

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav ošetrovatelství

Kateřina Pálková

Ošetrovatelská péče u dítěte s fenylketonurií

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Ilona Antoníčková

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci 29. dubna 2022

.....

Podpis

Poděkování

Ráda bych tímto poděkovala Mgr. Iloně Antoníčkové za cenné rady a trpělivost během psaní bakalářské práce.

Anotace

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Ošetrovatelská péče u dětí s chronickým onemocněním

Název práce: Ošetrovatelská péče u dítěte s fenylketonurií

Název práce v AJ: Nursing care of children with phenylketonuria

Datum zadání: 2021-11-30

Datum odevzdání: 2022-05-02

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav ošetrovatelství

Autor práce: Pálková Kateřina

Vedoucí práce: Mgr. Ilona Antoníčková

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Fenylketonurie patří mezi nejzávažnější vrozená dědičná onemocnění. Přehledová bakalářská práce předkládá aktuální dohledané poznatky o péči u dítěte s touto dědičnou metabolickou poruchou. Z dohledaných informací vyplývá, že je důležitá včasná diagnostika a dodržování diety je nezbytnou součástí terapie. V případě, že nemoc není včas diagnostikována a není zahájena adekvátní terapie mohou nastat závažné komplikace. Samotné onemocnění je náročné nejen pro dítě, ale i pro rodinu, což je zřejmé z dohledaných výsledků týkajících se kvality života dětí a jejich rodin. Informace byly dohledány s použitím databází EBSCO, Medvik, ProQuest a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: Phenylketonuria is one of the most serious congenital hereditary disease. This thesis presents updated findings on the options in the nursing care of children with this congenital metabolic disease. Data that has been found shows that early diagnosis and diet adherence is important part of the treatment. If the disease isn't diagnosed at the time and if the treatment isn't adequate, it could have really serious impact. The disease itself is difficult not only for the child, but also for whole family, this evidently proves results of quality of life of children and their families. Informations have been found with use of these databases EBSCO, Medvik, ProQuest and Google Scholar.

Klíčová slova v ČJ: fenylketonurie, ošetrovatelská péče, kvalita života, novorozenecký screening

Klíčová slova v AJ: phenylketonuria, nursing care, quality of life, newborn screening

Rozsah práce: 37/0

Obsah

| | |
|--|----|
| Úvod | 7 |
| 1 Popis řešeršní činnosti | 9 |
| 2 Fenyktonurie | 11 |
| 2.1 Diagnostika fenyktonurie | 16 |
| 2.2 Terapie fenyktonurie | 20 |
| 2.3 Kvalita života | 24 |
| 2.4 Význam a limitace dohledaných poznatků | 26 |
| Závěr | 28 |
| Referenční seznam | 30 |
| Seznam zkratek | 37 |

Úvod

Fenylketonurie je dědičné metabolické onemocnění, které ovlivňuje centrální nervovou soustavu a má na ni fatální dopad, který se projevuje mentální retardací u dětí (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 342). Fenylketonurie je nebezpečná především v latenci svých příznaků, které se mohou začít projevovat i po dvou měsících života dítěte. Klíčem k zabránění poškození centrální nervové soustavy je včasná diagnostika pomocí odběru kapilární krve z paty novorozence (Kožich, Zeman, 2010, s. 798). Během posledních několika let bylo provedeno několik studií, při kterých bylo zjištěno, že nejvyšší výskyt dětí s tímto onemocněním je v rozvinutých zemích. V rozvojových zemích nebylo možné zjistit prevalenci výskytu, hlavně díky nedostatečným diagnostickým postupům a možnostem provedení screeningu (Hillert et al., 2020, s. 235-236). V případě pozitivního nálezu je zahájena dietní terapie u dítěte a je nutné tuto terapii pečlivě dodržovat. Hodnota fenylalaninu je pravidelně kontrolována z venózní krve pacienta a provádí se několikrát ročně (Procházková, 2020, s. 344). Rodiče dětí trpících tímto dědičným metabolickým onemocněním dodržují seznamy vhodných potravin, které jsou z hlediska obsahu fenylalaninu vhodné pro malé pacienty (MacDonald et al., 2020, s. 4-8). V souvislosti s neustálou kontrolou stravy dítěte se pojí dopad na kvalitu života, nejen dítěte, ale i celé rodiny. A to nejen po stránce psychické, kdy je tato kontrola někdy pro rodiče vyčerpávající, ale také po stránce finanční, kdy jsou potravinové doplňky velmi drahé a nejsou propláceny pojišťovny (Michalík et al., 2012, s. 378-379).

Cílem práce je sumarizovat dohledané publikované poznatky v péči o dítě s fenylketonurií.

Dílčími cíli práce jsou:

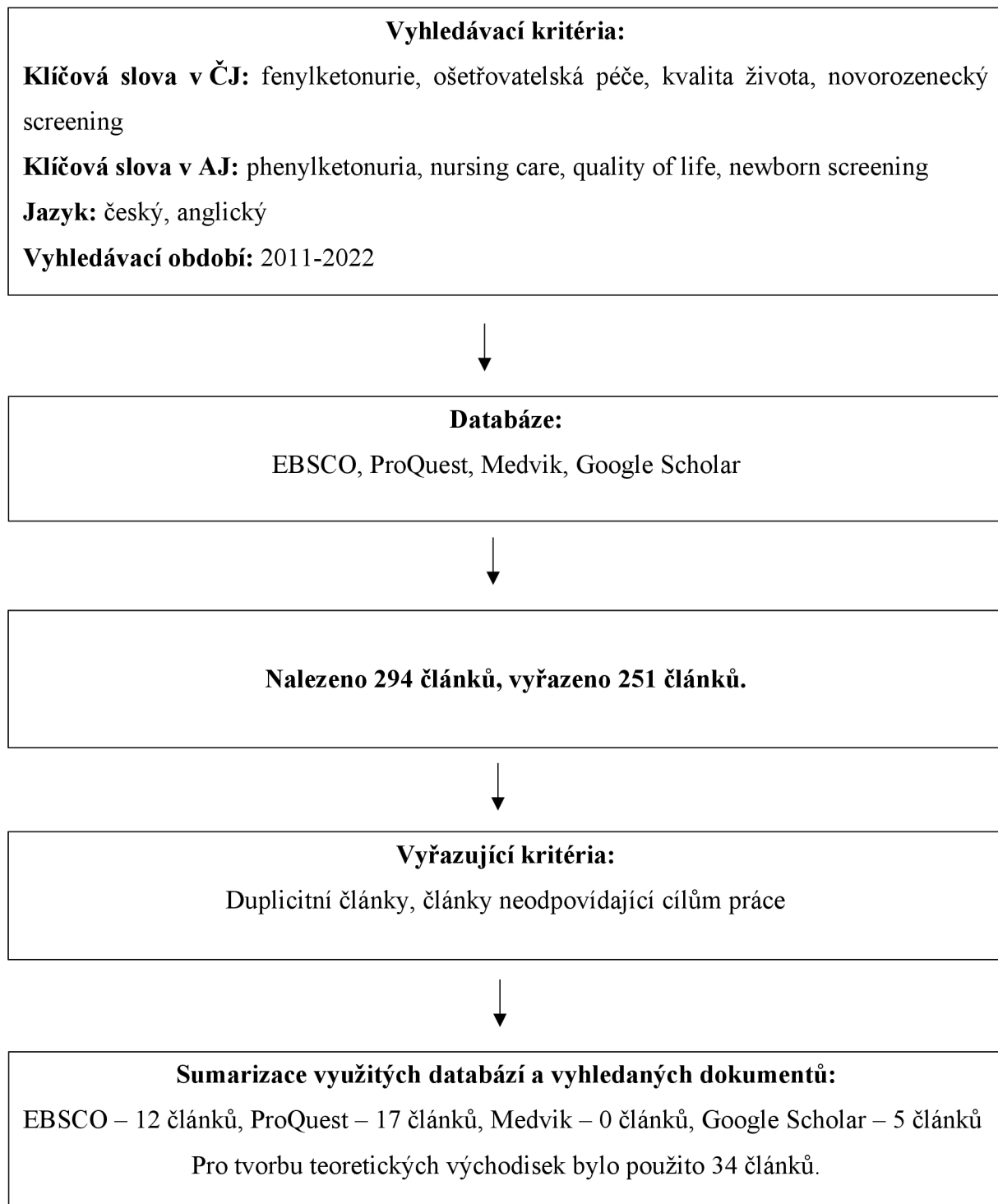
1. Sumarizovat dohledané poznatky o fenylketonurii a jejím vývoji, současnému výskytu a komplikacích.
2. Sumarizovat aktuální poznatky o novorozeneckém screeningu.
3. Sumarizovat aktuální dohledané poznatky o možnostech terapie fenylketonurie.
4. Sumarizovat dohledané poznatky týkající se kvality života dětí a jejich rodin.

Vstupní literatura

1. HONZÍK, Tomáš a Jiří ZEMAN, 2016. *Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách*. Praha: Mladá fronta, Aesculap. ISBN 978-80-204-4187-4.
2. PAZDÍRKOVÁ, Renáta a Jana KOMÁRKOVÁ, 2010. *Fenylketonurie a mateřství*. Praha: Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK. ISBN 978-80-254-7368-9.
3. PROCHÁZKOVÁ, Dagmar, 2019. *Život s fenylketonurií (PKU)*. Ambulance dědičných poruch metabolismu. Pediatrická klinika FN Brno. ISBN 978-80-270-5106-9.

1 Popis rešeršní činnosti

Pro rešeršní činnost byl použit standartní postup vyhledávání s použitím klíčových slov a pomocí booleovských operátorů.



