v prvních měsících a letech důsledně dodržována, neboť se vyvíjí propojení mozkových buněk, tvořící intelektové schopnosti dítěte v jeho dalším životě. Po ukončení vývoje mozku, který trvá po dobu dětství, se snižuje i riziko jeho poškození. Důležitost dodržovat dietu v období dospělosti je zatím předmětem diskuzí odborníků a je velmi individuální (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

Jedinou prověřenou možností léčby PKU, ve vyspělých zemích světa, stále zůstává NB dieta. Tento způsob léčby, který prochází již desetiletí vývojem, potvrdil její účinnost. Současně ale probíhá mnoho studií, které se snaží nalézt i jiné metody. Jednou z možností je zlepšení funkce PAH pomocí syntetického BH₄. Podle zkušeností z USA, kde se již probíhá, se ale ukazuje její vhodnost jen pro malou část pacientů, ty s mírnější formou PKU a HPA. Rovněž není vhodná pro těhotné, kojící a děti do čtyř let. Jako další

možnost se jeví léčba enzymem fenylalaninamoniumlyásou (PAL), který je schopen rozložit Phe na bezpečné metabolity. U dospělých pacientů, v některých zemích, se experimentuje s léčbou pomocí velké neutrální aminokyseliny (LNAA), jejíž vhodnost a účinnost je zatím odborníky diskutována (PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010).

Při PKU nefunguje v játrech přeměna Phe z potravy na Tyr. Neexistuje žádný způsob, který by vyléčil tuto poruchu a změnil nefunkčnost příslušného enzymu. Zrovna tak není způsob, jak donutit játra, aby tvořila fungující enzym. Objevila se myšlenka na výměnu jater netvořících enzym za játra zdravá. Od transplantace jater, která je příliš riziková a skýtá více problémů než výhod, se ale upustilo. Podle některých odborníků je budoucnost léčby PKU v přenosu genů. Po opravení by měly být geny zavedeny zpět do jater, která by byla opět schopna produkovat funkční hormon (ULLRICH - WENDEL, 1992).

1.2.1 Trendy léčby PKU

Koncem léta, na přelomu srpna a září roku 2009, se v San Diegu v Kalifornii (USA) konal 11. mezinárodní kongres ICIEM (Congress of Inborn Errors of Metabolism). Na pořadu byly tentokrát novinky ohledně léčby PKU. Zúčastnila se jí paní MUDr. Procházková, Ph. D., z ambulance pediatrie a dědičných poruch metabolismu Dětské interní kliniky LF MU a FN v Brně. V článku „ICIEM naznačil nové postupy v léčbě fenylketonurie“ z tohoto kongresu, který zveřejnily Zdravotnické noviny č. 42 (19. 10. 2009), píše: „Novou nadějí pro pacienty s tímto onemocněním je zavedení syntetické formy BH₄ tj. sapropterin dihydrochloridu, pod názvem Kuvan do léčby PKU. Někteří pacienti s PKU odpovídají na farmakologickou léčbu BH₄ redukcí fenylalaninu v krvi. To může vést ke zvýšené toleranci fenylalaninu ve stravě a uvolnění terapeutické restriktivní diety při PKU. Léčba probíhá podle algoritmu, kdy je pacient po zátěžovém testu s BH₄ (20 mg/kg) označen jako respondér či non-respondér na léčbu BH₄. Respondér po této dávce BH₄ reaguje poklesem fenylalaninu v krvi minimálně o 30 %. Několik let bylo použití syntetického BH₄ vyhrazeno pro výzkumné účely. Nyní se otevírá

nová éra farmakologické léčby PKU“. Tato léčba, již dostupná v mnoha zemích EU z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je prováděna za předpokladu dodržování přísných podmínek preskripce a kontroly při léčbě. U nás je léčba tímto způsobem vyhrazena pouze pro pacienty mající vzácné formy poruch tvorby a regenerace BH₄, kteří patří do dočasného specifického léčebného programu (PROCHÁZKOVÁ, 2009).

Hypofenylalaninemia je přímý nepříznivý vliv terapie sapropterinem (Kuvan). Tento stav vyžaduje úpravu dávky, nebo zvýšený příjem Phe v potravě. Mezi pacienty v klinických studiích, léčených sapropterinem, se objevily časté nežádoucí účinky, bolest hlavy, vodnatý výtok z nosu, bolest v krku a hrtanu, zvracení, průjem, zduření nosní sliznice, kašel a pohmoždění. Při předepisování tohoto přípravku, je důležité zdůraznit, že sapropterin nefunguje u všech pacientů s PKU s deficitem BH₄, ale pouze u těch, u kterých nastal určitý účinek, pokles Phe v krvi. Normální mechanismus účinku sapropterinu v deficitu Phe je, že enzym PAH převádí Phe z příjmu stravy do Tyr, který je prekurzorem mnoha neurotransmiterů (např. dopaminu). U deficitu BH₄, není Phe na Tyr přeměněn. Následek je snížení koncentrací Tyr a tím i koncentrací neurotransmiterů. Nahromaděný Phe je pak částečně převeden jiným enzymem do fenylyketonu. Terapie sapropterinem, syntetické formy kofaktoru BH₄, je schopna částečně obnovit činnost PAH nebo zásobování kofaktorem BH₄. Tím se snižuje množství Phe a fenylyketonu, zároveň se zvyšuje produkce Tyr a dopaminu. (ELINE – DUBOIS - COHEN, 2010)

Genová terapie

V průběhu posledních let byly vyvíjeny a posuzovány různé strategie na nahrazení mutované sekvence DNA při genetických onemocnění jako je PKU. V PAH genu 2 (myším modelu) byla testována možnost výměny mutované sekvence PAH za použití různých technik pro přenos genů. Jeden z důležitých přístupů je založen na výměně mutovaného genu v původním místě projevu, játrech. Jeho cílem je dosáhnout site specific integraci do sekvence DNA, aniž by pro pacienty vzniklo nebezpečí integrace nescifické DNA. Pokud by genová terapie byla cílená i na jiné orgány, např.

na kostní dřeň, ukazuje se, že by se použití této metody u lidí pravděpodobně nezdařilo. Může být ale potenciálně výhodné, pokud by PAH gen byl účinně zaměřen na svaly. I přes značný pokrok v této oblasti, není zatím genová terapie bohužel považována za použitelnou, neboť dosud nebyly vyřešeny problémy technického rázu (EAVRI - LORBERBOUM, 2010).

Ve vývoji a hledání různých přístupů k léčbě pacientů s PKU, se od počátečních pokusů ovlivnit léčbu NB dietou, učinil velký pokrok. V posledním desetiletí se věda snaží vyvinout nové přijatelnější formy léčby ať už to je velká neutrální aminokyselina, sapropterin, v nedávné době fenylalanine amoniak lyáza nebo genová terapie. V poslední době byla pozornost zaměřena na potenciální význam suplementace polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem LCPUFA. Nicméně nutriční intervence má i nadále pro léčbu PKU zásadní význam.

Velká neutrální aminokyselina (LNAA)

V dospívání a dospělosti je pro pacienty těžké dodržovat NB dietu a mnozí ji přerušují. Jako jedno z řešení se jeví použití LNAA (obsahuje tyrosin, tryptofan, threonin, methionin, valin, isoleucin, leucin, a histidin). Léčba pomocí LNAA byla navržena již v roce 1953. Od té doby se vyvíjely její různé kombinace a zkoumaly účinky. LNAA má schopnost snižovat koncentrace Phe v mozku. U léčby prostřednictvím LNAA bylo prokázáno zlepšení profilu aminokyselin, dále zvýšení koncentrace Tyr a tryptofanu v krvi (oba jsou prekurzory pro tvorbu dopaminu a serotoninu). Při krátkodobé studii s použitím LNAA u pacientů s PKU, došlo ke snížení koncentrace Phe v krvi v průměru o 39% oproti výchozí hodnotě. Léčba pomocí LNAA má zřejmě celkově příznivý vliv na funkci těla. Závěrem lze konstatovat, že tato léčba se jeví jako vhodná alternativa ke konvenční dietní léčbě PKU. Tato léčba může mít podobu různých léčebných strategií. První možnost je příjem přírodních bílkovin při doporučené denní dávky s doplněním LNAA, v druhém případě zůstává konvenční dietní terapie v kombinaci s doplněním LNAA. Další možností je léčba LNAA s doplněním jednotlivých aminokyselin, např. Tyr, tryptofanu, threoninu. Tyto rozdíly v léčebných strategiích, jsou založeny na různých teoriích mechanismu účinku. V důsledku toho je nezbytné

realizovat více studií a zjistit potenciální roli dávky a složení LNAA v léčbě PKU, aby měla dlouhodobou účinnost a toleranci. Závěrem lze konstatovat, že léčba LNAA se jeví jako vhodná alternativa ke konvenční dietní léčbě PKU.

Glykomakropeptid (GMP).

Pokrokem v dietní léčbě PKU jsou bílkovinné náhražky a nové zdroje bílkovin. Takovým zdrojem se jeví GMP. Je to protein odvozený od syrovátky, která je bohatá na konkrétní základní aminokyseliny. Je to jediný známý protein, který ve své přirozené formě neobsahuje aromatické aminokyseliny Tyr, tryptofan a Phe. Tím se stává vhodný jako alternativní zdroj bílkovin pro PKU. Důležitá je eliminace stopových množství, či případného obsahu Phe také u ostatních syrovátkových bílkovin. V posledních letech byla provedena hodnocení bezpečnosti, přijatelnost a účinnost GMP. Mnoho potravin a nápojů vyrobených s GMP mohou zlepšit chuť, rozmanitost a přijatelnost diety PKU. Smyslové studie u pacientů s PKU prokázaly, že tyto potraviny jsou přijatelné alternativy k aminokyselinovým léčebným přípravkům.

Sapropterin dihydrochloridum (Kuvan)

Pro pacienty s poruchou kofaktoru BH_4 je možností suplementace jeho formulace sapropterinu dihydrochloridum. U nás je tento preparát znám pod názvem Kuvan. Zpravidla výraznější odpověď, na podávání formulace BH_4 , je obvykle u pacientů s mírnou nebo střední formou onemocnění PKU, ne však výhradně. Pacienti, citliví na léčbu farmakologickými dávkami BH_4 , mají buď nižší koncentrace Phe v krvi nebo větší toleranci Phe. Dostupností registrované formulace BH_4 , se zároveň zvýšilo množství praktických problémů a přibyly nové otázky ohledně dietní výživy těchto pacientů. V ideálním případě by měla tato léčba vést k přijatelné hladině krevního Phe bez dietní léčby. Formulace BH_4 se ale obvykle podává v kombinaci s dietní léčbou. Jen malá část pacientů, kteří reagují na tuto léčbu, jsou schopni dietu zcela vynechat, někteří jsou schopni uvolnění stravy jen do jisté míry. Vynechání diety, musí být provedeno citlivě, kvůli případným negativním důsledkům. Pro změny diety jsou potřebné nové klinické studie ohledně zajištění adekvátní výživy, prevence případných nutričních nedostatků

(nadváha, obezita), zachování kontroly hladiny krevního Phe. Je důležité přesné počáteční vyhodnocení pre - sapropterinu dihydrochloridum tolerance Phe a požadovaný výsledek z léčby tímto preparátem, např. snížení krevního Phe.

Rostlinný enzym fenylalanin amoniak lyáza (PAL).