Články byly použity mimo jiné z následujících periodik:

Česko-slovenská pediatrie – 6 článků

Pediatrie pro praxi – 2 články

Molecular Genetics and Metabolism Report – 2 články

Orphanet Journal of Rare Disease – 1 článek

Human Factors and Ergonomics society – 1 článek

Postgraduální medicína – 1 článek

Child: Care, Health and Development – 1 článek

The American Journals of Human Genetics – 1 článek

American Journals of Medical Genetics – 1 článek

Human Genome Variation Society – 1 článek

Archive of Disease in Childhood – 1 článek

Quality of Life Research – 1 článek

Plzeňský lékařský sborník – 1 článek

Praktický lékař – 1 článek

Klinická biochemie a metabolismus – 1 článek

Aktuální gynekologie a porodnictví – 1 článek

Translational Pediatrics – 1 článek

Journal of Nutrition and Metabolism – 1 článek

Human Mutation: Variation, Informatics and disease – 1 článek

Nutrition, Metabolism, Cardiovascular disease – 1 článek

Proceedens of the Human Factors and Ergonomics Society – 1 článek

2 Fenyلكetonurie

Nová kapitola medicíny se objevila v roce 1909, kdy jistý Garrold publikoval monografii, která se zabývá dědičnými poruchami metabolismu. Přišel na to, že člověk je nejen genetickou, ale také biochemickou individualitou. Přestože jsou známy jednotlivé procesy a mechanismy lidského těla, existují individuální odchylky. Tyto odchylky jsou jak kvalitativní, tak kvantitativní a jsou zejména ve skladbě a průběhu enzymatických reakcí. Defekty těchto enzymů mají různé následky. V případě fenyلكetonurie je to nedostatečné metabolizování akumulovaného substrátu, tedy fenyلالaninu. Projevy těchto enzymatických defektů jsou různé. U většiny vrozených metabolických poruch dochází k variabilní klinické manifestaci. Ovšem u fenyلكetonurie má enzymatický defekt těžké až letální důsledky. V řadě mnoha známých poruch metabolismu aminokyselin je klinicky nejvýznamnější defekt metabolismu fenyلالaninu (Sobotka, 2013, s. 63-64).

Historie objevu fenyلكetonurie sahá až do roku 1934 do Norska, kdy norskému dentistovi byla zjištěna alergie na zvláštní zápach potu a moče jeho dvěma mentálně postiženým dětem. Při podrobném klinickém vyšetření moče bylo zjištěno, že moč má zcela jinou, do té doby neznámou barevnou reakci v moči. Další analýzou byla zjištěna přítomnost kyseliny hroznové v moči. Při zkoumání u dalších mentálně postižených dětí v místním azylovém zařízení byl zjištěn stejný výsledek. Po několika dalších nálezech zavedl Fölling novou diagnózu, kterou nazval imbecilitas fenyلpurivica (Woolf, Adams, 2020, s. 2-3).

V roce 1947 bylo Jervisem prokázáno, že podstatou této choroby je defekt enzymu fenyلالaninhydroxylázy. Tento enzym metabolizuje aminokyselinu fenyلالanin na tyrozin. Následkem této nedostatečné metabolizace fenyلالaninu je hyperfenyلالaninémie. Později se název choroby změnil na fenyلكetonurii. V roce 1952 byla Bickelem zavedena dieta, která razantně změnila způsob léčby. Tato dieta byla přizpůsobena tak, aby pomohla snižovat hladinu fenyلالaninu v krvi. V roce 1963 byla Guthierem do praxe zavedena mikrobiologická screeningová metoda, která umožňovala zjištění fenyلكetonurie již v raném postnatálním období (Sobotka, 2013, s. 63-64).

Historie této dědičné metabolické poruchy v České republice je spojována se jménem paní docentky Bohunky Blehové, která byla jednou ze zakladatelek Kliniky dětí a dorostu, nyní při 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Paní docentka si po přečtení Föllingova článku začala klást otázku, zda se děti s fenyلكetonurií vyskytují i v České republice. V roce 1958 začala pátrat po dětech s touto poruchou v České republice a její hledání zaměřila na děti v ústavech. O rok později měla prozkoumáno již více než 700 pacientů z psychiatrické léčebny v Opařanech, mezi těmito 700 pacienty objevila tři, kteří tímto dědičným metabolickým onemocněním trpěli. Na další dva nemocné přišla paní docentka Blehová v psychiatrické léčebně v Dobřanech. V různých ústavech se postupně

vyšetřila moč u 2 444 pacientů a fenylketonurie byla tímto vyšetřením zjištěna u 10 osob. Ve výsledku se tedy prokázalo, že fenylketonurie se vyskytuje u asi 0,4 % pacientů, kteří žijí v ústavech sociální péče z důvodu jejich vážného mentálního postižení. Fenylketonurie byla později nalezena a potvrzena i v rodinách těchto pacientů.

Vzhledem k novým poznatkům vznikl v roce 1960 návrh dětským lékařům, aby v šesti týdnech života dítěte otestovali moč chloridem železitým. V roce 1975 byla v České republice tato první zkouška zaměněna za povinné vyšetření hladiny fenylalaninu v krvi v pátém až sedmém dni po narození dítěte (Blehová, 1963, s. 133). Od 1.10.2009 byl rozšířen screening DMP u všech novorozenců mezi 48.-72. hodinou života (Honzík, 2011, s. 314). Od roku 1975 do roku 2001 se vyšetření krve na hladinu fenylalaninu provedlo již u 4 milionů novorozenců a bylo mezi nimi objeveno více než 400 novorozenců trpících fenylketonurií (Hejčmanová, 2001, s. 2). O osoby s tímto onemocněním, v různém věku od malých dětí až po dospělé, se starají 3 specializovaná pracoviště v České republice. Dvě z nich se nacházejí v Praze a jedno je umístěno v Brně (Procházková, 2004, s. 3).

Podstata fenylketonurie

Fenylketonurií se rozumí autosomálně recesivně dědičná choroba, která se projevuje u jedinců, kteří od svých rodičů získali recesivní alely s deficity fenylalaninhydroxylázy. Fenylketonurie vzniká nedostatečným metabolickým odbouráváním aminokyseliny fenylalaninu. Fenylalanin je esenciální aminokyselina, která je absolutně nezbytná pro normální vývoj organismu. Tato esenciální aminokyselina patří k těm, které dokáže lidské tělo přijímat pouze v potravě. Pomocí enzymu fenylalaninhydroxylázy probíhá proces hydroxylace a fenylalanin se přemění na tyrozin. Tyrozin se poté v následujících krocích odbourává na dopamin, melanin a katecholaminy. Kofaktorem fenylalaninhydroxylázy je tetrahydrobiopterin, který je nutný ke správné funkci fenylalaninhydroxylázy. Ve chvíli, kdy je funkce biopterinu narušena, začínají se objevovat příznaky dědičného metabolického onemocnění fenylketonurie (Scriver, 2007, s. 833-835). V případě hromadění látek jako je fenylpyruvát nedochází k hydroxylaci fenylalaninu na tyrozin (Floriánková et al., 2018, s. 396). A je spuštěna jiná metabolická cesta, která není aktivní, proto dochází k hromadění těchto látek (Polák, Ůrge, Kadáši, 2015, s. 334). Nedostatkem melaninu dochází k tomu, že pacienti s fenylketonurií mají světlejší barvu vlasů a očí, jinak se fenotypem nijak zásadně neliší (Polák, Ůrge, Kadáši, 2015, s. 336-337).

Normální hladina fenylalaninu je v plazmě u zdravého člověka nižší než 120 $\mu\text{mol/l}$. U mírné fenylketonurie se tato hladina pohybuje mezi 200-450 $\mu\text{mol/l}$. U neléčené PKU se tato hladina může vyšplhat až na 1200 $\mu\text{mol/l}$ (Hillert et al., 2020, s. 235). U dítěte může vést k závažnému poškození

mozku hladina od 360 do 600 $\mu\text{mol/l}$. Doporučovaná hladina fenylalaninu v krvi je u dítěte od prvního do desátého roku do 360 $\mu\text{mol/l}$. V prenatálním období je nutno udržovat u matky stejné rozmezí hladiny fenylalaninu jako u dětí od jednoho roku do deseti let, aby se zabránilo poškození plodu. V rámci rozdělení fenylketonurie, můžeme rozlišit mírnou hyperfenylalaninémii, mírnou fenylketonurii a těžkou PKU. Toto rozdělení se rozlišuje podle mutací v genu pro fenylalaninhydroxylázu. Mírná fenylketonurie je způsobena mutací v jedné alele pro syntézu BH_4 , tato forma PKU se dá léčit dodáváním kofaktoru BH_4 . Kofaktorem se rozumí nízkomolekulární sloučenina potřebná pro katalýzu neboli rozklad enzymů. Naopak těžká forma fenylketonurie je způsobena mutací na obou alelách a absolutní dysfunkcí BH_4 (Sobotka, 2013, s. 64; Blau et al., 2011, s. 2).

Současný výskyt fenylketonurie

Jednou z nejčastějších dědičných poruch v Evropě je právě fenylketonurie. Prevalence mezi jednotlivými etniky a geografickými oblastmi výrazně odlišuje. V Evropě se rozmezí výskytu tohoto vážného onemocnění pohybuje od 1:850, kdy je tento poměr zaznamenán v Rusku až po 1: 112 000 ve Finsku. V USA je poměr 1: 10 000 živě narozených dětí. V Japonsku je incidence podstatně nižší než v USA, ale také nižší než v Evropě a to 1: 125 000. Databáze BIOPKU shromáždila informace od 16 900 osob z 51 zemí. Tyto informace obsahují genotyp, odpovídající metabolický fenotyp, citlivost kofaktoru fenylalaninhydroxylázy BH_4 a také nejvyšší koncentrace fenylalaninu v krvi před zahájením léčby (Hillert et al., 2020, s. 236-237).

Informace o výskytu fenylketonurie byla odhadována pro 64 zemí, informace nebylo možné získat z části Afriky, Asie, Jižní Ameriky a Karibiku. Z celkových 64 zemí byl odhadovaný počet subjektů s touto dědičnou metabolickou poruchou 360 466 (v roce 2018). Absolutně nejnižší prevalence tohoto onemocnění byla zaznamenána v asijských zemích, nejméně nemocných s touto diagnózou má Thajsko s poměrem 1: 227 273, jen o něco vyšší výskyt tohoto onemocnění je v Japonsku. Výjimkou východních států je Čína, ve které je prevalence fenylketonurie podobná jako v Evropě (1: 15 924). V Kanadě je výskyt fenylketonurie vyšší (1:15 000) než ve Spojených státech amerických (1:25 000). V zemích Latinské Ameriky je nejnižší výskyt v Peru, kdy je prevalence 1:46 970, naopak prvenství v této části světa obsadila Argentina, u které je prevalence výskytu podobná jako ve Spojených státech amerických. Nejvyšší výskyt onemocnění na celém světě je ve středoevropských zemích, kde se prevalence pohybuje kolem 1: 6000. V České republice je výskyt tohoto onemocnění 1: 5 521, což je asi 6. místo na světě. Prvenství drží momentálně Itálie s prevalencí 1: 4000. Prevalence je vždy počítána na počet živě narozených dětí (Hillert et al., 2020, s. 236-237).

Komplikace dekompenzace fenylalaninu

Fenylketonurie zásadně ovlivňuje centrální nervovou soustavu, a proto je zařazována mezi difúzní metabolické encefalopatie. Toxický vliv nahromaděného fenylalaninu, deficitů potřebných metabolitů, poškození vzniklé poruchou vnitřního prostředí, to vše zapříčiňuje poškození mozku (Kožich, Zeman, 2010, s. 793-794). Vysokou hladinou fenylalaninu vznikají u dětí patologické změny mozku, které postihují šedou i bílou kůru mozkovou. Těmito změnami se rozumí: poruchy přenosu vzruchů a izolace neuronů, zpomalení mozkového vyžívání, ale také snížení pigmentace mozku. U neléčených dětí dochází k těžké mentální retardaci a jejich IQ se pohybuje ve velmi nízkých hodnotách (Sobotka, 2013, s. 65).

Během stárnutí organismu pacienta trpícího fenylketonurií je nízká hodnota vrcholu kostní hmoty, což znamená, že u něj roste riziko rozvoje osteoporózy. Za příčinu nízké hodnoty kostní hmoty je považována hormonální dysbalance v průběhu časné adolescence u dívek i chlapců. Poruše nedostatečného nárůstu kostní hmoty je u fenylketonurie věnována často pouze okrajová pozornost, i přesto, že je její závažnou komplikací. Za primární příčinu vzniku této komplikace je považován přímý vliv fenylalaninu, který urychluje transformaci mononukleárů na osteoklasty. Tato přeměna může probíhat až dvojnásobnou rychlostí, na rozdíl od zdravých jedinců. Metabolismus kosti je ale pravděpodobně podporován i dalšími mechanismy. Hlavní příčinou nedostatečného vývoje kostní hmoty nebo její ztráty je dieta s vyloučením živočišných produktů. Jejím následkem je trvalý nedostatek aminokyselin. Vzhledem k oslabení kostní hmoty může snadněji docházet ke vzniku fraktur. Diagnostika probíhá u dětí pomocí ultrazvukového měření kostní denzity, kdy jsou prokázány demineralizační hodnoty a velmi malá tloušťka kůry na článcích prstů. U dospělých probíhá průběžné sledování kostní remodelace pomocí osteokalcinu. Terapie osteopenie při fenylketonurii spočívá ve včasné a pečlivé kontrole PKU. Medikamentózní léčba se zde bude odvíjet podle aktuálního stavu kosti (Žofková, Bayer, 2011, s. 482-484).

Fenylketonurie je nebezpečná i v tom, že příznaky se nemusí projevit až do 2. měsíce života a novorozenec vypadá jako zdravé, dobře vyvinuté dítě. Až později se projeví problémy a jejich opoždění. Ovšem v tuto chvíli mají nemocní s fenylketonurií ireverzibilně poškozenou CNS a na léčbu je tedy pozdě. U fenylketonurie je dosažení cílových hladin fenylalaninu během novorozeneckého období důležité pro pozdější poznávání během života (Polák, Ůrge, Kadáši, 2015, s. 334).

Klinické projevy dekompenzace fenylalaninu jsou velmi závažné. Nejvíce se u těchto dětí projevují změny psychologické, sociální, psychiatrické a také neurologické (Pazdírková, 2018, s. 85). S touto dědičnou metabolickou poruchou je spojena rozsáhlá škála příznaků jako je abnormální EEG, sluchové či zrakové evokované potenciály nebo také autismus. U dekompenzovaných dětí se objevují

poruchy řeči, mohou se u nich objevit také spazmy, které mohou později přecházet do tonicko-klonických křečí (Honzík, 2011, s. 315-318).

Pozdní diagnostika PKU je spojena s nevratným neurologickým postižením, ale i přesto je možné po nasazení diety možné lehké zlepšení výsledků psychických testů. Již během 9. měsíce života je možné pozorovat výrazné zaostávání za vrstevníky, jak ve vývoji psychickém, tak ve fyzickém. U jedinců s fenylketonurií je charakteristický také jejich vzhled, nadbytečný fenylalanin způsobuje zpomalení tvorby melaninu, což je pigment tvořený z metabolitů tyrozinu. Dalším zdravotním důsledkem PKU je patofyziologický ekzém, který se objevuje u těchto jedinců, ale není jasná jeho příčina. U novorozenců se může také objevit zápach moči po myšíně. Ovšem tento příznak se objevuje často až u velmi vysokých hladin fenylalaninu (Kožich, Zeman, 2010, s. 796). Vysoká hladina fenylalaninu aktivně prostupuje hemoencefalickou bariérou. Pozvolná mentální retardace, ke které dochází již po porodu, není zjevná před šestým měsícem života dítěte. Rozsah mentální retardace závisí na stupni enzymového deficitu a na časovém oknu, v jakém byl dětský mozek vystavený hyperfenylalaninémii (Sobotka, 2013, s. 65).

Některé změny u dětí s fenylketonurií připomínají fetální alkoholový syndrom. U pacientů je porušen růst, dívky mají sklon k obezitě, je porušen vývoj jejich kostní hmoty, u chlapců vážně tvorba spermií, mají sklon k tvorbě varixů. Celkově u těchto pacientů klesá kvalita života. Dítě je více závislé na rodičích a jsou narušeny sociodemografické vztahy (Sobotka, 2013, s. 65).

Syndrom mateřské fenylketonurie u novorozence vzniká na podkladě neléčené mateřské fenylketonurie nebo hyperfenylalaninémie. Syndrom se projevuje především nízkou porodní hmotností a ischemickou chorobou srdeční. Z tohoto důvodu se klade důraz na dodržování diety u matky. V případě matky trpící fenylketonurií je vhodné zahájit dietu již před otěhotněním, aby nedocházelo k teratogenním účinkům na plod. Během těhotenství se tolerance hladiny fenylalaninu zvyšuje, ve druhém trimestru klesá koncentrace fenylalaninu a v tomto případě může být navýšen příjem bílkovin u matky (Prick, Hop, Duvéknot, 2012, s. 375).

Fenylalanin je v tomto případě přepravován přes placentu k plodu a hladina fenylalaninu je v jeho krvi vyšší než u matky. Ženy trpící fenylketonurií vyžadují mnohem vyšší zdravotní péči, protože dochází k lékaři mnohem častěji než ostatní těhotné ženy. Ženy jsou u lékaře informovány o chybách a problémech, které nejčastěji přispívají k syndromu maternální fenylketonurie a jak se tyto problémy dají řešit (Ford, O'Driscoll, MacDonald, 2018, s. 65).

Maternální fenylketonurii ovlivňuje několik faktorů v nepředvídatelné míře, a to i u jedné matky. Počet případů této prenatalní komplikace roste a zátěž systému pro zvládnání maternální fenylketonurie také (Calleti et al., 2020, s. 982).

2.1 Diagnostika fenylketonurie

Nejpřesnějším způsobem diagnostiky PKU je DNA diagnostika, která se již využívá v laboratořích mnoha evropských zemí. V závislosti na závažnosti hyperfenylalaninémie, dochází k různým změnám metabolického fenotypu jedince (Kožich, Zeman, 2010, s. 793-794). Důležitou úlohu při klasifikaci PKU hraje také klinický obraz pacienta a jeho tolerance hladiny fenylalaninu. Proto je u těchto pacientů častá kontrola u lékaře nevyhnutelná. Gen pro fenylalaninhydroxylázu se u člověka nachází na chromozomu 12, konkrétně na jeho dlouhém raménku. Tudíž fenylketonurie je onemocnění způsobeno defektem na chromozomu 12 (Sobotka, 2013, s. 64). Při dědičném metabolickém onemocnění zvaném fenylketonurie se na chromozomu mohou nacházet různé druhy mutací. Pro gen fenylalaninhydroxylázy v dnešní době existuje již více než 950 různých variant mutací (Blau, 2016, s. 508). Pro nejspolehlivější diagnostiku genu fenylalaninhydroxylázy se používá automatická sekvence DNA, která je molekulární diagnostikou. Screeningové metody, na rozdíl od automatické sekvence genu PAH, pouze určují, zda je přítomna nebo nepřítomna mutace v daném, analyzovaném úseku genu. Díky vývoji se technologické metody stávají stále dostupnějšími pro rutinní diagnostiku mutací PAH genu a v blízké budoucnosti nahradí současné screeningové metody na rutinní bázi (Polák, Ůrge, Kadaši, 2015, s. 334-335).

Novorozeneckým screeningem se rozumí aktivní vyhledávání chorob v jejich preklinickém stadiu. Díky této sekundární prevenci je možné předejít možným následkům onemocnění (Machová, Brabcová, 2010, s. 398). Novorozenecký screening je v dnešní době již standardním vyšetřením, které má pro novorozence značný přínos. Přínosem pro novorozence je včasná diagnostika a rychlé zahájení léčebného postupu. Včasná diagnostika hraje důležitou roli v dalším postupu, například onemocnění mohou být léčena dříve, než se u novorozence projeví a způsobí mu nevratné poškození zdraví. Robert Guthrie, který je považován za zakladatele NS, zavedl v roce 1965 do praxe vzorek krve na filtračním papírku, pro který bylo možné vyšetřit fenylketonurii. V 70. letech minulého století se začala touto metodou vyšetřovat také kongenitální hypotyreóza a nyní se v ČR vyšetřuje 15 onemocnění. V některých zemích se vyšetřuje až 30 dědičných metabolických onemocnění. Do praxe byla metoda odběru z patičky zavedena dánským pediatrem Paulem Druckerem v roce 1923 (Fendrychová et al., 2013, s. 60). Od roku 2022 je Ministerstvem zdravotnictví České republiky spuštěn pilotní projekt pro záchyt dalších dvou onemocnění. Těmito onemocněními jsou spinální muskulární atrofie a jsou zde zařazeny těžké kombinované imunodeficiencie. Tato dvě onemocnění mohou stejně jako fenylketonurie poznamenat celý život nejen dítěte, ale také jeho rodičů. Výsledky projektu budou zhodnoceny a Ministerstvo zdravotnictví České republiky poté rozhodne o jejich pravidelném zařazení, do celoplošného novorozeneckého screeningu. Screening je založen

na preventivním záchytu nemocných dětí a provádí se ze stejného počtu odebraných suchých kapek krve jako doposud (Věstník MZ ČR 14/2021, s. 37). Novorozenecký screening může vyjít, jako každý jiný screeningový program, falešně pozitivní nebo také velmi vzácně falešně negativní. Pravděpodobnost falešné positivity je v tomto případě 1:1000. 268 pacientů, takové je číslo, které bylo zachyceno s některou z cílových nemocí nebo významným klinickým stavem, jako je například deficit vitamínu B₁₂. Celková incidence chorob zjišťovaných novorozeneckým screeningem je 1:2500 (Votava et al., 2014, s. 81-83).