PAL je další potencionální možností léčby. Tento rostlinný enzym rozkládá Phe aniž by syntetizoval Tyr. Je více stabilní než PAH a nevyžaduje žádný kofaktor. V současné době je v klinických studiích formulace PAL, pegylovaný PAL (PEG - PAL). Ukazují se slibné výsledky u perorálního podávání (v myším modelu PKU), se snížením střední hladiny Phe v krvi (kolem 40 %) a bez nežádoucích závažných účinků. V možnosti použití PAL, jako součásti kombinované léčby, snad s dietní léčbou, by se jednalo o možnost léčby nezávislé na PAH genotypu. (GIOVANNINI, 2012)

1.3 Dieta všeobecně

Ve Velké Británii byla v roce 1953 poprvé zaznamenána účinnost stravy s nízkým obsahem Phe při snižování jeho koncentrací v krvi a tím zlepšení zdravotního stavu nemocných s PKU. Klíčovým byl vývoj zdroje bílkovin bez Phe. Toho bylo dosaženo kyselou hydrolyzou kaseinu a následným zpracováním s aktivním uhlím. Účelem bylo odstranění Phe. Dalším posunem byla realizace NS programů v roce 1960 a zavádění stravy s nízkým obsahem Phe po porodu. Výsledkem bylo celosvětově asi 50 000 PKU pacientů s kognitivními schopnostmi v normálním rozmezí. Největší výzvou pro pacienta s PKU, je potřeba celoživotního dodržování velmi restriktivní diety s nízkým obsahem Phe, doplněné o aminokyselinové léčebné přípravky. Dobře kontrolované studie ukazují významné rozdíly ve výkonnosti a inteligence u dětí a neurologických funkcí u dospělých, kteří přerušili dietu s nízkým obsahem Phe, ve srovnání s těmi, kteří ji dodržovali. (ERIN - MacLeod - DENISE, 2010).

Aby byla kompenzace PKU pacienta optimální, je žádoucí dodržovat dietu důsledně a celoživotně. Velký důraz je zde kladen na dostatečné množství energie a základních živin. Nutriční složení dietní stravy

by se nemělo lišit od jídelníčku zdravého člověka. Dieta v praxi však znamená, že kvůli povolené toleranci Phe v přirozených potravinách, lze bez omezení použít jen velmi málo běžně dostupných potravin. Jsou to med, cukr, některé cukrovinky, tuky, některé druhy ovoce a zeleniny. Dále je možno, s přísným omezením, použít brambory a rýži. Z toho plyne, že základem stravy pacienta s PKU jsou tedy převážně speciální NB potraviny, které jsou těžko dostupné, velmi drahé, ale bohužel nenahraditelné. Nejnáročnější období striktního dodržování diety jsou první léta života dítěte. Do školního věku se o stravu dítěte starají rodiče ve spolupráci s lékařem, případně nutričním terapeutem. Ve školním věku by se mělo dítě už zapojovat do výběru a plánování své stravy. Tím si vytváří vztah ke svému specifickému jídelníčku. Pro zajištění dostatku energie je důležitý pravidelný stravovací režim. Pokud je energie nedostatek, organismus ji čerpá ze zásob, včetně svalové hmoty. Ta obsahuje Phe, který uvolněním ze svalů, výrazně zvýší svoji hladinu v krvi. Proto je tak důležité, nevynechávat snídaně a dopolední svačiny, které by měly zajistit dostatečné množství energie (PUDA - LHOTÁKOVÁ – SAMKOVÁ, 2012).

1.3.1 Dieta u novorozenců a malých dětí

Ať již je dítě kojené nebo uměle živené, jsou dávky dietních přípravků, propočítané a přesně rozvržené jejich podávání během dne, lékařem metabolického centra, který má dítě v péči. Větší změna v pestrosti jídla nastává od 5. měsíce dítěte s podáváním příkrmů. Protože ze začátku sní dítě velmi málo nových potravin, není přepočítávání obsahu Phe v nich tak přísné. Postupně podáváme nejprve zeleninové příkrmy, později ovocné a nakonec přidáváme instantní rýžové kaše. Po podání nové potraviny je vhodné 24 – 72 hodin počkat na případnou reakci dítěte. Pokud není alergická, můžeme zkusit další pokrm. Ovocné šťávy a kaše, pro jejich sladkou chuť, na kterou si dítě rychle zvyká, zařazujeme až po zelenině. Především tak tomu, že by dítě zeleninu neakceptovalo a v budoucnu odmítalo. Je to důležité hlavně pro zdravý vývoj dítěte, neboť v tomto období si vytváří stravovací návyky. Pro větší jedlíky lze na noc zařazovat v omezeném množství NB

rýžové instantní kaše. Touto kaší lze zahustit i jiná jídla. Dítě postupem času konzumuje větší dávky příkrmů a je tedy nutné dopočítávat celkový obsah Phe do povolené dávky. Pro ulehčení situace, je pro maminky těchto dětí k dispozici například obchodní řada Hami či Hippu zeleninových a ovocných příkrmů různých druhů (MANIKOVÁ, 2011).

Upravení hladiny Phe v krvi novorozence, probíhá při jeho hospitalizaci. Během několika dnů není dítě kojeno a dostává pouze směs aminokyselin bez Phe. Přerušit kojení není nutné vždy. Když se hladina sníží do léčebného rozmezí je zařazena opět přirozená strava, tedy mateřské nebo počáteční mléko a optimální poměr aminokyselinového léčebného přípravku. Ve výsledku by dítě mělo dostat takové množství Phe, které je schopno zpracovat. Dietní léčbu určuje lékař a nutriční terapeut. Tyto poměry je nutno dodržovat, tedy množství Phe v potravě ani nezvyšovat, ale ani nesnižovat. V období výhradně mléčné stravy, do 4. – 6. měsíce, je možné dítěti nabídnout ještě vodu, čaje, ovocné šťávy, hlavně při horečkách, průjmu nebo zvracení. Od tohoto období do 1 roku se postupně přidávají zeleninové a ovocné příkrmy a NB rýžové kaše. Aby byla rodina schopna prakticky zabezpečit přípravu diety, existuje nabídka edukačních kurzů pro všechny rodiče těchto dětí, které pořádají metabolická centra. Všechno jídlo, které dítě sní je nutno vážit a přepočítávat podle potravinářských tabulek na obsah Phe (příloha tab. č. 3), které je dítě schopno přijmout. Předchází se tím dietním chybám, a tím zvýšení hladiny Phe v krvi. Omezení přirozených bílkovin v praxi vychází asi na 15 % a zbytek je suplementován léčebným aminokyselinovým přípravkem. Dietu, která je velmi individuální, určuje lékař, který ji mění a upřesňuje při každé kontrole. Zpětnou vazbou je kontrola v suché kapce krve. Změny v jídelníčku se pak stanoví na základě vyšetření (PUDA – LHOTÁKOVÁ – SAMKOVÁ, 2012).

1.3.2 Dieta v dospívání

Denní tolerance Phe je množství, které je organismus nemocného schopen přijmout, aniž by se zvýšila jeho hladina v krvi. Pro každého pacienta je to individuální. Tuto hladinu stanoví, na základě vyšetření, lékař a každý

s PKU, u malých dětí jejich rodiče, by ji měli znát. Podle ní se pak dieta připravuje. Nejdřív je nutné přesné propočítání (příloha tab. č. 3 - vzor výpočtu Phe) denního jídla, a pak pečlivé vážení a odměřování použitých potravin. Pokud dítě celou porci nesní, musí dostat náhradní jídlo. Praktickým příkladem je polévka s obsahem 60 mg Phe v porci. Pokud dítě sní pouhou polovinu, bude mu chybět 30mg Phe. Měl by dostat náhradu ve formě 30g brambor nebo 90 g banánu, které chybějící Phe obsahují. K tomu lze použít zaměňovací tabulky, kde jsou uvedeny obsahy Phe u různých gramáží potravin (příloha tab. č. 4). Ke každému jídlu je také důležité podat léčebný aminokyselinový přípravek. Důležitá je pravidelnost, jak ohledně přípravků, tak i jídla. Pacient by neměl hladovět, naopak měl by, hlavně v dětském věku, jíst a brát léčebné přípravky pravidelně, alespoň pětkrát denně. Děti ve školním věku si mohou přípravky, podle určení lékaře, rozložit na méně dávek. Je doporučeno minimálně třikrát denně. Základní řada léčebných aminokyselinových přípravků (např. P-AM 2, P-AM 3, PKU ANAMIX INFANT, XPHE KID SE, XPHE JUNIOR SE, XPHE ADVANCE SE) se získá rozředěním 10 g prášku ve 100 – 150 ml tekutiny. Nejčastěji je používána voda, čaj, ovocná šťáva, džus ap. Výjimečně lze, na přechodné období u malých dětí (batolecí věk), postupně, než si dítě na přípravek zvykne, zamíchat ho do pokrmu, např. ovocné přesnídávky či pudinku. Léčebné aminokyselinové přípravky se nesmí vařit (MANIKOVÁ, 2011).

Náležitá růstová rychlost, tělesný rozvoj a nástup dospívání, u dospívajících pacientů s PKU, je důležitým kritériem hodnocení správné výživy a jejího dodržování. Neméně důležité je ale také udržování terapeutických hladin Phe v krvi. Ovlivnění chování dítěte v dětství zakládá to, jak bude fungovat v dospělosti. Už u předškolních dětí je vhodné si s nimi o PKU povídat, upevňovat jim pozitivní vztah k „jejich“ jídelníčku. Aktivním zapojením dítěte do jeho léčby, výběru potravin, přípravy léčebných přípravků a stravy zároveň utvářet jeho postoj k dietě v dospívání a dospělosti. Velmi důležité je udržení dostatečného příjmu energie. Má to velký vliv na využití přijímaných aminokyselin z léčebných dietních přípravků. Pokud energie schází, využívá tělo vnitřní zdroje včetně svalů.

Z nich uvolněné Phe zvýší svou hladinu v krvi. Za pomoci nutričního terapeuta je třeba pravidelně vyhodnocovat energetický příjem dospívajícího a jeho nedostatek ve stravě doplňovat přidáním tuků a sacharidů. To, že dítě nemá pocit hladu, má význam i psychologický, nelákají ho tolik zakázané potraviny. Z důvodu dostatku energie je důležitá jak snídaně, tak i dopolední a odpolední svačina. Pocit déle trvající sytosti se dá docílit když každá porce obsahuje NB jídlo s dostatečným obsahem energie (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

1.3.3 Dieta u dospělých

Bohužel nemáme přesná doporučení pro celoživotní dietu, která by vyplývala z výsledků studií ve velkých souborech dospělých s PKU, podle kterých by se mohl pacient řídit. Nemáme ani jednoznačnou odpověď, zda vysoká hladina Phe v krvi může trvale poškodit i zralou nervovou soustavu dospělého, a zda je riziko poškození u všech. Na základě zkušenosti s více než padesáti pacienty s PKU, ve věku od 18 – 34 let, lze tyto pacienty rozdělit zhruba do tří skupin dle životosprávy.

Do první skupiny patří mladí lidé s trvale zvýšenou hladinou Phe na 20 mg/dl, kteří mají hodně uvolněné nebo normální stravování. Jejich motivem je přání, nemuset dodržovat omezující dietu, neupoutávat na sebe pozornost. Dalším důvodem je omezená možnost opatřit si během dne vhodnou dietní stravu. I při vysokých hladinách Phe se cítí dobře. Léčebné přípravky však užívají i nadále, neboť mají dojem, že se jejich braním léčí. Pokud se tento sledovaný pacient během dvou let nevrátí k původní dietě, bude přehodnocen jeho příjem bílkovin v přirozené stravě a budou mu sníženy nebo ukončeny dávky léčebných přípravků. Tato skupina zůstane i nadále pravidelně sledována. Ať již kvůli nežádoucímu účinku vysokých hladin na nervovou soustavu, nebo riziku při výběru potravin, které určité návyky z dětství ovlivňují. Například díky sníženému příjmu živočišných bílkovin může nastat nedostatek vit. B12, jodu, vápníku ap. To se týká hlavně pacientů, kteří přestali užívat léčebné dietní přípravky.