Bioetický princip spravedlnosti hovoří o bezplatném provedení novorozeneckého screeningu všem novorozencům bez ohledu na jejich národnost nebo etnikum. Náklady na provedení screeningu jsou podstatně nižší než náklady na komplikace způsobené onemocněním, které způsobila pozdní diagnostika dědičné metabolické poruchy. Do etického principu se řadí také vhodná informovanost rodičů, stejně jako vyhodnocení efektivity a úspěšnosti novorozeneckého screeningu. Při zařazení každé nové choroby do novorozeneckého screeningu by mělo být součástí také zvážení ekonomických aspektů, jak diagnostiky, tak léčby pacientů zachycených screeningem, ale také efektivita vynaložených prostředků. Je proto, u každého nově přidaného onemocnění, nutné zvážit poměr prospěchu, poškození pacienta, ale také nákladů na jeho léčbu. Rodiče mohou také provedení screeningu odmítnout, toto je také jeden z důležitých aspektů etického principu při provádění novorozeneckého screeningu (Franková, Kožich, 2012, s. 20-21).

Z etického hlediska je také vhodné zvážit dopad samotného odběru nejen na novorozence, ale především na jeho rodinu. V případě rescreeningu či falešně pozitivního nálezu může být událost traumatizující (Machová, Brabcová, 2010, s. 399).

Odběr suché kapky krve z paty novorozence je dle Věstníku MZ ČR 6/2016 možné provést pouze s informovaným souhlasem zákonného zástupce novorozence, kdy se tento souhlas, v případě jeho písemné formy, musí nacházet v dokumentaci pacienta. Vzor souhlasu k provedení novorozeneckého screeningu je uveden v příloze číslo 1 Věstníku MZ ČR 6/2016. V tomto informovaném souhlase by měly být uvedeny tyto náležitosti: co je to novorozenecký screening, která onemocnění screening odhalí, jak se provádí, jakým způsobem bude výsledek screeningu oznámen, jaký bude postup v případě pozitivního výsledku, zda lze novorozenecký screening odmítnout a co se stane s kartičkou po provedení odběru suché kapky krve. V případě, že se zákonný zástupce rozhodne, že si nepřeje provedení novorozeneckého screeningu, je tento nesouhlas stvrzen údaji, podpisem zákonného zástupce a svědka na Záznamu o odmítnutí novorozeneckého laboratorního screeningu. Vzor tohoto záznamu se nachází v příloze číslo 2 ve Věstníku MZ ČR 6/2016 (Věstník MZ ČR 6/2016, s. 3, 8-10).

Novorozenecký screening stejně, jako všechny ostatní screeningové metody, může mít různá rizika. Jedním z těchto rizik je psychický dopad na rodiče dítěte při falešné pozitivitě výsledku. Neustále je snahou snížit riziko falešně pozitivních nálezů na minimum, ovšem jejich výskytu nelze zcela zabránit. Jako důsledek obav o novorozence je u matek zvýšena míra stresu a úzkosti. Stres a úzkost z falešné positivity přetrvávají u matek až několik měsíců. Menší míra stresu byla prokázána u rodičů informovaných o podstatě screeningu. Za ideální postup je považováno, když je matka o NS informována již v prenatálním období, v prenatální poradně. Řádnou informovaností veřejnosti, jak laické, tak odborné, je možné předcházet alespoň částečně rizikům novorozeneckého screeningu (Franková, Votava, Kožich, 2014, s. 89).

V roce 2010 bylo zřízeno Ministerstvem zdravotnictví Koordinační centrum novorozeneckého screeningu, které se nachází ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Toto koordinační centrum vzniklo za účelem informování odborné i laické veřejnosti o NS, dále má také za úkol nastavovat pravidla organizace odběru vzorků a jejich analýzy, doporučuje následnou péči pro pacienty zachycené screeningem a v neposlední řadě také zajišťuje finanční stránku a vyhodnocuje účinnost tohoto programu. Tato organizace vznikla z důvodu koordinace mnoha profesí, protože se systém screeningu skládá z několika na sebe navazujících prvků (Pešková et al., 2018, s. 391).

NS se v České republice řídí metodickým návodem, který se nachází ve Věstníku MZ ČR 6/2016. Odběr krve se provádí na 2 samopropisovací kartičky, krev je odebírána na celkem 6 koleček vytisknutých na těchto kartičkách (Věstník MZ ČR 6/2016, s. 3). Jedna z kartiček se zasílá do imunoanalytických laboratoří, které vyšetřují kongenitální hypotyreózu, cystickou fibrózu a kongenitální adrenální hyperplazii. Tyto imunoanalytické laboratoře se nachází ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady zde jsou to Laboratoře novorozeneckého screeningu nebo ve Fakultní nemocnici Brno na pracovišti Dětské kliniky na Oddělení klinické biochemie. Druhá z kartiček se odesílá na laboratorní vyšetření dědičných metabolických poruch metodou tandemové hmotnostní spektrometrie. Touto metodou se vyšetřuje 15 dědičných metabolických poruch, a to v Diagnostické laboratoři dědičných metabolických poruch ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze nebo ve Fakultní nemocnici Olomouc v Laboratoři Dědičných metabolických poruch na Oddělení klinické biochemie a imunologie (Votava et al., 2014, s. 80-81).

Vzorky kapilární krve se odebírají mezi 48-72 hodinou života novorozence, odebírají se na tzv. novorozeneckou screeningovou kartičku. Tato kartička je vyrobena ze speciálního filtračního papíru, který má přesně dané parametry včetně jeho savosti. Správně provedený odběr a další zpracování je důležité pro další postup v laboratořích. Nejdříve se patička novorozence nahřeje, patička by měla být dobře prokrvená a růžová. Po nahřátí je nutné provést dezinfekci místa

vpichu, vpich se provádí sterilním kopíčkem nebo lancetou. Patička novorozence je uchopena mezi palec a ukazováček ruky. První kapku je nutné setřít suchým sterilním tamponem (Machová, Brabcová, 2010, s. 399). Na screeningové kartičce se nachází šest předtištěných koleček, která jsou potřeba vyplnit krví a krev musí prosáknout na druhou stranu, aby byl vzorek pro laboratoř dostatečný. Dle Věstníku MZ ČR 6/2016 přílohy 3, Metodika odběru suché kapky krve na screeningovou kartičku, je vhodné, aby nasáknutí jedné kapky krve vyplnilo celé kolečko (Věstník MZ ČR 6/2016, s. 11).

Ovšem dle Fendrychové a kol. bylo za potřebí u dětí s porodní váhou nižší než 1500 gramů odebrat alespoň 17 kapek krve na zaplnění všech 6 koleček screeningové kartičky, u dětí vážících více než 1500 gramů se pohybovalo rozmezí odebraných kapek od 6 do 60. Toto množství odebraných suchých kapek krve bylo nutné pro dostatečné zaplnění terčíku (Fendrychová et al., 2013, s. 61). Není doporučeno patu novorozence mačkat či ždímat, aby nedošlo k příměsi tkáňového moku. Části kartičky s terčíky, tzv. filtrační části, se nikdy nedotýkáme. Papírek s odebranými vzorky se nechá uschnout na volném povrchu, který nesaje, alespoň 3 hodiny. Po zaschnutí krve na kartičce je nutno překrýt tuto část ochranným papírem, který je součástí kartičky. Nikdy filtrační část kartičky nevystavujeme přímému slunečnímu záření ani jiným zdrojům tepla. Během schnutí je nutno zabránit kontaktu krve například s deskou stolu, aby nedošlo ke kontaminaci vzorků. Do 24 hodin se vzorky odesílají do příslušných laboratoří poštou (Pešková et al., 2018, s. 392).

Na screeningové kartičce musí být uvedeno jméno a příjmení dítěte, jeho rodné číslo přidělené matrikou, číslo pojišťovny, pohlaví a jeho porodní hmotnost. Na kartičce je třeba uvést gestační věk dítěte, který se uvádí v týdnech, datum a čas narození, datum a čas odběru, v případě rescreeningu je nutno uvést datum a čas druhého odběru a jeho indikaci. Dále je na kartičce uveden kód odběru. Je důležitý také praktický lékař pro děti a dorost, proto se na kartičce uvádí jeho jméno a příjmení, adresa a telefon. Uvádí se zde také jméno a příjmení matky, telefonní číslo na ni a v případě, že dítě nemá RČ, uvádí se RČ matky a její pojišťovna. Na spodním okraji kartičky se nachází razítko instituce a podpis lékaře, který za odběr zodpovídá (Machová, Brabcová, 2010, s. 399).

Odběr kapilární krve z paty novorozence se může opakovat v případě nedostatečnosti vzorku, nedodržení správných postupů v preanalytické fázi nebo pro tzv. rescreening. Rescreening je plánovaný a závazný odběr druhého screeningu a provádí se dle metodiky Věstníku MZ ČR 6/2016. Rescreening je indikován ošetřujícím lékařem, důvod druhého screeningu musí lékař uvést na kartičce pro novorozenecký screening a provádí se nezávisle na výsledku prvního screeningu (Pešková et al., 2018, s. 392). Rescreening se provádí u novorozenců, kteří mají porodní hmotnost nižší než 1500 g, jejichž matce či novorozenci byl ve 48 hodinách před odběrem screeningu podán přípravek na bázi kortikoidů, dále pokud byl matce podán v posledním trimestru těhotenství přípravek s vysokým

obsahem jodu nebo jodové kontrastní látky. Druhý screening se provádí mezi 8. a 14. dnem života novorozence a v případě nižší hmotnosti, než je 1500 g je tento rescreening prováděn až do dosažení této hmotnosti nezávisle na věku (Věstník MZ ČR 6/2016, s. 3-4).

Screeningová kartička je uchovávána po odběru po dobu 5 let u poskytovatelů laboratorního screeningového vyšetření. Dle Vyhlášky č.98/2012 Sb. zabývající se zdravotnickou dokumentací, je nezbytné na kartičku uvést okolnosti odběru, které by mohly ovlivnit výsledky (Vyhláška č.98/2012 Sb., s. 1667). Těmito okolnostmi jsou odběr rescreeningu, včetně jeho důvodu, podání parenterální výživy či transfúze nebo také odběr krve mimo doporučené rozmezí 48-72 hodin po porodu. V případě, že novorozenec vyžaduje léčbu kortikoidy, transfúzními přípravky apod. v době odběru screeningu, poskytovatel služeb, který má v tuto dobu novorozence v péči, odebere vzorek před zahájením této léčby. Dle Věstníku MZ ČR 6/2016 je odběr vzorku na rescreening možné provést nejdříve za 4 dny po podání transfúzního přípravku, 24 hodin po ukončení léčby dopaminem a 2 dny po celkovém podání kortikoidů či intravenózním podání roztoků aminokyselin, glukózy nebo lipidů (Machová, Brabcová, 2010, s. 399).

V den dodání materiálu do laboratoře probíhá také jejich vyšetření, nejpozději však den po dodání. Výsledky z laboratoří NS bývají obvykle do jednoho týdne od odběru z patičky novorozence, tato časová prodleva je způsobena transportem odběrů poštou a možností opakování abnormálních nálezů. V případě negativního výsledku se výsledky nesdělují, odesílající pracoviště je kontaktováno pouze v případě pozitivního nálezu či nejasného výsledku, a to pro opakování odběru krve z patičky nebo doplnění dalších speciálních vyšetření. Postup při pozitivním či nejasném nálezu se může lišit dle jednotlivých onemocnění, jejich naléhavosti a aktuálního klinického stavu novorozence. Může být doporučena okamžitá hospitalizace či bezodkladná kontrola v místě bydliště nebo nejbližším zdravotnickém zařízení (Pešková et al., 2018, s. 392).

2.2 Terapie fenyketonurie

U pacientů, kterým byla diagnostikována fenyketonurie, je nutná doživotní terapie. U fenyketonuriků se vyšetřuje hodnota fenylalaninu z venózní krve. Odebrané hodnoty fenylalaninu z venózní krve jsou o 8-26 % vyšší než hodnoty z odebrané suché kapky krve. U pacientů trpících PKU se doporučuje provést alespoň 13 měření hladiny fenylalaninu v krvi za rok. Pacientům se doporučují provádět odběr vždy za stejných podmínek, což znamená například ráno a nalačno. Kontroly hladiny fenylalaninu u dětí se v prvním půl roce života provádí dvakrát týdně, později dvakrát měsíčně. Nejvyšší povolená hladina fenylalaninu v krvi se mění s věkem. Cílem léčby fenyketonurie je snížení koncentrace hladiny fenylalaninu v mozku a plazmě a také docílit metabolické kontroly pacienta a udržení či dokonce zlepšení jeho kognitivních funkcí. Typ diety je

závislý na závažnosti onemocnění a druhu fenylketonurie (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 344).

Od poloviny 60. let minulého století byla kléčbě zavedena nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem fenylalaninu. Tato dieta spočívá ve vyloučení škodlivé látky, která je nahrazena substrátem, který je složen z potravin, které slouží pro zvláštní lékařské účely (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 342). Dieta je založena na principu směsi aminokyselin bez fenylalaninu a nízkobílkovinných potravinách, u diety pro fenylketonurika je důležité vyloučit vysoký obsah bílkovin ve stravě. Pro normální vývoj kognitivních funkcí je velmi důležitá časná, intenzivní a dlouhodobá dieta s nízkým obsahem fenylalaninu. Ovšem nevýhodou diety je, že neřeší příčinu fenylketonurie, ale pouze předchází jejím možným následkům. Dieta u malých pacientů s fenylketonurií je individuální (Floriánková et al., 2018, s. 397). Potraviny, které jsou vhodné pro jednotlivé diety se zabývá Zákon o potravinách, konkrétně fenylalaninu náleží Vyhláška č.54/2004 Sb., kdy se definicí potravin neobsahující fenylalanin zabývá §16 (Vyhláška č.54/2004 Sb., s. 811).

Potraviny pro zvláštní lékařské účely jsou zaměřeny na kolísání hladiny fenylalaninu během dne. Aby se tomuto kolísání co nejvíce zabránilo je doporučeno podávat potraviny pro zvláštní lékařské účely ve 3 dávkách denně. Není nutné omezovat ve stravě ovoce a zeleninu s výjimkou brambor. Při dodržování dietní terapie u fenylketonurika je důležité vyhnout se také aspartamu, který obsahuje fenylalanin. V roce 2020 byl na český trh uveden glykomakropeptid, což je protein vzniklý při výrobě sýra a obsahuje minimální množství fenylalaninu. Oproti směsi aminokyselin, které se pacientům trpícím fenylketonurií podávají, chutná lépe, a proto je pro ně atraktivní. Mimo lepší chuť je pro pacienty také výhodný jeho probiotický a protizánětlivý účinek. Tento produkt je vhodné podávat pacientům starším 3 let, do 3 let života je tento přípravek silně nedoporučován (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 344).

U nejmenších dětí, tedy v prvních měsících života, dieta spočívá v dávkování mateřského mléka nebo kojenecké formule, které se doplňují potraviny pro zvláštní lékařské účely. V mateřském mléku se vyskytuje fenylalanin v poměrně malém množství, proto mohou být děti kojeny a dokrmovány přípravky doplňující fenylalanin. V případě, že dítěti vypočítaná dávka nestačí je možné ji navýšit. Přirozená strava se koriguje podle kontrolních hladin fenylalaninu. Nemléčné příkrmy je vhodné podávat od 4. – 6. měsíce věku, podle toho, jak pacient s fenylketonurií prospívá. Je vhodné přidávat dítěti každou potravinu samostatně, ale jeho jídelníček by měl být co nejpestřejší (Floriánková et al., 2018, s. 397). V žádném případě by nemělo chybět ovoce, zelenina, ale také speciální nízkobílkovinné potraviny. Důležitý je postupný přechod na správný poměr fenylalaninu ve stravě (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 344). Hlavní jídla během dne by měly obsahovat

25–30 % doporučené denní dávky fenylalaninu a svačiny 10 % této doporučené denní dávky. Je vhodné vyčerpat celou denní dávku fenylalaninu. Kromě prvních měsíců života se jako denní příjem fenylalaninu doporučuje 12-24 mg na kilogram. U pacientů, kteří trpí mírnou formou hyperfenilalaninémie je možné přejít časem do normální stravovacího režimu, ale s podmínkou pravidelné monitorace fenylalaninu v krvi. Zvláštní dietní režim musí dodržovat dívky v reprodukčním věku, které se připravují otěhotnět. Jejich hladiny fenylalaninu v krvi by měly být <240 μmol/l. Obecně platí, že osoby s fenylketonurií by měly jíst vyváženě (MacDonald et al., 2020, s. 5).

Vyvážená strava u osoby s fenylketonurií by se měla skládat z několika základních bodů. Prvním bodem je užívání náhražky, která je předepsána lékařem, rozdělené do tří dávek za den. K proteinové náhražce by měla být poskytnuta dostatečná náhrada vitaminů a minerálů. Dále je vhodné rozdělit příjem fenylalaninu do celého dne, podle schématu uvedeného výše. Konzumace zeleniny a ovoce je podporována a je doporučeno ji konzumovat v každém jídle během dne. Více než žádoucí je také dodržování pravidelných kontrol hladiny fenylalaninu v krvi. Každoroční návštěva zubního lékaře a péče o dentální hygienu je neméně důležitá než předchozí body (MacDonald et al., 2020, s. 7). Dle systematického review, které bylo složeno ze 12 studií meta-analýz z roku 2021 nebylo u pacientů s PKU zjištěno zvýšené riziko nadváhy nebo obezity (Rodrigues, et al., 2021, s. 17).

Výjimkou v této terapii fenylketonurie jsou novorozenci, kteří mají extrémně nízkou porodní hmotnost. Tito novorozenci vyžadují naprosto individuální stravovací režim. Pravidelné sledování fenylalaninu v krvi je během prvních týdnů života naprosto nezbytné. Toto sledování je naprosto nezbytné k tomu, aby se dala rychle upravit strava. Novorozenci s extrémně nízkou porodní hmotností potřebují ve stravě vysoké množství bílkovin, které odráží rychlý nárůst hmotnosti a tím i nástup fenylalaninu. To může být způsobeno nejen nedostatečnou mírou kvalitní parenterální výživy, ale také té enterální (Zemanová et al., 2021, s. 2994-2999).