Pacienti druhé skupiny, uvolnili svůj dietní režim získáním 50 % bílkovin z přirozené stravy a 50 % z léčebných aminokyselinových přípravků. Hladiny Phe u těchto pacientů s PKU nepřesahují 20 mg/dl. Díky užívání léčebných přípravků, je menší jak riziko zvýšení hladin, tak i deficity výživové. Také u této skupiny probíhají pravidelné kontroly. Důležité je také dodržení potřebného obsahu energie v jídle, aby nestoupaly hladiny Phe v krvi.

U třetí skupiny je dodržována přísná dieta, kde hladiny jsou 10 mg/dl a níže. Tento způsob stravování je, pro dospělého člověka v běžném životě, značně náročný. Do této skupiny se proto řadí především ženy těhotné nebo před otěhotněním u nichž je pro dietu nejsilnější motivace. Samozřejmě, že i tito pacienti jsou pod pravidelnou kontrolou. Aby dospívající nebo dospělý pacient s PKU mohl rozhodnout o způsobu svého stravování, mělo by se mu dostat dostatek kvalitních informací. Za tímto účelem pořádají metabolická centra edukační kurzy pro dospívající pacienty o léčbě a možných rizicích PKU (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

1.3.4 Dieta v nemoci

Při horečnatém onemocnění mohou nastat komplikace se zvýšením hladiny Phe v krvi. Organismus použije při nedostatku energie tělní rezervu, ale tím zároveň uvolní Phe, začleněný v tkáních. Protože jeho přeměna na Tyr v játrech nefunguje, hladina Phe v krvi se výrazně zvyšuje. Po ustoupení nemoci se koncentrace Phe opět vrátí k normálu. Podobný efekt, zvýšené hladiny Phe, může mít i nedostatečné množství jídla při hubnutí. Tělo použije vlastní zásobu energie, a po jejím vyčerpání použije nejen tuky ale také proteiny. Tak je možné, že když člověk s PKU málo jí, zvýší se mu hladina Phe. Hladina se dá snížit jedině omezením příjmu Phe. Je-li dávka Phe nižší než naše tělo potřebuje, pak může nadbytečný Phe z krve doplnit množství vypočítané z plánovaného příjmu bílkovin a tím svou koncentraci v krvi zmenšit. Z toho vyplývá, že hladina Phe klesne, když bude jeho nabídka menší než poptávka. Zároveň je důležité, aby celková potřebná energie pro tělo byla dodržena (ULLRICH - WENDEL, 1992).

Dodávání tekutin je při zvýšené teplotě a hlavně horečce velmi důležité, neboť tělo o ně pocením přichází. Na každý navýšený teplotní stupeň by měl nemocný dostat o 12 % denního příjmu tekutin více. Nemoc ve svém průběhu obírá tělo o energii. Navíc u pacientů většinou chybí chuť k jídlu. U pacientů s PKU, u nichž by měla být energie dostatečná, je výhodné a zároveň důležité, ji dodávat tělu prostřednictvím tekutin. Mohou to být sladké čaje, ředěné ovocné šťávy, kompoty, do nápojů lze přidat také maltodextrin. Po obnově chuti k jídlu se pacient postupně navrácí k původní dietě včetně podávání aminokyselinových léčebných přípravků. Pro zachování správného poměru živin v dietě je třeba dodržet i poměr mezi množstvím jídla a léčebného přípravku. Při nechutenství, delším než tři dny, je třeba obrátit se na lékaře, či nutričního terapeuta z metabolického centra. Při akutních stavech nastává rychlá změna v metabolismu a tím i výše hladiny Phe. Tato situace bývá krátkodobá a hladiny zjištěné při akutním stavu nelze použít jako podklad k sestavení dlouhodobé diety. Vzorky krve na test se proto odbírají až za 3-5 dní po odeznění nemoci, při normálním příjmu jídla.

Další častou komplikací mnoha onemocnění je průjem. Dehydratace a ztráta solí prostřednictvím průjmů je nejnebezpečnější u dětí. Pokud přesáhne, ztráta 5 % celkové váhy jde o středně těžkou, nad 10 % o těžkou dehydrataci, která může být až život ohrožující. Léčba spočívá v rehydrataci. Za tím účelem lze v lékárně koupit rehydratační roztoky (Kulíšek, Smecta) obsahující sáčky se směsí solí a glukózy, které se rozmíchají dle návodu v převařené vodě. Další fází je realimentace. Cílem je co nejrychleji obnovit normální jídelníček, neboť se tím upravuje stav střevních sliznic. Stolice by se měla během dvou dnů upravit, pokud ale průjem trvá i nadále, je potřeba to konzultovat s lékařem (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

1.3.5 Dieta a sport

U sportů bez vytrvalostní zátěže je množství živin, přijímaných při vyvážené stravě, dostačující. Organismus spotřebuje při sportu nejvíce vody a energie. Je tedy velmi důležité jejich příjem zvýšit. Obnova zásob glykogenu

ve svalech po cvičení, probíhá s největší intenzitou první dvě hodiny. V této době je pro tělo nejprospěšnější, na doplnění energie a tekutin, konzumace potravin a nápojů s velkým obsahem sacharidů. Zpětnou vazbou, zda je energie dostatek, je tělesná hmotnost. Například nedostatečný příjem energie signalizuje nezvyšující se váha dítěte při jeho růstu. U dospívajících sportovců, kterým váha kolísá směrem dolů, je možné navýšit energii zvýšeným příjmem tuků. Sacharidy jsou zdrojem glykogenu, který je jak okamžitou tak i zásobní energií pro svaly. Tři až čtyři dny před sportovním výkonem se záměrně snižují bílkoviny a tuky v dietě, ale zvyšují se sacharidy, zároveň se snižuje sportovní zátěž. Výsledkem je téměř dvojnásobné navýšení zásob glykogenu před výkonem, soutěží. Navyšovat tuky není potřeba, i když je trénovaný sval umí použít jako energii. Sportovec s PKU přijímá asi 80 % bílkovin z léčebných aminokyselinových přípravků bez Phe. Tato forma bílkovin je jiná než u přirozených. Je velmi důležité, pro trávení a vyprazdňování žaludku, jejich rozmíchání v dostatečném množství tekutin, kvůli koncentraci roztoku, jeho osmolalitě. Navýšením obsahu bílkovin výkonnost neroste a tak pro vývin svalů stačí jen jejich mírné zvýšení. Pro mladé sportovce se doporučuje 1 – 1,5 g bílkovin/kg/den, což organismu stačí i při velké fyzické zátěži. Pokud by byl příjem bílkovin příliš velký, byly by příliš zatíženy ledviny a játra a mohla by nastat dehydratace nebo ztráty vápníku močí. Ke kompenzaci ztrát vody pocením je ideální chladná voda s obsahem 2 – 5g jednoduchých sacharidů či maltodextrinu na mililitr. Právě studená tekutina, s nízkou osmolalitou, prochází žaludkem nejrychleji a ochlazuje organismus. Před dlouhou sportovní zátěží, zhruba patnáct minut před, je doporučený příjem 150 – 250 ml tekutin. Nevytrvalostní sporty, trvající časově pod hodinu, vyžadují hlavně dostatečnou hydrataci. při vytrvalostních disciplínách, např. běh či chůze na dlouhou trať, jsou vhodné tekutiny se sacharidy pro oddálení vyčerpání organismu. V léčebných aminokyselinových přípravcích pro pacienty s PKU je celé spektrum jak vitamínů, tak minerálů, které tyto potřeby organismu sportovců zajistí (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

1.4 Potraviny a dietní přípravky

Mezi potraviny vhodné pro pacienty s PKU patří především ty s nízkým nebo nulovým obsahem Phe. Jedná se o speciálně vyrobené mouky, pečivo, těstoviny, rýži, mléko, vaječné náhražky, piškoty, sušenky, wafle, corn flakes, čokoládu, strouhanku, krupici, majonézu, dresinky a další potraviny. Nabídka těchto produktů je v současné době na celkem dostatečné úrovni. Výrobky jsou však dostupné jen mimo běžné obchodní sítě, pouze v prodejnách zdravé výživy, v lékárnách, několika specializovaných obchodech, nebo je lze objednat na internetu. Firem, které se věnují jejich výrobě, je velké množství. Jejich výrobky lze zakoupit v prodejnách zdravé výživy, přes lékárny, internet nebo přímým zasíláním od výrobce. Kontakty lze zjistit prostřednictvím informační brožury pro pacienty s PKU „Můj průvodce fenylketonurií“ vydané Národním sdružením PKU a jiných DMP, také na jejich webových stránkách www.nspku.cz.

Použitelným zdrojem jsou také běžné potraviny, které bílkoviny buď neobsahují, nebo jen ve velmi malém množství. Patří sem cukr, z cukrovinek lipo, tvrdé bonbony bez náplně, ovocná lízátka, med, žvýkačky, sirupy a nápoje slazené cukrem, většina druhů ovoce a zeleniny, ovocné přesnídávky, kompoty, džemy, zmražené ovocné dřeně, margaríny, máslo, sádlo, rostlinné tuky a oleje.

Použití potravin se středním obsahem Phe je limitováno jeho množstvím. Jsou to především brambory a výrobky z nich. U brambor bývá různý obsah Phe podle druhů, počítá se proto průměr. Dále sem patří rýže, některé ovoce jako banány, maliny, ořechy, rybíz, avokádo, datle a veškeré sušené plody. Mezi zeleniny se středním obsahem Phe patří: brokolice, zelený i sterilovaný hrášek, květák, hlávková i růžičková kapusta, kedlubny, špenát, zelené fazolky, kukuřice, sterilované lečo, houby.

Vyloženě nevhodné potraviny jsou všechny s vysokým obsahem bílkovin a tím i Phe, ať již živočišného nebo rostlinného původu. Také vyšší konzumace umělého sladidla aspartamu, které se během trávení rozkládá na metanol (10 %), kyselinu asparagovou (40 %) a Phe (50 %), není pro

pacienty s PKU vhodné. Správně by měl být označen na všech potravinách, v rámci jejich složení, také obsah Phe. V příloze je pro doplnění tabulka č. 2 průměrného obsahu Phe v různých druzích potravin (PUDA - LHOTÁKOVÁ – SAMKOVÁ, 2012).

Potraviny určené pro pacienty s PKU jsou vyráběny speciálními technologiemi. Obsah Phe smí být maximálně 200 mg/kg⁻¹ Phe¹⁰⁻⁶. Nulový obsah Phe je v potravinách vyráběných ze surovin, které ho neobsahují vůbec (VELÍŠEK, 1999).

Jen velmi málo potravin neobsahuje bílkoviny. Pro pacienty s PKU můžeme z přirozených potravin použít pouze ty s nízkým obsahem bílkovin, což v praxi prezentuje jen asi 10 – 20 % potravin. Pokud by pacient konzumoval pouze přirozené NB potraviny, zdaleka by nepokryl svou celkovou potřebu proteinů. Proto je nutná suplementace léčebnými aminokyselinovými přípravky bez Phe, ve které jsou většinou přidány ještě vitamíny a minerály, stopovými prvky. Takto doplněná strava je srovnatelná s normální stravou. V zemích Evropské unie jsou tyto přípravky zařazeny mezi Potraviny pro zvláštní účely. Nepatří k plnohodnotným potravinám, jsou uměle vyráběny a jsou určeny pouze jako doplněk NB diety pro pacienty s PKU. Rozdíl mezi zdroji přirozených bílkovin a léčebnými aminokyselinovými přípravky není jenom v obsahu Phe. Je také v absenci chemických vazeb mezi aminokyselinami léčebných přípravků, na rozdíl od přirozených aminokyselin, které jsou jejich pomocí spojeny. Aminokyseliny v léčebných přípravcích se vyskytují samostatně, takže se při trávení rychleji vstřebávají. K využití této jejich formy jsou důležité nejen správné poměry tekutiny a přípravku, ale také podávání. Zvláště ředění, obvykle vodou pokojové teploty, má vliv na jejich stravitelnost a snášenlivosti. Pro lepší chuť lze použít jak cukr, tak ovocnou šťávu a pod., pak je ale nutno započítat i množství Phe v přídatku. Koncentrace roztoku je závislá na množství tekutiny, kterou použijeme. Má-li namíchaná směs vysokou osmolalitu, je zátěží pro žaludek, může způsobovat dyspeptické potíže a nevolnost. Přesné údaje o ředění jsou uvedeny u přípravků pro nejmenší, u starších dětí a dospělých se doporučuje minimálně

100 – 150 ml/10g prášku. Přípravek musí být řádně promíchaný a lépe chutná vychlazený, v žádném případě se nevaří. Hotový lze uchovávat v ledničce do cca 24 hodin. Podáváme nejlépe vždy po každé porci, např.: pětkrát denně jídlo a do pěti dávek rozdělené denní množství přípravku. Nevhodné je podávání ve dvou či dokonce v jedné dávce za den. To vede k dehydrataci, zatížení jater i ledvin, může být příčinou únavy. Vstřebávání volných aminokyselin z léčebného roztoku je rychlé a vyžaduje energii, kterou pacient získá z přirozeného zdroje, proto není vhodné užívání léčebných přípravků samostatně.