Existuje mnoho potravin, které mají přirozeně nízký obsah bílkovin a které mohou fenylketonurici jíst bez měření. Tyto potraviny označujeme jako vhodné pro nemocné s fenylketonurií. Mezi tyto potraviny řadíme veganský sýr, který je vyroben z oleje a škrobu, dále margaríny, máslo, zeleninové škroby, tapioka, kukuřičný škrob, manioková mouka, cukr, džem, ale například i med. Z ovoce jsou vhodná například jablka, banány, hroznové víno, meruňky, broskve, nektarinky, maliny, jahody a mnoho dalšího. Vhodná zelenina je pro pacienty trpící fenylketonurií například mrkev, okurek, rajčata, dýně, ledový salát, česnek, cibule, ale také fenykl či celer a další zelenina. Zeleninu a ovoce je nejvhodnější jíst čerstvé, zmražené nebo také konzervované. Tyto potraviny jsou pro nemocné fenylketonurií povoleny bez sledování obsahu fenylalaninu. Některé

potraviny jsou pro fenylketonuriky povoleny s částečným omezením. Řadíme sem brambory a bramborové výrobky, rýži, ovoce jako banány, pomeranče a mandarinky, ale i některou zeleninu, příkladem je špenát, kapustu, zelí nebo květák. Ale také některé výrobky jako kečup, hořčice a majonéza. Tyto potraviny se mohou do stravy zařazovat podle individuální tolerance jedince (Bernstein et al., 2017, s.3-4).

Náhrady proteinů jsou různé podle věku pacientů. Pro kojence jsou dostupné proteinové náhražky ve formě prášku nebo tekuté formě. Práškové zahuštěné aminokyseliny se používají pro děti ve věku kojence a batolete, jejich forma se dá upravit tak, aby vyhovovala každému dítěti. Polotuhá forma proteinových náhražek se dá použít pro batolata jako odvykací mezistadium při odvykání od práškových polotekutých forem. Tato forma je nejčastěji mixována s ovocným pyré. Tekuté proteinové náhražky jsou již předpřipravené, jsou určené pro různé věkové skupiny a jsou dostupné v různých příchutích. Existují tablety a kapsle, které jsou náhražkou pro aminokyseliny. Pro redukcii jejich užívaného množství se v posledních letech vyrábí několik kombinací s obsahem nebo bez obsahu vitamínů či minerálů. Poslední formou a možností náhrady bílkovin jsou tyčinky, které se obvykle užívají v kombinaci s jinými náhražkami. Proteinové náhražky mají vysokou osmolaritu, ta vede k opožděnému vyprazdňování žaludku a může způsobit průjem. Proto je doporučeno podávat ke každé náhražce navíc vodu (MacDonald et al., 2020, s. 4-8).

Potravin s vysokým počtem fenylalaninu, které jsou vyloučeny ze stravy nemocného je celá řada. Tyto potraviny jsou naprosto nevhodné v léčbě fenylketonurie, a proto by se jim pacienti s touto dědičnou metabolickou chorobou měli absolutně vyvarovat. Jedná se o jakékoli maso, drůbež a ryby, včetně vnitřností. Je nutné vyloučit všechny druhy masa, od masa vepřového přes maso telecí, až po maso krůtí. Ryby je nutné vynechat také. Dalšími nevhodnými potravinami jsou uzeniny a masné výrobky, vejce, mléko a mléčné výrobky, pečivo a s ním související mouky, dále také těstoviny nebo i různé luštěniny. Zakázány jsou také různé cukrovinky, jako například čokoláda nebo želatinové bonbóny. Pro fenylketonuriky je nevhodné také sušené ovoce nebo třeba ovesné vločky. Co se týče nápojů, jsou nemocní fenylketonurii omezeni na nápoje bez aspartamu, často jsou tyto nápoje označovány jako light (Floriánková et al., 2018, s. 398).

Léčba sapropterinem dihydrochloridem je syntetickou formou kofaktoru tetrahydrobiopterinu. Jeho účinnost je závislá na zbytkové aktivitě fenylalaninhydroxylázy a na genotypu jedince. Do studie provedené Pazdírkovou a kol. v roce 2018 bylo zařazeno 32 dětí. Měření koncentrace fenylalaninu v krvi probíhalo v pravidelných časových intervalech. Zátěžový test probíhal jeden až dva dny. Během zátěžového testu probíhal záznam jídelníčku, ve kterém byl dodržován konstantní příjem fenylalaninu. Pozitivní test byl určen v případě poklesu sérové koncentrace fenylalaninu o 30 % z původní hodnoty (Pazdírková et al., 2018, s. 84). Výsledkem této

studie byl u 15 dětí pozitivní test. U 11 dětí byla postupně zavedena léčba sapropterinem a 6 z těchto dětí i po ukončení studie s léčbou pokračovalo. Dohoda se zdravotní pojišťovnou o výjimečné úhradě proplatila tuto léčbu pouze čtyřem pacientům. Během studie nebyly u pacientů zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky. Hladiny fenylalaninu byly během studie stabilní, všechny děti dobře prospívaly a většinou byly hladiny fenylalaninu v terapeutickém optimu. U dvou pacientů byla zcela zrušena dietní omezení, zbylým pacientům zůstala některá z dietních restrikcí. Závěr studie tedy potvrzuje, že terapie sapropterinem je velmi nákladná, ale pacientům dovoluje návrat k běžnému životu bez omezení a rizik, které obnáší dodržování diety (Pazdírková et al., 2018, s. 86-87).

Další možností léčby fenylketonurie je enzymová substituční terapie, zkráceně ERT. Tato terapie spočívá v intravenózním podání uměle rekombinovaných speciálních enzymů. Pro poruchu metabolismu fenylalaninhydroxylázy se používá rekombinovaný enzym fenylalaninamoniakláza. Tento specifický enzym štěpí fenylalanin na látky pro organismus netoxické. Oproti standardní přeměně nepotřebuje ke štěpení žádný kofaktor. V současnosti je možné tuto léčbu v Evropě použít u dětí a dospělých starších 16 let (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 345).

Jednou z terapií, momentálně stále pouze teoretickou, je použití geneticky modifikovaných probiotik, které by mohly být využity pro produkci a přenos enzymů. Pokroky v genetickém inženýrství probiotik umožnily zvýšit příznivý účinek, který je potencionálně zaměřen na širší spektrum poruch (Al Hafid, Christodoulou, 2015, s. 310). Rizikem této terapie je hromadění jiných toxických látek, které by mohly mít za následek poškození organismu (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 345).

Posledním léčebným postupem je genová terapie. Podstata této léčby je upravená sekvence DNA, která je vložena do genomu pacienta. Editovaná DNA kóduje nefungující nebo chybějící protein. Jelikož se v tomto případě jedná o fenylketonurii, jde o úpravu hepatocytů, vzhledem k aktivitě fenylalaninhydroxylázy v játrech. V současnosti je genová terapie vázána na zvířecí modely, ale pro dospělé pacienty již probíhá klinická studie (Procházková, Konečná, Slabá, 2020, s. 345).

2.3 Kvalita života

Jak nemoc samotná, tak také diety a omezení u dětí trpících fenylketonurií se odráží na kvalitě života nejen těchto malých pacientů, ale také jejich rodičů. Změny v kvalitě života mohou nastat v několika oblastech, například v oblasti psychické a sociální stability, která v tomto případě nastává u pečujících osob. Dále mají dědičná metabolická onemocnění dopad na partnerské vztahy u pečujících osob, ale mohou se také změnit socioekonomické faktory u rodiny s dítětem trpícím touto dědičnou metabolickou poruchou. Tato nemoc má naneštěstí dopad také na ekonomickou

stránku rodiny, kdy přípravky obsahující bílkovinnou náhradu pro děti od 2 do 8 let vyjdou rodinu na 4300-21500 euro ročně. Tyto proteinové náhrady jsou v některých státech Evropské unie, například v Itálii a Anglii, hrazeny pojišťovnou. Naopak v Nizozemí, Polsku nebo Španělsku neprobíhá tato finanční podpora. U dalších zemí jsou příspěvky na tyto potraviny, označované jako potraviny pro zvláštní léčebné účely, limitovány (Michalík et al., 2012, s. 378-379).

Studie provedená v roce 2016 Witalisovou a kolektivem se svými výsledky shodla se studií, která byla provedena již v roce 2005. Výsledky této studie ukázaly, že stres, který je spojen s diagnózou fenylketonurie může být vysoce traumatizující pro rodiče těchto dětí a dopad tohoto stresu je natolik markantní, že může přetrvávat až do 12 let věku dítěte. Z analýzy výsledků studie vyplývá, že až 25 % respondentů by se s tímto stavem nikdy nesmířilo. Rodiče dětí trpících fenylketonurií pokládají za neustálou připomínku potenciálního nebezpečí sledování hladiny fenylalaninu v krvi a každodenní nutriční management. Nedostatečné přijetí nemoci bylo nejvyšší u pacientů ve věku od 17 do 19 let. U samotných pacientů nesouvisí akceptace nemoci s věkem. Tato studie také prokázala, že děti, které svou nemoc nepřijaly se cítily ve skupině svých vrstevníků méněcenné a nechtěly, aby si vrstevníci jejich nemoc uvědomovali. Ovšem zároveň pacienti věřily, že by pro ně bylo jednodušší, kdyby přátelé o jejich nemoci věděli. Prokazatelně vyšlo najevo, že by pacientům s fenylketonurií měla být poskytnuta odborná pomoc, která by jim pomohla otevřeně mluvit o svém stavu. Důležitá je také odborná pomoc pro rodiče těchto dětí. Rodiče, kteří považovali za obtížné přijmout diagnózu tohoto dědičného metabolického onemocnění se vyhýbali mluvit o tomto tématu nehovořili s rodiči zdravých dětí. Míra tolerance nemoci ovlivňuje vnímání pacientů a jejich vzdělávání. Právě míra, kterou je pacient schopen akceptovat své onemocnění je jedním z kritických faktorů značně ovlivňujících kvalitu života. Fenylketonurici se více soustředí na dopad jejich onemocnění na studijní výsledky a zaměřují se více na kariérní vyhlídky než jejich zdraví vrstevníci. Byla také zaznamenána různá komunikační potřeba pacientů. Potřebu udržovat kontakty s pacienty v podobné situaci mají děti do 19 let. Ve věku nad 20 let tato potřeba mizí a pacienti vyžadují konzultaci jejich problémů s lékařskými odborníky (Witalis et al., 2016, s. 2971-2973).