Zvláštní kapitolou jsou umělá sladidla v souvislosti s PKU. Použití je omezeno v případě aspartamu. Ten je pro pacienty s PKU nevhodný svým složením, 50 % Phe a 50 % kyseliny asparagové. Nejvíce aspartamu je ve sladkých nápojích, které mají děti rády a ve velkém množství pijí. Tam hrozí, že se příjem Phe značně zvýší. Tím, že složení aspartamu výrobci neuvádějí, nelze zjistit ani reálné množství Phe. U léků, antibiotických sirupů, kde se aspartam používá, je výrobcem vždy jeho množství uvedeno a lze ho tedy početně zahrnout do denní tolerovatelné dávky (KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004).

Vyráběné aminokyselinové přípravky neobsahující Phe, by se daly rozdělit na základní a doplňkové. Do základních patří např. řada P-AM, Milupa PKU, XPhé (v příloze tab. č. 5, obr. č. 3), která nabízí přípravky pro různé věkové období. Repertoár doplňkových přípravků je daleko pestřejší a nabízí dávkované **formy**, které jsou již ochucené a některé v tekutém stavu. Výborně se hodí na cesty, do školy, zaměstnání, na dovolené. Jsou to např. PKU LOPHLEX LQ v tekuté formě i v prášku s různými ovocnými příchutěmi, PKU ANAMIX LQ junior, tekutý i v prášku s příchutěmi, PKU COOLER 10, 15, 20 a další (MANIKOVÁ, 2011).

1.5 Podpora pacientů s PKU

Metabolická porucha PKU je chronické onemocnění, které ovlivní život nejen pacienta, ale i celé jeho rodiny a blízkého okolí. Omezení, která z něho vyplývají, nemusí pacient, zvláště dítě, pociťovat jako příjemné. Je velmi

důležité, aby se mu dostalo, v závislosti na stupni jeho rozumové vyspělosti, dostatek informací o jeho nemoci a byly zodpovězeny i všechny jeho dotazy. Prostě aby se necítil se svým problémem osamocený a přes četná omezení žil pokud možno normální život. U dětského pacienta, aby správně prospíval, by se měl jeden z rodičů věnovat plně přípravě diety. Většinou to znamená být s dítětem doma a nechodit do zaměstnání. Nastane tím pro rodinu nesnadná ekonomická situace, kterou ztíží ještě extrémně vysoké ceny NB potravin. Nemoc proto ovlivňuje i společenské a partnerské vztahy, možnosti kulturního či sportovního vyžití, oblasti zájmů a zálib, ale také možnosti vzdělávání. Dalším problémem, pro rodiče dítěte s PKU, je i jeho výchova, kdy je dítě na jedné straně zohledňováno díky své nemoci, ale zároveň musí disciplinovaně dodržovat omezení. Ideálním se jeví rozumný přístup, kdy je dítě povzbuzováno v sebekázni, ale není ani nadbytečně ochraňováno, tudíž mu zůstane dost prostoru pro seberealizaci a kontakty s okolím. Pokud jde vše dobře a dítě se duševně vyvíjí normálně, neliší se předškolák svou zvědavostí od svých vrstevníků. Je to vhodná doba vysvětlit mu jeho omezení, aby lépe svou poruchu pochopil. Ve školním věku není dobré dítě izolovat, mělo by mít dostatek kontaktů s vrstevníky. Dále je třeba zabránit, aby se negativně hodnotilo při jakémkoli školním neúspěchu, aby nemělo pocit méněcennosti, který, v některých případech, pak bývá i celoživotní. Hodně důležitý je zde přístup učitele. Měl by dítěti věnovat zvláštní pozornost, být k němu vstřícný, chránit ho před neohleduplností, netolerantností a znevažováním jeho nemoci spolužáky. V pubertě, kdy si dítě utváří vlastní identitu, odpoutává se od rodiny, začíná revoltovat a popírat autority. Je dobré ho zapojit do rozhodování o jeho léčbě a dietě. Motivovat ho, aby za sebe přebralo zodpovědnost. Je normální, že se u adolescenta vazby na původní rodinu uvolňují, řeší volbu budoucího pracovního uplatnění, životního partnera, případně založení rodiny. Celé toto období bývá poznamenáno nejistotou a stresem, který dítě s PKU zvládá hůře než jeho zdraví vrstevníci. Podporou by mu měla být nejen podpora blízkých, ale také kvalifikovaná lékařská péče a kvalitní komunikace s lékařem metabolického centra. Kromě těchto center existuje u nás Národní sdružení PKU a jiných

DMP, jehož stránky jsou dostupné na internetu. Členství v něm dává možnost účastnit se mnoha akcí, jako víkendové pobyty, prázdninové tábory pro děti, organizace vydává časopis o novinkách a aktuálních akcích pro nemocné a jejich rodiny. Na jejich stránkách si pacienti předávají zkušenosti, praktické typy. Podělí se o své životní příběhy, najdou zde rady jak lékařské, tak sociálně právní, je zde diskusní fórum (PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012).

1.6 Legislativní pomoc pacientům s PKU

Legislativně zajištěná pomoc nemocným s PKU a jejich rodinám, kterou zde uvádím, odpovídala svou platností situaci k 1. 12 2012.

Patří sem příspěvek na péči: „Příspěvek na péči dle zákona o sociálních službách je dávka, která se poskytuje osobám závislým na pomoci jiné fyzické osoby za účelem zajištění potřebné pomoci, čili tento příspěvek je určen osobám, které vyžadují péči druhé osoby.“ O tento příspěvek se žádá na krajské pobočce Úřadu práce, kam žadatel patří podle trvalého pobytu

Dalším je rodičovský příspěvek. Zde platí stejné podmínky jako u rodičů zdravých dětí a není nijak zohledněná povaha onemocnění PKU: „Od 1. 12. 2012 se nově umožňuje souběh rodičovského příspěvku a příspěvku na péči u dětí se zdravotním postižením do 4 let věku, a to u dětí, kterým náleží rodičovský příspěvek po 31. 12. 2011. Je však nezbytné, aby si rodiče sami požádali o přiznání rodičovského příspěvku, případně příspěvku na péči. To znamená, že změna se neděje automaticky, ale až po předložení žádosti.“

Další možnosti je možné najít na webových stránkách Národního sdružení PKU a jiných DMP, www.nspku.cz, nebo v publikaci, kterou Národní sdružení vydalo: „Můj průvodce fenylketonurií“, v Legislativním okénku pro pacienty s PKU a jejich rodiče, od autorů Ing. Radka Pudy, Ing. Markéty Lhotákové a Markéty Samkové (PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012).

Plně hrazeny, zdravotními pojišťovnami, jsou v současné době jen léčebné aminokyselinové přípravky, extrémně drahé NB potraviny bohužel

ne. Na příspěvek na stravu, řešený jako sociální dávka, má nárok jen pacient s příjmem pod hranicí životního minima. V současné době přispívají na dietu při PKU i některé zdravotní pojišťovny. Protože se záležitosti kolem sociálních dávek a příspěvků často mění, aktuální stav je možné zjistit na webových stránkách Národního sdružení PKU a jiných DMP nebo na sociálním odboru místního úřadu podle bydliště (PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010).

2 Praktická část

Cílem praktické části mé bakalářské práce je na několika příbězích přiblížit život pacienta s PKU v denním životě. Nejen jeho pocity, zážitky a celkové vnímání a vyrovnávání se s touto poruchou, ale i dopad na jeho nejbližší okolí

2.1 Kazuistika

Holčička - 2. třída školky, věk 5 let a 9 měsíců (narozena 2008).

Záchyt po porodu v normě, diagnostikovaná a potvrzená klasická PKU. Počáteční hodnoty Phe v krvi 1748 $\mu\text{mol/l}$. Byla kojená + léčebný přípravek Analog (dnes pod názvem Anamix). Do 3 let ambulantní kontroly po 3 měsících, od 3 let do současnosti 1 x za 6 měsíců, od začátku výborná kompenzace. Kontrola suchou kapkou krve do 1 roku 1 x týdně, od 1 roku do 3 let 1 x za 14 dnů, od 3 let do současné doby 1 x za měsíc. Současná tolerance Phe 400mg/den, léčebné aminokyselinové přípravky bere ráno 1 dávka PKU 2 MIX, ve školce 1 pitíčko COOLER 10, večer 1 dávka PKU 2 PRIMA.

Příběh 1.

Narodila se v porodnici v Pelhřimově. Podezření na PKU bylo při NS v Praze potvrzeno. Starší pan doktor maminku uklidnil, že se nemusí obávat, jedná se prý o velmi vzácné onemocnění, se kterým se ještě za svou praxi nasetkal. Novorozená holčička neměla viditelné příznaky ani jiná postižení. Nic netušící maminka byla i s dítětem propuštěna domů a předána do péče dětské lékařky v Hradci Králové. O to větším šokem pro ni bylo, když ji po pěti dnech volala právě tato lékařka, že má okamžitě přerušit kojení a okamžitě odjet i s malou do Vinohradské nemocnice v Praze k hospitalizaci. Bylo to v pátek o prázdninách a manžel byl pracovně mimo republiku.

V Praze se dovolala pana docenta Votavy z Vinohradské nemocnice, který se jí snažil vysvětlit, jaký bude další postup. Po okamžitém přijetí na metabolickém oddělení, byly udělány odběry krve z hlavičky novorozence a zjištěny vysoké hladiny Phe. Tím byla klasická PKU bohužel potvrzena.

Do snížení hladin Phe, na únosnou hranici, nebylo možné holčičku kojit, maminka musela mléko odstříkávat. Paní doktorka Pazderková, která byla zrovna na dovolené, jí po svém návratu vysvětlila vše ohledně onemocnění její dcerky. Toto vše probíhalo, když holčičce byly tři týdny a porucha se zatím neprojevovala. Během pobytu v nemocnici byla maminka holčičky poučena o zásadách dietní léčby, učila se připravovat aminokyselinový léčebný přípravek, každý den zapisovala do formuláře reálný příjem, co malá vypila + množství Analogu. Bylo nutné dodržet doporučené množství mateřského mléka, které je u dětí s PKU limitováno vzhledem k vyššímu obsahu Phe. Bylo to pro ni, než se vše naučila a zvykla si, velmi složité a náročné. Naštěstí si holčička na přípravek zvykla. Krmení probíhalo v určitém čase, který se dodržoval. Ještě v nemocnici, díky výsledkům testů, začala opět kojit a střídavě krmit Analogem (dnes Anamix). Říká, že ji nemoc dcery naučila především trpělivosti a ukázněnosti.

Nejhorší byl pro ni první rok života její dcerky, hlavně po psychické stránce. Obavy o zdraví dítěte, strach z jejího postižení, jak to bude probíhat, celková nejistota, co se může ještě objevit za komplikace, to vše vnímala jako silně negativní zážitky a nejhorší etapu. Diagnostikování PKU u jejich dítěte, ji i jejího manžela velmi zaskočilo, protože v rodině toto onemocnění nikdo nemá, ani neměl. Neměli představu, co všechno tato diagnóza s sebou může nést. Dobrým momentem pro ně bylo seznámení se s rodiči podobně postižené, tehdy asi desetileté dívky. Vidět, že tato holčička, která má také PKU, sportuje a je, až na dietu, zdravá, bylo pro ně velkou vzpruhou, uklidňující a i praktickou ukázkou, že se to dá zvládnout. Zároveň byla možnost poradit se s nimi o situacích, se kterými si nevěděli rady.

Dnes jejich dcera chodí do 2. třídy školky a nic na ní nepoznáte. Je usměvavá a čilá jako ostatní děti. Ve školce je spokojená, má ráda paní učitelky, ale nejvíc paní uklízečku. Maminka pro ni zabezpečuje veškeré jídlo, které si nosí do školky a tam jí ho paní učitelky ohřejí. Školka jí vyšla vstříc a vyčlenila ledničku i mikrovlnku pouze pro její dcerku. Zrovna tak jako doma, i ve školce jí jiné jídlo než ostatní, a zvykla si na to. Školkové jídlo řeší maminka tak, že si opíše týdenní menu ve školce a doma si pak vytvoří

podobný týdenní jídelníček, ale v rámci diety. Při propočítávání množství Phe si nechává jistou rezervu na večer, kdyby měla holčička na něco chuť, aby se jí to vešlo do rozpočtu a mohla jí to dopřát. Při současné toleranci 400mg/den, si nechává rezervu asi 60mg.

V pondělí mívají děti sladké jídlo, ale holčička nemá sladké ráda a tak mívá něco jiného. Někdy se stane, že jí to některé děti i závidí a pro ni je příjemné, že může být důležitá. Léčebný přípravek jí míchá paní učitelka, která je velmi pečlivá a je na ni naprostý spoleh. V ledničce má holčička připravené přesně odměřené jídlo, včetně svačin. Pokud paní učitelky něco neví, nebo se něco děje, tak ji zavolají do práce. Maminka je šťastná, že jsou tak pečlivé a může jim důvěřovat, a jak říká, je to hlavně o pochopení, vstřícnosti a o samotných lidech. Malá je, co se týká jídla, velmi poctivá a když neví, jestli něco smí nebo nesmí, nejdřív se zeptá.

Zatím dcerka moc nestonala, během docházky do školky asi dvakrát a ani antibiotika zatím ještě nebrala. Maminka je ve spojení s nutriční terapeutkou, z metabolického centra ve Vinohradské nemocnici, paní Komárkovou, kam pravidelně jezdí s malou na kontroly. Může se na ni kdykoliv obrátit o radu nebo o pomoc. Oceňuje její milý a uklidňující přístup, když se jim stalo, že se holčičce při střevní chřipce hladina Phe zvýšila a ona nevěděla jak to řešit. Je velmi ráda i za dětskou lékařku v Hradci Králové, která se jí snaží od začátku co nejvíc pomáhat, daleko za svůj běžný pracovní rámec.

Všední den vypadá asi následovně. Vstávají ráno v půl šesté, aby se malá stačila nasnídat. Pak musí připravit a vzít dcerce jídlo na celý den včetně svačinek, protože holčička je ve školce až do odpoledne. Když se oblečou a vypraví, doveze ji maminka do školky v Hradci Králové, kde sama také pracuje. Odpoledne si dcerku zase vyzvedne. Doma pak veškerý čas obětuje na přípravu jídla pro malou, na příští den a domácnost. Musela se vzdát všech ostatních aktivit, protože jí na ně prostě nezbyvá čas. Velmi se snaží dcerce zajistit i volný čas a věnuje se jí. O prázdninách s ní jezdí na tábor, kde sama funguje jako vedoucí. Je to pro ni velmi náročné. Veškeré jídlo, na pobyt tam, si musí připravit a zavařit do skleniček, aby měla jídlo pro malou zajištěno.

Připravuje si různé omáčky a polotovary, dovaří pak třeba NB těstoviny. Tam na přípravu jídla nejsou příliš ideální podmínky. S manželem byli s dcerkou dokonce i u moře. Jezdí autem, neboť pro převoz připraveného jídla je to nejjednodušší. Letos by malá měla jet s babičkou a dědou. Doma při společném jídle, je holčička zvyklá, že má jiné jídlo než rodiče a nevádí jí to. Je to dobrý trénink do budoucích let, aby se necítila v těchto situacích špatně. Zkoušeli zajít i do restaurace, kam si přinesli jídlo pro dcerku a poprosili personál o ohřátí. U nás se většinou setkali s pochopením, v Rakousku už je to naprosto samozřejmé. Pokud maminka vezme dcerku na nákup a ji něco zaujme, např. výrobky z reklamy, první co jí na výrobku zajímá, aby jí maminka přečetla obsah bílkovin.

Co se týká finanční stránky diety, utratí za dietu pro svou dcerku cca 4000 Kč na měsíc. Tím, že její manžel pracuje v Rakousku, jezdí velké nákupy dělat tam. Úspora na 1 kg speciální NB mouky koupené tam, je až 40 Kč, na jiných výrobcích až 60 Kč za kus. Je to finančně výhodné, protože příspěvek na NB potraviny byl v roce 2003 zrušen. Jediný příspěvek, který momentálně berou je na péči a ten závisí na posouzení posudkovým lékařem. Mají štěstí v tom, že jejich posudková lékařka ví o čem toto onemocnění je. Pokud jedou do Prahy na kontrolu, nakoupí u paní Ing. Dany Harantové, která má obchod s racionální výživou na Černém mostě. Mají s ní velmi dobrou zkušenost. Většinou si potraviny objednávají přes internet. Některé výrobky, i když oba vydělávají, jsou pro ně velmi drahé, např. NB sýry stojí až 200 Kč a v balení jsou čtyři plátky. Takovou situaci si asi málokterý rodič umí představit. Jak malá poroste, budou náklady, už tak dost vysoké, stoupat. Už dnes peče paní NB chleba místo jednou, dvakrát týdně. Momentálně bere dcerka ráno léčebný přípravek PKU 2 MIX a večer PKU 2 PRIMA, který lze rozmíchat ve vodě, šťávě apod. Na chuť není moc vábný, ale zvykla si. Zkusily i pohotovostní pitíčko COOLER 10, které je naopak velmi dobré, ale i v malém množství dost drahé. Holčička má velmi ráda grilované klobásky, kečup, cuketové karbanátky, karbanátky s bramborovou kaší. Díky dobré toleranci Phe může dvakrát týdně i normální jogurt v omezeném množství.

2.2 Kazuistika

Školák – 5. třída, věk 12 let (narozen 2002).

Záchyt v normě, podezření na PKU, diagnostikovaná a potvrzená 5. týden klasická PKU (NS dřívější metodou Guthrie), startující hladina Phe v krvi 28,5 mg/dl (v přepočtu 1724,25 $\mu\text{mol/l}$), léčba byla zahájena 10 den po porodu, počáteční hodnoty Phe v krvi 10 – 12 mg/dl (605 – 726 $\mu\text{mol/l}$), byl kojený do 1 roku až 4 x denně + léčebný přípravek ANALOG XP, od 1 roku bral léčebný přípravek PKU 2 PRIMA, od r. 2010 (duben) PKU 2 SECUNDA (plech – neutrální řada), netoleruje dávkované přípravky s příchutí, jeho současná tolerance Phe je vyjímečně vyšší, 1 400mg/den, jeho současná hladina Phe v krvi < 605 $\mu\text{mol/l}$ (k jeho věku je 121 – 605 $\mu\text{mol/l}$), dobrá kompenzace může souviset s rychlým růstem.

Příběh 2

Byla mu diagnostikována klasická PKU. Byl dlouho kojený (4 x denně) asi do 1 roku. Díky většímu poměru mateřského mléka, zpočátku preparát odmítal pro jeho specifickou chuť. Jeho tolerance Phe nebyla od narození tak ideální. Prospíval dobře, má dobrý metabolismus, v půl roce vážil 10 kg. Léčebné aminokyselinové přípravky užívá neochucené. Má celkem vysokou toleranci hladiny Phe 1 400 mg/den místo běžných 450 – 500mg/den pro jeho věk. Zpracovávání bílkovin jeho organizmem je v současné době díky jeho rychlejšímu růstu lepší.

Jeho stravování zabezpečuje maminka. Sama pracuje ve škole, kde také mají děti s metabolickou poruchou. Někdy na něj dohlíží i jeho dvacetiletá sestra, která studuje na Pedagogické fakultě. On sám je ohledně své diety velmi zodpovědný, a pokud neví, zeptá se, zda tu kterou potravinu nebo jídlo může jíst. Vše, co snědl si pamatuje a řekne rodičům nebo sestře. Má velkou chuť k jídlu, což jeho stravování vzhledem k cenám NB potravin značně prodraží. Během dne jí někdy až 8 x. Naštěstí, díky vysoké toleranci Phe, může mít 50 % celkového objemu bílkovin hrazeno z přirozených zdrojů a 50 % mu dodávají léčebné aminokyselinové přípravky. Nejraději má klasické práškové bez příchutí. Výhodou v jeho případě též je, že může jíst i menší množství některých normálních potravin. Snídá doma, většinou normální chléb s něčím sladkým.

Na svačinu si nosí ovoce a obědvá doma. O šunku a maso moc nestojí, ale miluje tavené sýry s NB chlebem, za den ho sní i půl bochníku, nebo NB lupínky. Mezi další jeho oblíbená jídla patří vývary, bramborové knedlíky se smaženou cibulkou, chutná mu prorostlá slanina, džem a především sladká jídla. Jinak není vybíravý, co se týká zeleniny a ovoce, jí všechno.

Potraviny pro něj rodiče objednávají většinou přes internet. Když je někdo z jejich rodiny v Praze, nakoupí je tady. Další možnost je přes paní Ing. Danou Harantovou, která je objednává a dováží z Polska nebo Německa. Množství je ale omezeno a trvá to tak 14 dní. Finančně je to velmi náročné, jenom pečivo a chleba pro jejich syna stojí měsíčně 3 000 Kč. Jeden menší nákup dietních potravin je asi také tak drahý. Za měsíc utratí za jídlo pro něj asi tak kolem 6 – 7 000 Kč. Náklady se budou zvyšovat, protože je v pubertě. Od jeho 2 let do 5 let, dostávali na potraviny příspěvek, postupně dle věku, od 5 600 Kč do 9 000 Kč za měsíc, ten byl ale v r. 2003 zrušen (finanční příspěvek v hodnotě 2500 Kč za rok byl poskytován k nákupu dietních potravin prostřednictvím dotační karty všem pacientům s PKU včetně dospělých, od roku 2003 byly tyto státní dotace z neznámých důvodů zrušeny). Teď berou příspěvek na péči o dítě, který je zaměřen na nemožnost dotyčného dítěte, takže těžko prokazují jeho odůvodněnost. Mají tedy ten nejnižší, asi 3 000 Kč za měsíc.