Jednou z prvních studií zabývajících se vztahy mezi rodičovskými praktikami, rodičovským stresem a emocionálními potížemi v rodinách dětí s PKU je studie z roku 2019. Oblast s nejvyšším dopadem na kvalitu života související se zdravím dítěte zaznamenává psychologické zdraví a fungování matek. Zatímco dětské symptomy dopadu kvality života byly vnímány jako velmi nízké. Matky dětí trpících fenylketonurií dokonce ohodnotily dopad úzkosti z výsledků krevních testů jejich dětí jako dvakrát větší než dopad úzkosti z výsledků na dítě. Studie potvrdila, že matky dětí opravdu pociťují vysokou míru viny související se špatným dodržováním dietních omezení a vysokou úroveň emočního dopadu fenylketonurie, ale také praktickým dopadem dietního omezení bílkovin. Matky,

kteře uvedly vyšší intenzitu emocionálních a behaviorálních potíží u dětí měly také tendenci uvádět vyšší míru symptomů fenylketonurie u svých dětí. Tyto matky také často uváděly vyšší míru emočního, sociálního a celkového dopadu fenylketonurie a také vyšší míru dopadu dietních omezení na jejich děti. Zjištění jsou tedy v souladu i s jinými studiemi pro chronická onemocnění dětí, které ukazují negativní souvislost mezi rodičovským stresem a kvalitou života. Pokud se zaměříme na rodičovské postupy, tak matky, které uváděly vyšší využívání nadměrné reaktivity jako rodičovské strategie, děti měly tendenci k lepším výsledkům hladiny fenylalaninu v krvi, což ukazuje na lepší metabolickou kontrolu. Ale naopak celkový dopad fenylketonurie a dopad podávání suplementů na tyto matky byl horší. Při péči o dítě, které je chronicky nemocné může vést představa rodičů k tomu, že dítě je kvůli nemoci nadměrně zranitelné. Proto se tito rodiče často uchýlí k přehnané shovívavosti, nadměrné ochraně a kontrole. Tato zjištění mají být zaměřena na holistický přístup k rodině pečující o dítě s tímto dědičným metabolickým onemocněním (Morawska et al., 2019, s. 61-63). Většina rodičů, kteří mají dítě trpící fenylketonurií, uvádí, že se jejich dítě kvůli jejich onemocnění cítí jinak. Děti si tento zlom uvědomují kolem jejich nástupu do povinné školní docházky, tedy kolem věku 6 let. Většina rodičů uvádí, že si myslí, že PKU ovlivnila jejich sebevědomí více u chlapců, než u dívek. Při dotazu na rodiče, zda se jim dítě svěřilo, že se cítí jiné, 50 % rodičů odpovědělo, že ano a dítě se jim svěřilo verbální cestou. U zbylých 50 % pozorovaných se dítě projevovalo změnou chování nebo dotazem proč. Nejčastější zážitek, proč se děti cítili jinak byly události související s jídlem, které s vrstevníky sdíleli. A tudíž psychika dětí byla nejvíce zatěžována v době dopolední svačiny a oběda, kdy byly děti ve školském zařízení (Zwiesele, Bannick, Trepanier, 2015, s. 1789-1792).

Nejen vzhledem k časové a psychické náročnosti tohoto onemocnění, ale také k jeho dopadům by mohla dnes již běžná dostupnost technologií, rodičům a později i dětem samotným, usnadnit proces počítání přijatého fenylalaninu ve stravě. Bylo zjištěno, že aplikace pro sledování potravin existují a lze je aplikovat na součet obsahu fenylalaninu v krvi. Ovšem nic specifického pro fenylketonurii nespĺňovalo specifické potřeby pacientů, jak v oblasti cenové dostupnosti, tak také v oblasti přesnosti, která je u tohoto onemocnění velmi důležitá. Uživatelé těchto aplikací měli také obavy o validitu informací v ní obsažených, u některých aplikací odradila uživatele nutnost být online při jejich používání (Corbett et al., 2019, s. 791).

2.4 Význam a limitace dohledaných poznatků

Obecným limitem studií zabývajících se fenylketonurií je malý počet respondentů a individuální tolerance fenylalaninu u jednotlivých nemocných (Blau et al., 2011; Hillert et al., 2020; Blau, 2016; MacDonald et al., 2020). Limitace studií týkajících se novorozeneckého screeningu jsou

předmětem diskuse především z hlediska etického principu. V rámci dalších zařazovaných onemocnění je nutné zvážit poměr mezi přínosem, poškozením a náklady (Franková, Kožich, 2012; Fendrychová et al., 2013). Studie týkající se pravděpodobného výskytu pacientů s fenylketonurií jsou limitovány nedostatečnými informacemi hlavně z rozvojových zemí. Navzdory pokroku jak v diagnostice, tak v léčbě během několika posledních let je na některých místech světa stále neadekvátní přístup k této péči (Hillert et al., 2020).

Nutriční terapie je sama o sobě limitována, svou povahou, u nemocných s fenylketonurií nedochází k vyléčení, ale spíše pouze k zastavení progresu onemocnění. Jedinci, kteří jsou již na své onemocnění zvyklí, tak mohou být v počítání svého denního příjmu benevolentnější. Tento důsledek jejich dlouhodobého počítání obsahu fenylalaninu vede ke zvyšování jeho koncentrace v krvi. U fenylketonuriků nelze vysledovat jedinou vhodnou terapii a nelze také doporučit univerzální jídelníček vzhledem k individuální toleranci hodnot fenylalaninu (Bernstein et al., 2017). Komplikace ve spojení s nekontrolovanou stravou jsou nejvýraznější v adolescentním věku, proto je zde velmi limitující, kdo na otázky ohledně stravy dítěte odpovídá (Corbett et al., 2019). Některé problémy týkající se nevhodné stravy a tím zvyšování koncentrace fenylalaninu v krvi pramení z nedostatku vyškolených dietologů speciálně pro péči o pacienty trpící fenylketonurií. Proto považují za vhodné vypracování jednotných doporučení pro tyto specialisty (MacDonald et al., 2020). Optimalizace těchto doporučení by se ovšem musela individualizovat dle genotypu a fenotypu jedince (Procházková, Konečná, Slabá, 2020).

Závěry některých studií, týkajících se genotypu a fenotypu jedinců s fenylketonurií dokazují, že u většiny těchto pacientů je shodná mutace genu. Na této mutaci by dále mohly stavět studie, které by dokázaly funkčnost podávání alternativního enzymu k fenylalaninhydroxyláze (Blau, 2016). Limitací studií dokazujících účinnost těchto alternativních enzymů je dlouhodobý proces, který i přes rychlý vývoj diagnostiky a podrobného sledování pacientů, zaostává (Al Hafid, Christodoulou, 2015).

Závěry studií týkajících se kvality života osob žijících s fenylketonurií a jejich rodin, se shodují na nutnosti provést další studie, které by objasnily, proč nejen pacienti, ale také jejich rodiče nejsou schopni jejich onemocnění přijmout (Witalis et al. 2016, Morawska et al. 2019). Limitující jsou pro tyto studie také nízké počty respondentů účastnících se studií, i vzhledem k vzácnosti onemocnění (Morawska et al., 2019).

Závěr

Prvním dílčím cílem bylo sumarizovat poznatky o fenylketonurii a jejím vývoji, současném výskytu a komplikacích. Právě fenylketonurie je jednou z nejčastějších dědičných metabolických poruch. Fenylketonurie je dědičné metabolické onemocnění, které je charakteristické svým dopadem na centrální nervovou soustavu a tím zapříčiňuje mentální retardaci u dětí. Fenylketonurie nezpůsobuje pouze mentální retardaci, ale má vliv také na kostní hmotu, kdy během stárnutí pacienta s fenylketonurií nastávají velmi brzy a velmi rychle osteoporotické změny. U novorozenců je nejčastěji prvním příznakem moč zapáchající po myšíně, jiné příznaky tohoto onemocnění mohou být velmi dlouho latentní. První dílčí cíl práce byl splněn.

Druhým dílčím cílem bylo sumarizovat aktuální poznatky o novorozeneckém screeningu. Včasná diagnostika je pro toto onemocnění naprosto klíčová. Pozdní diagnostika je spojena s nevratným neurologickým postižením dětí. Diagnostika se provádí ze suché kapky krve v rámci novorozeneckého screeningu, který se na toto dědičné onemocnění provádí od roku 1965. Novorozenecký screening se v České republice provádí v souladu s Věstníkem Ministerstva zdravotnictví České republiky částky 6 vydané v roce 2016. Novorozenecký screening se provádí v České republice po souhlasu zákonného zástupce, mezi 48. až 72. hodinou života novorozence. V případě pozitivního výsledku se provádí tzv. rescreening a další doplňující vyšetření, která diagnózu potvrdí nebo vyvrátí. Druhý dílčí cíl byl splněn.

Třetím dílčím cílem bylo sumarizovat aktuální poznatky o možnostech terapie fenylketonurie. V rámci terapie se uplatňuje nejvíce nízkobílkovinná dieta, která je založena na nízkém obsahu fenylalaninu ve stravě. Nízkobílkovinná dieta je doplňována potravinami pro zvláštní lékařské účely. Nevýhodou nízkobílkovinné diety je ovšem to, že neřeší příčinu onemocnění, ale pouze předchází možným komplikacím, které jsou s tímto onemocněním spojené. Léčbou, která se zabývá příčinou onemocnění, je léčba sapropterinem, který umožňuje návrat dětí k téměř běžnému životu bez omezení a rizik, která sebou nízkobílkovinná dieta přináší. Tento dílčí cíl byl splněn.

Čtvrtým dílčím cílem bylo sumarizovat poznatky týkající se kvality života dětí a jejich rodin. Léčba sapropterinem je tedy výhodnější pro děti i rodiče z hlediska kvality života, která s dodržováním diety velmi klesá. Kvalitu života ovlivňuje nízkobílkovinná dieta ve velké míře, obzvláště v případě událostí, které jsou spojeny s jídlem. Zlepšení kvality života díky technologiím také nebylo prokázáno jako účinné vzhledem k tomu, že aplikace nesplňují specifické požadavky nemocných. Čtvrtý dílčí cíl byl splněn.

Dohledané informace a sumarizace poznatků využijí především sestry pracující s pediatrickými pacienty, případně edukační sestry pro účel pečlivé edukace nejen rodičů,

ale také starších dětí, které si již uvědomují své onemocnění. Práce by mohla být využita také jako studijní materiál pro studenty zájímající se o pediatrické odvětví ošetřovatelství, popřípadě může sloužit jako podklad pro článek do odborného časopisu nebo také do populárně naučného časopisu pro zvýšení povědomí široké veřejnosti o fenylketonurii.