Je žákem páté třídy. Má hodně kamarádů a kamarádek. Z jejich strany nepocítuje, že by se od nich něčím lišil a byl jimi odmítán, či diskriminován. Na svůj věk je hodně vytáhlý, štíhlý, sportovní typ a vypadá starší než je. S učením kvůli soustředění zatím problémy nemá. Maminka říká, že spíš je mírný dyslektik, ale známky má pěkné, většinou jedničky nebo dvojky a do školy chodí rád. Je trochu trémista, vystupovat před celou třídou, např. při zkoušení, se stydí, ale jinak nesmělý nebo zakřiknutý není. Je trochu zbrklý, ale na druhé straně velice přemýšlivý, spíš je analytik, s logikou se trochu potýká. Psychologické vyšetření ukázalo, že má dobrou paměť, je velmi šikovný, a má talent na jazyky. Je i velmi praktický, například je schopný poskytnout první pomoc. Na delším než jednodenním výletě se školou zatím nebyl. U delšího hromadného pobytu je těžké se spolehnout, že by mu dokázali zabezpečit dietu. Rodiče se snažili to domluvit, asi před čtyřmi roky, ale chyběla vstřícnost, a tak nechtějí zatím riskovat.

Na druhém stupni by rádi vyzkoušeli pobyt na horách nebo letní tábor. On sám je zatím nejraději s rodiči a prázdniny i volno prožívá pod jejich ochranou, kolektiv ho zatím až tak neláká. S tatínkem je nejvíc baví motivační turistika (geocaching), výlety na kole, ve škole hraje vybíjenou. Jeho touhou v budoucnu je cestovat. Jednou by chtěl studovat v Kanadě. V létě má slíbený výlet s rodiči do Paříže, a protože ho velmi zajímají technické věci, bude cílem Eiffelova věž.

Největší zdravotní problémy zatím měl při růstu druhých zubů, občas ho bolí záda, hlava, ale není to soustavně. Bere substituci a preparáty s Ca, jogurty. V metabolickém centru FNKV na Klinice dětí a dorostu chlapec absolvoval zátěžový test na léčbu Kuvanem, což může být pro některé pacienty s mírnou formou novou nadějí při léčbě HPA, která může vést k uvolnění či vysazení diety. Výsledek testu ale bohužel u něj responsibilitu nepotvrdil.

2.3 Kazuistika

Mladý muž - 26 let 3 měsíce (narozen 1988).

Záchyt až 1 a půl měsíce (48. den) po porodu. Pro podezření na PKU pozván do Metabolického centra pro PKU v Brně (dle trvalého bydliště) na vyšetření, případné potvrzení PKU (NS dřívější metoda Guthrie), zároveň uděláno vyšetření mozku (EEG), které bylo v pořádku. 11. 5. 1988 pozván na ambulantní vyšetření v Metabolickém centru pro PKU v Praze. Od 1. 5. 1988 týdenní hospitalizace i s matkou tamtéž. Od té doby v péči Metabolického centra FNKV pro PKU v Praze. Počáteční hodnoty Phe v krvi 37,8 mg/dl (v přepočtu 2286,9 $\mu\text{mol/l}$), do 9 měsíců kojen, k tomu 2 x denně léčebný přípravek LOFENALAC. Následně pak Sunar pro děti od 6 měsíců do 1 roku + LOFENALAC. Od 1 roku SINFENAL v kombinaci s P-AM 2, výjimečně místo P-AM 2, LOFENALAC. Od r 1999 přechází pouze na P-AM 3, dnes má 2 sáčky (60 g) LOPHLEXu za den, kontrola suchou kapkou krve 1x za 1-2 měsíce. Ambulantní kontroly od narození do 1 roku po 3 měsících, od 1 roku do dospělosti 1 x za 6 měsíců. Při dobré kompenzaci, jeho současná tolerance Phe 1 000mg/den, drží kompromisní dietu, trochu volnější než

přísnou (ta je na toleranci Phe 500mg/den). Jeho současná hladina Phe v krvi se pohybuje v 121 – 907 $\mu\text{mol/l}$ (terapeutické rozmezí), vzhledem k jeho věku je to dobrá kompenzace.

Příběh 3.

PKU mu byla diagnostikována pozdě, díky ztraceným výsledkům z prvních odběrů. Problematika PKU byla ještě v počátcích a moc se o ní nevědělo. Situace vznikla díky podmínkám, které v tehdejší zdravotnictví byly. Naštěstí se hladiny podařilo srovnat a následky jsou minimální. Kromě této metabolické poruchy trpí ještě oční vadou.

Do pěti let držel velmi přísnou NB dietu. O jídlo se starala maminka, povoláním zdravotní sestra. Rodiče se mu hodně věnovali. Vedli ho k disciplíně vzhledem k jeho dietě, co smí a nesmí jíst. Ze své zkušenosti ví, že pokud se to zvládne, dítě si na dietní jídlo zvykne a chuť na zakázané ani nemá. Disciplína a pevná vůle je, podle něho, pro dítě potřebná i pro řešení dalších problémů, kterých je daleko více, než u zdravých lidí. Velmi oceňuje pomoc svých rodičů, hlavně ale jejich podporu psychickou, díky níž se zbavil pocitů méněcennosti kvůli své nemoci.

S odstupem času, se mu tyto dva momenty zdají vůbec nejdůležitější, ke smíření se s tímto onemocněním. Sám byl terčem posměchu až šikany od vrstevníků a později ve škole od spolužáků, kteří se mu, z neznalosti této nemoci, posmívali pro jeho odlišnost. Přípravek SINFENAL, které po jídle musel užívat, navíc zapáchal. To všechno mu život v kolektivu ještě více znepríjemňovalo. Podle jeho názoru je důležité, aby se učitel takového dítěte zastal a podpořil ho. Aby vysvětlil dětem, podle možnosti jejich chápání, třeba pomocí příměrů, o čem porucha je a motivoval je spíš kamarádovi pomáhat, než se mu posmívat. Díky všem prožívaným problémům, a také, že měl vzor ve své mamince, která je zdravotník, chtěl po základní škole jít studovat na Střední zdravotní školu. Bohužel zrovna tato škola, kvůli jeho zdravotnímu postižení, nepadala v úvahu. Vystudoval tedy Střední ekonomickou školu s obchodním zaměřením a po ní ještě Vyšší odbornou školu obor podnikání a řízení obchodu. Svou touhu pomáhat druhým, si splnil alespoň tím, že se stal členem Červeného kříže.

Stravovat se při studiu ve školních jídelnách, pro něj nebylo jednoduché, protože se tam tato dieta nevaří. Všechno je ale o lidech, a tak třeba v Karviné ve vysokoškolské menze mu byli ochotni jídlo přizpůsobit. Pravidelné jídlo je pro studenta s PKU velmi důležité, protože stačí výchylka v dietě, nebo vynechání jídla, a projeví se to bolestmi hlavy, špatnou koncentrací, nervozitou a to studium a zvláště dosažení dobrých výsledků, velmi ztěžuje. V jeho případě mu studium komplikovala i vrozená oční vada.

Od 12 let začal cvičit jogu a stal se nejmladším lektorem jogy u nás. V mnohém směru mu pomohla. Hlavně si uvědomil, co je v životě opravdu důležité. Pomáhá mu nejen cvičení, ale i její filosofie. Přijal svou metabolickou poruchu jako „jenom dietu“ a snaží se žít naplno a věnovat se všemu, co ho baví. Je přesvědčen, že by děti s touto poruchou měly mít dostatek možností vyplnit volný čas aktivitami, které je baví.

Z nemocí, vyjma původních, měl běžné infekce, které řeší pomocí alternativní medicíny, bez užívání prášků. V současné době pracuje jako obchodní zástupce, je členem Červeného kříže, cvičitelem jogy, tančí, založil s kamarády cimbálovou muziku, kde hraje a se kterou jezdí po světě. Je velmi činorodý, působí velmi sympaticky a vyrovnaně. Patří mezi spolupracující pacienty, kteří dodržují přísnější dietu a tím si udržují nízké hladiny Phe v krvi. Cítí se dobře.

Bydlí s rodiči, ale při běžném režimu, tedy když není na cestách, si vaří sám. Finančně je to dost náročné, navíc příspěvek na NB potraviny byl zrušen v roce 2003. Je rád, že maminka zajišťuje pečení NB chleba, protože pro něj by to bylo hodně náročné. Už má odhad a potraviny nepropočítává. Nosí u sebe orientační tabulku s obsahem Phe v určitém množství té které potraviny. Doma má a užívá práškové léčebné přípravky balené v sáčku. Do terénu a na cesty má dva sáčky práškového přípravku jako zásobu. S sebou nosí a používá přípravek formou pitíček. Pokud je delší dobu mimo domov, snaží se dohodnout na jídle aktuálně v restauracích, výsledek ale závisí na vstřícnosti personálu. Hlavní problém vidí v tom, že málokdo tuší, co vlastně může jíst, málokdo zná princip této poruchy. Pokud jede na zájezd s kapelou, hlásí dietu dopředu a jídlo zařizuje vedoucí zájezdu. Hodně dbá

na to, aby pravidelně jedl, nosí s sebou stále nějaké dietní jídlo, aby nehladověl a zbytečně se mu hladinu Phe nezvedala.

Závěr

Tuto metabolickou poruchu zatím umíme pouze léčit, ale ne vyléčit. Všichni ale doufáme, že se tento stav změní. Postupem času jsou objevovány nové nadějně možnosti léčby. V případě PKU se jedná zatím o celoživotní onemocnění, s nepochybným dopadem nejen na pacienta, ale i jeho rodinu a blízké okolí. Vyplývají z něho omezení, kterými jsou tito lidé limitováni. Ať už se jedná o dodržování speciální diety, léčby a z toho plynoucí jejich zdravotní stav, možnosti studia, pracovního uplatnění, ztížení realizace některých zájmů a zálib (např. cestování). V každém období svého života, řeší pacient s PKU problémy, které by se nám zdály těžké, možné i neřešitelné, a které si zdravý člověk asi jen těžko představí. Přesto pacienti i jejich rodiče, se kterými jsem se setkala, při psaní příběhů, působili optimisticky a spokojeně. Vynucená disciplína ohledně stravy se může i pozitivně vrátit a být plusem do života, jako v případě mladého muže. Přála bych jim, až vyrostou, ať již existuje lék na jejich poruchu, a ať mohou spokojeně žít jako ostatní zdraví lidé.

Souhrn

Názvem a zároveň i obsahem mé bakalářské práce je Fenylketonurie – metabolická porucha. V teoretické části mé práce bylo cílem přiblížit a popsat problematiku celoživotního, geneticky dědičného, metabolického onemocnění PKU. Mou snahou bylo popsat princip jejího vzniku, průběh, i denní fungování s touto metabolickou poruchou, v neposlední řadě i možnosti její léčby. Snažila jsem se to realizovat pomocí odborné literatury, internetových stránek a článků v odborných časopisech. V praktické části, formou jednotlivých příběhů, jsem chtěla zprostředkovat PKU také z pohledu pacientů samotných a jejich nejbližších, jak se s PKU, někdy ne zrovna lehce, vyrovnávali a vyrovnávají.

Summary

The name and also the content of my work is Phenylketonuria - a metabolic disorder. In theoretical part of my work, the goal was to introduce and describe the issue of lifelong, genetically hereditary, metabolic disorder of PKU. My aim was to describe the principle of its initiation, process, and daily functioning with this metabolic disorder, not least even the possibility of its treatment. I tried to achieve it by means of scientific literature, websites and articles in scientific journals. In experimental part, using the form of individual stories, I wanted to convey PKU also from the perspective of patients themselves and their closest ones to show their ability to cope with PKU, sometimes not-so-easily, though.

Použité zkratky

BH ₂ -	dihydrobiopterin
BH ₄ -	tetrahydrobiopterin
DMP -	dědičná metabolická porucha
GMP -	glykomakropeptid
HPA -	hyperfenylalaninémie
LCPUFA –	polynenasycená mastná kyselina s dlouhým řetězcem
LNAA -	velká neutrální aminokyselina (obsahuje tyrosin, tryptofan, threonin, methionin, valin, isoleucin, leucin, a histidin)
NB -	nízkobílkovinný
NS -	novorozenecký screening
PAH -	fenylalaninhydroxyláza
Phe -	fenylalanin
PKU –	fenylketonurie
PAL -	fenylalaninamoniumlyáza
Tyr -	tyrosin

Seznam použité literatury

- 1) BLEHOVÁ, B., *Fenylketonurie*. Praha 1963, vydalo Státní zdravotní nakladatelství, n. p., Praha 1, Malostranské n. 28, 1. vyd., 28 s., 08 – 002 - 63
- 2) PUDA, R., LHOTÁKOVÁ M., SAMKOVÁ M., *Můj průvodce Fenylketonurií*. Praha 2012: Nakladatelství Národní sdružení PKU a jiných DMP. 7, 8, 9, 10, 15, 84 s. ISBN 978-80-260-3622-7
- 3) ŠAŠINKA, M, ŠAGÁT, T, a spolupracovníci, *Pediatrics II.* Košice 1998: Nakladatelství Satus, s.r.o., Košice 1. vydanie. 954, 955, 956 s. ISBN 80-967963-0-5 (II. díl)
- 4) SVAČINA, Š., et al. *Klinická dietetologie*. Praha 2010, Nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, Praha 5, 150 00, 1. vydání, 336, 337, 338 s. ISBN 978-80-7262-676-2
- 5) SVAČINA, Š., et al. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha 2008, Nakladatelství Grada, Publishing, a.s., U průhonu 22, Praha 7, 1. vydání, 85, 86 s. ISBN 978-80-247-2256-6
- 6) LEDVINA, M., a kolektiv, *Biochemie pro studující medicíny I. díl*. Univerzita Karlova v Praze 2011: Nakladatelství Karolinum, 1. dotisk 2. vydání. 242, 243, 244 s. ISBN 978-80-246-1416-8 (I. díl)
- 7) KOČÁREK, E., *Genetika*. Praha 2008, Nakladatelství Scientia, spol. s r. o., 2. vydání, 67, 68 s. ISBN 978-80-86960-36-4
- 8) PAZDÍRKOVÁ, R., KOMÁRKOVÁ, J., *Fenylketonurie a mateřství*. Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty U K a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze 2010: 9, 10, 11, 12, 25 s. ISBN 978-80-254-7368-9

- 9) KOMÁREK, V., ZUMROVÁ, A., et al., *Dětská neurologie-vybrané kapitoly*. Praha 2008: Nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha, 2. vydání, 84 s. ISBN 978-080-7262-492-8
- 10) ULLRICH, K., WENDEL, U., *Mit PKU gut leben*. Universitäts-Kinderklinik Dusseldorf und Universitäts-Kinderklinik Munster 1992, 1. Auflage. 22, 23s.
- 11) LEBL, J., PROVAZNÍK, HEJCMANOVÁ, L., hlavní autoři a pořadatelé, *Preklinická pediatrie*. Praha 2003, nakladatelství Galén, Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, a Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, Ovocný trh 3-5, 116 36 Praha 1, 1. vydání, 183, 184 s. ISBN 80-7262-207-2 (Galén), ISBN 80-246-0690-9(Karolinum)
- 12) KOMÁRKOVÁ, J., HEJCMANOVÁ, L. *Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky II*. Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty U K a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze 2004: 15, 251 s. ISBN 80-2394-2877-5
- 13) VELÍŠEK, J., *Chemie potravin 3. díl*, Praha 1999: Nakladatelství Osis, VŠCHT, vysokoškolská skripta: 73 s. K-56096/3
- 14) MANIKOVÁ, M., *PKU ja to zvládnem*, Praha 2011: Detská fakultná nemocnica, Košice, za podpory firmy Nutricia, a.s., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, 9, 10, 11, 12 s. ISBN 978-80-254-9656-5
- 15) GIOVANNINI, M. et al, *Phenylketonuria: nutritional advances and challenges*, Nutrition & Metabolism, licensee BioMed Central Ltd., 2012, 9:7, doi: 10.1186/1743-7075 - p. 2-7 [cit. 1. 4. 2014]
dostupný:<<http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/7>

16) EAVRI, R., LORBERBOUM-GALSKI, H., *Novel Approaches to the Therapy of Phenylketonuria*: Annales Nestlé, Ann Nestlé [Engl.], 2010, 68:70 - 77 doi: 10.1159/000312814 [cit. 1. 4. 2014]

17) ELINE, A., DUBOIS, ADAM, F., COHEN, *New Drug Mechanismus*, British Journal of Clinical, 2010, 69:6, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03643.x-p. 576, 577 [cit. 1. 4. 2014]

18) ERIN, L., MacLeod, DENISE, M., *Nutritional Management of Phenylketonuria*, Annales Nestlé, Ann Nestlé [Engl.], 2010, 68:58 - 69 doi: 10.1159/000312813 [cit. 1. 4. 2014]

19) BLAU, N. et al, *Phenylketonuria*, Lancet 2010, vol 376: 1417-27, October 23 [cit. 1. 4. 2014]
dostupný:<[http](http://www.thelancet.com/)>// www.thelancet.com /

20) OSTŘÍŽKOVÁ, M., *Ve screeningu dědičných metabolických poruch se dostáváme na evropskou úroveň*, Zdravotnicé noviny 42, 19. 10. 2009, Public Relation 12, 13 s., [cit. 1. 4. 2014]

21) PROCHÁZKOVÁ, D., *ICIEM naznačil nové postupy v léčbě fenyketonurie*, Zdravotnicé noviny 42, 19. 10. 2009, Public Relation 14 s., [cit. 1. 4. 2014]

22) WebProgress: Ústav dědičných metabolických poruch. [on-line]. Praha: 1. LF UK a VFN, 2010 [cit. 30. 12. 2013]. Dostupnost z [www:<http>//udmp.lf1.cuni.cz/ /](http://udmp.lf1.cuni.cz/)

23) Centrum PKU Vinohrady: Ambulance pro léčbu PKU, Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy [on-line]. Praha:, 2013 [cit. 28. 12. 2013]. Dostupnost z [www:<http>//www.espku.cz/](http://www.espku.cz/)

24) VOTAVA, F.: FN Královské Vinohrady a kol.: Institut biostatistiky a analýz, Masarykova universita. [on-line]. Praha:, 2013 [cit. 28. 12. 2013].

Dostupnost z www:<[http](http://www.novorozeneckyscreening.cz/)>//www.novorozeneckyscreening.cz/

25) DVOŘÁK, J., Webdesign:..Národní sdružení PKU a jiných DMP: Metabolík zpravodaj, [on-line]. Praha:, 2013, [cit. 1. 6. 2014], roč. 13, č. 2, s. 16, 17, ISSN 1214-3057

Dostupnost z www: [http](http://www.nspku.cz/metabolik/metabolik.html/):<[http](http://www.nspku.cz/metabolik/metabolik.html/)>//www.nspku.cz/metabolik/metabolik.html/

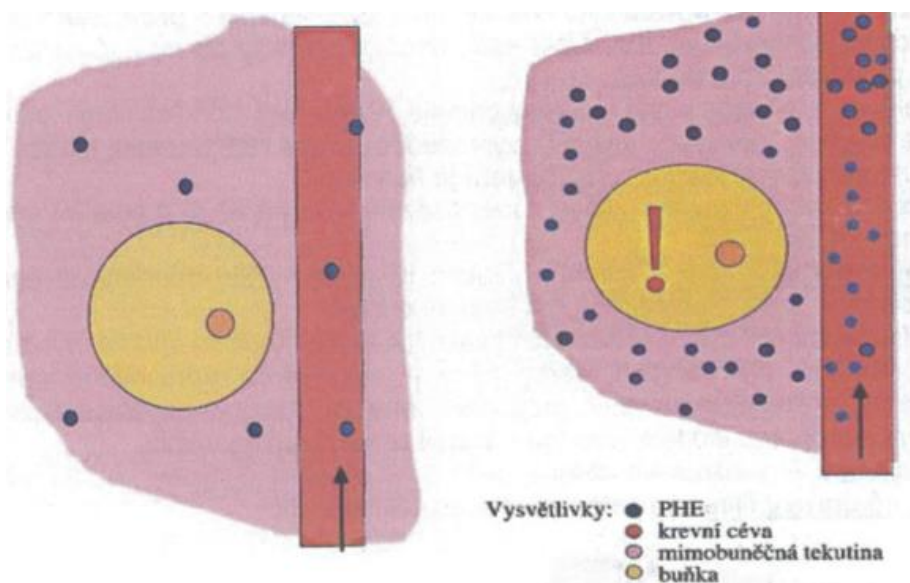
26) Metabolík – Zpravodaj NS PKU a jiných DMP, ročník 13, rok 2013, číslo 2

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obr. č. 1

Kompenzované a neléčené PKU

Situace znázorňující krevní hladiny při léčené a neléčené PKU.



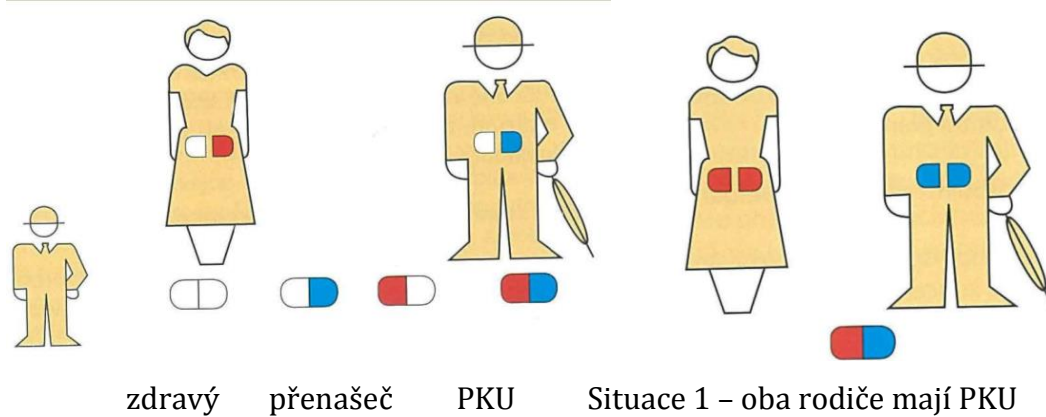
a) při léčené PKU

b) při neléčené PKU

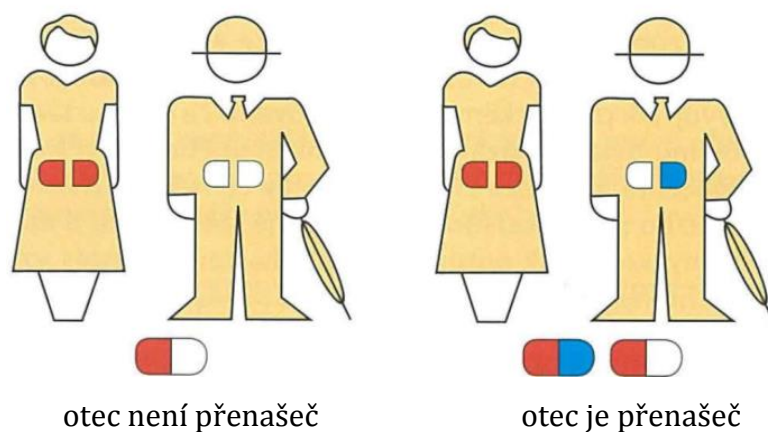
(KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004)

Obr. č. 2

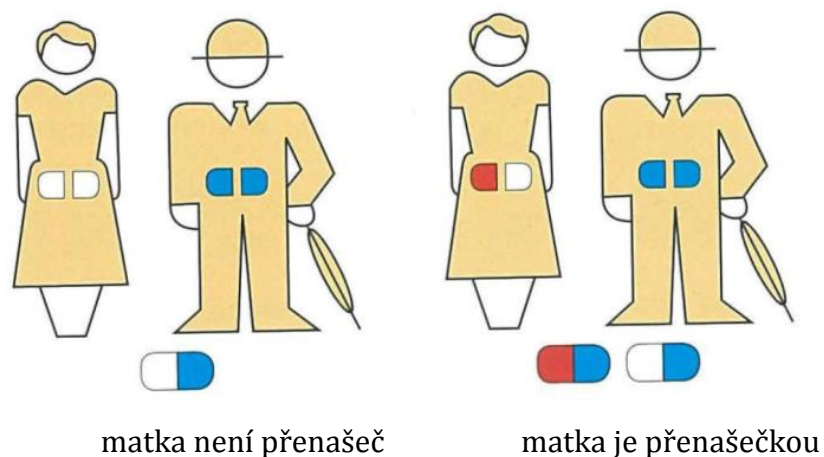
Dědičnost PKU



Situace 2 – matka má PKU – otec ne



Situace 3 – otec má PKU – matka ne



(PAZDÍRKOVÁ - KOMÁRKOVÁ, 2010)

Obr. č. 3

Léčebné aminokyselinové přípravky

Základní přípravky



Doplňkové přípravky



(MANIKOVÁ, 2011)

Tab. č. 1

Optimální koncentrace Phe v krvi

Optimální koncentrace PHE v krvi (μmol/l) u pacientů s PKU a HPA v ČR

(μmol/l)	0-1 rok	1-3 roky	4-6 let	6-10 let	10-15 let	15-18 let	Starší 18 let	Příprava + gravidita
FNKV	120-240	120-360	120-360	120-360	120-600	120-600	120-900	120-240
VFN	100-240	100-240	100-360	120-480	120-600	120-900	120-900	120-240
FN Brno	120-240 (max. 360)	120-240 (max. 360)	120-240 (max. 360)	120-240 (max. 360)	120-600	120-600	120-900	120-240 (max. 360)

převod: 60,5μmol/l = 1 mg/dl

Optimální koncentrace PHE v krvi (mg/dl) u pacientů s PKU a HPA v ČR

(mg/dl)	0-1 rok	1-3 roky	4-6 let	6-10 let	10-15 let	15-18 let	Starší 18 let	Příprava + gravidita
FNKV	2-4	2-6	2-6	2-6	2-10	2-10	2-15	2-4
VFN	1,7-4	1,7-4	1,7-6	2-8	2-10	2-15	2-15	2-4
FN Brno	2-4 (max. 6)	2-4 (max. 6)	2-4 (max. 6)	2-4 (max. 6)	2-10	2-10	2-15	2-4 (max. 6)

(PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012)

Tab. č. 2

Tabulka průměrného obsahu fenylalaninu (Phe) v různých druzích potravin

Tabulka průměrného obsahu fenylalaninu (PHE) v různých druzích potravin:

Potravina	Průměrný obsah PHE v 1g bílkoviny (údaj v mg)	Potravina	Průměrný obsah PHE v 1g bílkoviny (údaj v mg)
Čerstvé ovoce	27	Uzeniny	46
Čerstvá zelenina	35	Ryby	43
Čerstvé houby	29	Ořechy	51
Brambory a výrobky z nich	49	Obilí	55
Mléko a mléčné výrobky	51	Žloutek	49
Pečivo	58	Bílek	69
Vepřové maso	44	Cukrovinky, čokoláda, sušenky	50
Hovězí maso	48		

(PUDA - LHOTÁKOVÁ - SAMKOVÁ, 2012)

Tab. č. 3

Výpočet obsahu Phe v závislosti na druhu potraviny

Údaje: - o obsahu Phe (mg) v 1 gramu potraviny

- o váze potraviny v gramech

Příklad výpočtu:

1) výpočet **bílkovin**

100g jogurtu obsahuje 3,5 g bílkoviny

celé balení jogurtu = 150g

150g = 1,5 x 3,5 = **5,25g bílkovin**

2) výpočet **Phe**

1g jogurtu obsahuje 51 mg Phe

150g = celé balení jogurtu

51 (Phe) x 5,25 (bílkoviny) = **268 mg Phe**

Ve 150g jogurtu je obsaženo 268 mg Phe

(KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004)

Tab č. 4**Zaměňovací tabulky****Pečivo se sníženým obsahem bílkovin**

Druh	Phe 50 (g)	Phe 20 (g)	Phe 10 (g)	Phe 5 (g)
Chléb z Vitaprotamu	208	83	42	21
Chléb bílý Hammermühle	250	100	50	25
Chléb Protam	100	40	20	10
Chléb rozinkový				
Hammermühle	132	53	26	13
Chléb světlý NB	250	100	50	25
Chléb světlýmu				
NB slovenský	250	100	50	25
Chléb tmavý NB	250	100	50	25
Chléb z Damínu	294	118	59	29
Keksy tvarova				
NB	238	95	48	24
Linecké pečivo s fondánem	278	111	56	28
LP - flakes	385	154	77	38
Lp - chips	139	56	28	14
Medové perníčky				
NB	200	80	40	20
Piškoty NB	185	74	37	19
Piškoty Hammermühle	1 250	500	250	125

(KOMÁRKOVÁ - HEJCMANOVÁ, 2004)

Tab č. 5

**Metabolické preparáty pro fenylketonurii (PKU)
a hyperfenylalaninémii**

Směsi aminokyselin pro výživu při PKU (práškové formy)

Kód SÚKL	Název	Balení	Max. úhrada ze ZP	Výrobce	Limitace	Ref. skup.
33005	MILUPA PKU 1 MIX	1x1000g	3 640,73	Nutricia	Není	107/2
33007	MILUPA PKU 2 MIX	1x400g	3 545,81	Nutricia	Není	
33308	MILUPA PKU 2 PRIMA PLV.	1x500g	4 542,73	Nutricia	Není	107/1
33309	MILUPA PKU 2 SECUNDA PLV.	1x500g	5 299,85	Nutricia	Není	107/1
33388	MILUPA PKU 3 - TEMPORA.	10x45g	2 203,66	Nutricia	Těhotné	107/3
33310	MILUPA PKU 3 ADVANTA PLV.	1x500g	5 299,85	Nutricia	Není	107/1
33015	P-AM 2	1x500g	5 867,69	Nutricia	Není	107/1
33016	P-AM 3	1x500g	5 867,69	Nutricia	Není	107/1
33017	P-AM MATERNAL	1x500g	6 101,60	Nutricia	Těhotné	107/3
33467	PKU ANAMIX INFANT	1x400g	1 520,34	Nutricia	Není	107/2
33000	XPHE ADVANCE SE	1x500g	6 066,66	Metax	Není	
33001	XPHE INFANT MIX LCP	1x500g	1 637,27	Metax	Není	
33002	XPHE JUNIOR SE	1x500g	5 755,18	Metax	Není	
33004	XPHE KID SE	1x500g	5 755,18	Metax	Není	

Směsi aminokyselin pro výživu při PKU (dávkované formy)

Kód SÚKL	Název	Balení	Max. úhrada ze ZP	Výrobce	Limitace	Ref. skup.
33414	ADD INS	60x18,2 g	12 419,35	Nutricia	Není	107/4
33417	ANAMIX ANANAS A VANILKA	1x29g	174,07	Nutricia	Není	107/4
33416	ANAMIX ČOKOLÁDA	1x29g	174,07	Nutricia	Není	107/4
33305	LOPHLEX	1x27,8g	413,98	Nutricia	Není	107/4
33306	LOPHLEX - LESNÍ OVOCE	1x27,8g	413,98	Nutricia	Není	107/4
33307	LOPHLEX - POMERANČ	1x27,8g	413,98	Nutricia	Není	107/4
33481	MILUPA PKU 2 ACTIVA RAJČATOVÁ	10x50g	2 897,84	Nutricia	Není	107/4
33487	MILUPA PKU 2 SHAKE ČOKOLÁDA	10x50g	2 897,14	Nutricia	Není	107/4
33485	MILUPA PKU 2 SHAKE JAHODA	10x50g	2 897,84	Nutricia	Není	107/4
33483	MILUPA PKU 3 ACTIVA RAJČATOVÁ	10x50g	4 346,77	Nutricia	Není	107/4
33477	MILUPA PKU 3 SHAKE KAKAO	10x50g	4 346,77	Nutricia	Není	107/4
33479	MILUPA PKU 3 SHAKE MOCA	0x50g	4 346,77	Nutricia	Není	107/4
33641	PKU ANAMIX FIRST SPOON	30x12,5g	4 664,81	Nutricia	Není	
33777	PKU EXPRESS 15 LEMON	30x25g	10 282,35	Nestlé	Není	107/4
33776	PKU EXPRESS 15 NEUTRAL	30x25g	10 282,35	Nestlé	Není	107/4

33778	PKU EXPRESS 15 ORANGE	30x25g	10 282,35	Nestlé	Není	107/4
33779	PKU EXPRESS 15 TROPICAL	30x25g	10 282,35	Nestlé	Není	107/4
33738	PKU GEL NEUTRAL	30x24g	6 854,90	Nestlé	Není	107/4
33736	PKU GEL ORANGE	30x24g	6 854,90	Nestlé	Není	107/4
33737	PKU GEL RASPBERRY	30x24g	6 854,90	Nestlé	Není	107/4

Směsi aminokyselin pro výživu při PKU (tekuté dávkované formy)

Kód SÚKL	Název	Balení	Max. úhrada ze ZP	Výrobce	Limitace	Ref. skup.
33385	LOPHLEX LQ - CITRUS	3x125 ml	1 215,14	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33386	LOPHLEX LQ - LESNÍ OVOCE X	3x125 ml	1 215,14	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33308	LOPHLEX LQ - POMERANČ	3x125 ml	1 215,14	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33309	LOPHLEX LQ - TROPICKÉ OVOCE	3x125 ml	1 215,14	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33528	MILUPA PKU 2 FRUTA EXOTIC FRUITS	30x100 ml	8 505,99	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33529	MILUPA PKU 2 FRUTA RED FRUIT	30x100 ml	8 505,99	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33413	PKU ANAMIX JUNIOR LQ - LESNÍ OVOCE	1x125 ml	202,52	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33415	PKU ANAMIX JUNIOR LQ - POMERANČ	1x125 ml	202,52	Nutricia	30% denní/dávky	107/1
33711	PKU COOLER	30x87 ml	7 674,21	Nestle	30%	107/5

	10 ORANGE				denní/dávky	
33723	PKU COOLER 10 PURPLE	30x87 ml	7 674,21	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33717	PKU COOLER 10 RED	30x87 ml	7 674,21	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33729	PKU COOLER 10 WHITE	30x87 ml	7 674,21	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33713	PKU COOLER 15 ORANGE	30x130 ml	11 511,32	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33725	PKU COOLER 15 PURPLE	30x130 ml	11 511,32	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33719	PKU COOLER 15 RED	30x130 ml	11 511,32	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33731	PKU COOLER 15 WHITE	30x130 ml	11 511,32	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33743	PKU COOLER 20 ORANGE	30x174 ml	15 348,42	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33745	PKU COOLER 20 PURPLE	30x174 ml	15 348,42	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33744	PKU COOLER 20 RED	30x174 ml	15 348,42	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33746	PKU COOLER 20 WHITE	30x174 ml	15 348,42	Nestle	30% denní/dávky	107/5
33772	PKU LOPHLEX LQ ŠŤAVNATÉ PLODY	30x125 ml	12 151,75	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33773	PKU LOPHLEX LQ ŠŤAVNATÝ POMERANČ	30x125 ml	12 151,75	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33783	PKU LOPHLEX LQ SENSATION MIX OVOCE	3x109 g	1 215,18	Nutricia	30% denní/dávky	107/5
33784	PKU LOPHLEX LQ SENSATION POMERANČ	3x109 g	1 215,18	Nutricia	30% denní/dávky	107/5

(Metabolík – Zpravodaj NS PKU, 2013)