Referenční seznam

- AL HAFID, Naz a John CHRISTODOULOU, 2015. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*. **4**(4), 310. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07. ISSN 2224-4336. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728993/>.
- BERNSTEIN, Laurie, Casey BURNS, Melissa SAILER-HAMMONS, Angela KURTZ a Frances ROHR, 2017. Multiclinic Observation on the Simplified Diet in PKU. *Journal of Nutrition and Metabolism*. **2017**, 3-4. DOI: 10.1155/2017/4083293. ISSN: 2090-0732. Dostupné také z: <https://www.hindawi.com/journals/jnme/2017/4083293/>.
- BLAU, Nenad, 2016. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation: Variation, Informatics, and Disease*. **37**(6), 508. DOI: 10.1002/humu.22980. ISSN: 1098-1004. Dostupné také z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22980>.
- BLAU, Nenad, Julia B. HENNERMANN, Ulrich LANGENBECK a Uta LICHTER-KONECKI, 2011. Diagnosis, classification and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*. **104**, 2. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.017. ISSN: 1096-7192. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719211002836>.
- BLEHOVÁ, Bohunka, 1963. *Fenylketonurie*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství. S. 133. ISBN 08-002-63.
- CALLETI, Maria T., Illaria BETTOCCHI, Federico BARONIO, Lucia BRODOSI, Sara CATALDI, Maria L. PETRONI, Alessandra CASSIO a Giulio MARCHESINI, 2020. Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background. *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Disease*. **30**(6), 982. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.02.003. ISSN: 0939-4753. Dostupné také z: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(20\)30051-X/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(20)30051-X/fulltext).
- CORBETT, John P., Himika RAHMAN, Anthony PETERS, Margaret EASTHAM a Rupa VALDEZ, 2019. Self-Management Tasks of Adult Patients with Phenylketonuria: Needs Assessment Food Tracking Application. *Proceedens of the Human Factors and Ergonomics*

Society. **63**(1), 791. DOI: 10.1177/1071181319631448. Dostupné také z:
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1071181319631448>.

FENDRYCHOVÁ, Jaroslava, Marie FERDUSOVÁ, Blanka JANÍČKOVÁ a Ludmila TISOVSKÁ, 2013. Odběr kapilární krve na novorozenecký screening. *Pediatric pro praxi*. **14**(1), 60-61. ISSN 1803-5264. Dostupné také z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2013/01/17.pdf>.

FLORIÁNKOVÁ, M., Š. BLÁHOVÁ, M. PENCOVÁ, T. HONZÍK a P. JEŠINA, 2018. Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu. *Česko-slovenská pediatrie*. **73**(6), 397-398. ISSN 1805-4501. Dostupné také z:
<https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=386b4fd7-f3dd-4b92-bc6a-a4cdf1851056%40redis>.

FORD, Suzanne, Mike O'DRISCOLL a Anita MACDONALD, 2018. Reproductive experience of women living with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Report*. **17**, 65. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.09.008. ISSN 2214-4269. Dostupné také z:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426918300892>.

FRANKOVÁ, V. a V. KOŽICH, 2012. Etika novorozeneckého screeningu dědičných metabolických poruch. *Fons: Informační bulletin*. 2012(1), 20-21. ISSN 1211-7137. Dostupné také z: https://www.bulletinfons.cz/wp-content/uploads/bulletins/12012/obsah/112_07.pdf.

FRANKOVÁ, V., F. VOTAVA a V. KOŽICH, 2014. Etické aspekty rozšiřování novorozeneckého screeningu dědičných metabolických poruch. *Česko-slovenská pediatrie*. **69**(2), 89. ISSN 1805-4501. Dostupné také z: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=ccc50ed2-ff49-433a-b3fd-f1f281b47de1%40redis>.

HILLERT, Alicia, Yari ANIKSTER, Amaya BELAGER-QUINTANA, Alberto BURLINA, Barbara K. BURTON, Carla CARDUCCI, Ana E. CHIESA, John CHRISTODOULOU, Maja DORDEVIC, Lourdes R. DESVIAT, Aviva ELIYAHU, Roeland A. F. EVERS, Lena FAJKUSOVA, Francois FEILLET, Pedro E. BONFIM-FREITAS, Maria GIZEWSKA, Polina GUNDOROWA, Daniela KARALL, Katya KNELLER, Sergey I. KUTSEV, Vincenzo LEUZZI, Harvey L. LEVY, Uta LICHTER-KONECKI, Ania C. MUNTAU, Fares NAMOUR, Mariusz OLTARZEWSKI, Andrea PARAS, Belen PEREZ, Emil POLAK, Alexander V. POLYAKOV, Francesco PORTA, Marianne ROHRNBACH, Sabine SCHOLL-BÜRGI, Norma SPÉCOLA, Maja STOJILJKOVIC, Nan SHEN, Luiz C. SANANA-DA SILVA, Anastasia SKOUMA, Francjan VAN SPRONSEN, Vera

STOPPIONI, Beat THÖNY, Friedrich K. TREFZ, Jerry VOCKLEY, Youngguo YU, Johannes ZSCHOCKE, Georg F. HOFFMANN, Sven F. GARBADE a Nenad BLAU, 2020. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*. **107** (2), 234-237. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006. ISSN 0002-9297. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668217/>.

HEJCMANOVÁ, Ludmila, 2001. Trocha historie i současnosti: Fenylketonurie – historie a osobnosti. *Metabolik*. **1**(2), 2. ISSN 1214-3057. Dostupné také z: https://www.nspku.cz/assets/downloads/metabolik/2001/metabolik_2_2001.pdf.

HONZÍK, Tomáš, 2011. Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí. *Pediatric pro praxi*. **12**(5), 314-318. ISSN 1803-5264. Dostupné také z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/05/06.pdf>.

KOŽICH, Viktor a Jiří ZEMAN, 2010. Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. *Postgraduální medicína*. **12**(7), 793-794,796. ISSN 1212-4184. Dostupné také z: https://udmp.lf1.cuni.cz/file/6029/Kozich_Zeman_fin%C3%A1ln%C3%AD.pdf.

MACDONALD, A., A. M. J. VAN WEGBERG, K. AHRING, S. BEBLO, A. BELÁNGER-QUINTANA, A. BURLINA, J. CAMPISTOL, T. COSKUN, F. FEILLET, M. GIZEWSKA, S. C. HUIJBREGTS, V. LEUZZI, F. MAILLOT, A. C. MUNTAU, J. C. ROCHA, C. ROMANI, F. TREFZ a F. J. VAN SPRONSEN, 2020. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 15, 4-8. DOI: 10.1186/s13023-020-01391-y. ISSN: 1750-1172. Dostupné také z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01391-y>.

MACHOVÁ, Alena a Iva BRABCOVÁ, 2010. Úloha dětské sestry při laboratorním screeningu novorozenců. *Pediatric pro praxi*. **11**(6), 398-399. ISSN: 1803-5264. Dostupné také z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2010/06/14.pdf>.

MICHALÍK, J., M. VALENTA, T. HONZÍK, J. ZEMAN, M. MAGNER, M. HŮLKOVÁ a P. JEŠINA, 2012. Kvalita života osob pečujících o dítě s dědičným metabolickým onemocněním. *Česko-slovenská pediatrie*. **67**(6), 378-379. ISSN 0069-2328. Dostupné také z: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=504abbb6-d4d8-4116-93f2-1360c597a175%40redis>.

MORAWSKA, Alina, Amy E. MITCHELL, Evren ETEL, Grace KIRBY, James MCGILL, David COMAN a Anita INWOOD, 2019. Psychosocial functioning in children with phenylketonuria: Relationships between quality of life and parenting indicators. *Child: Care, Health and Development*. **46**, 61-63. DOI: 10.1111/cch.12727. ISSN: 1365-2214. Dostupné také z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cch.12727>.

PAZDÍRKOVÁ, R., J. KOMÁRKOVÁ, M. HEDELOVÁ a J. DAVID, 2018. Inovativní léčba fenylketonurie sapropterinem. *Česko-slovenská pediatrie*. **73**(2), 84-87. ISSN 1805-4501. Dostupné také z: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=010d3df2-d364-4178-9622-ed6cd4f7eb64%40redis>.

PEŠKOVÁ, K., P. CHRASTINA, J. BÁRTL, T. ADAM, F. VOTAVA, T. HONZÍK a V. KOŽICH, 2018. Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice. *Česko-slovenská pediatrie*. **73**(6), 391-392. ISSN 0069-2328. Dostupné také z: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=b2056e4d-d098-4046-a7df-31e70a17287d%40redis>.

POLÁK, E., O. ÜRGE a L. KADÁŠI, 2015. Molekulárna genetika, fenotypová variabilita a súčasné trendy v personalizovanej medicíne fenylketonurie. *Česko-slovenská pediatrie*. **70**(6), 334-337. ISSN 1803-6597. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2015-6/molekularna-genetika-fenotypova-variabilita-a-sucasne-trendy-v-personalizovanej-medicine-fenylketonurie-56927>.

PRICK, Babette W., Wim CJ HOP a Johannes J. DUVEKOT, 2012. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **95**(2), 375. DOI:10.3945/ajcn.110.009456. ISSN 0002-9165. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/2/374/4576763>.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar, 2004. Představujeme metabolická centra v ČR a SR. *Metabolik*. **4**(2), 3. ISSN 1214-3057. Dostupné také z: https://www.nspku.cz/assets/downloads/metabolik/2004/metabolik_2_2004.pdf.

PROCHÁZKOVÁ, Dagmar, Petra KONEČNÁ a Kateřina SLABÁ, 2020. Pacient s fenylketonurií: současné léčebné možnosti a výhled do budoucnosti. *Pediatrie pro praxi*. **21**(5), 342,344-345. DOI: 10.36290/ped.2020.069. ISSN 1803-5264. Dostupné také z: <https://www.solen.cz/artkey/ped->

202005-

0007_pacient_s_fenylketonurii_soucasne_lecebne_moznosti_a_vyhled_do_budoucnosti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dpo%2525B9kozen%2525ED%252520m%2525EDchy%26sfrom%3D990%26spage%3D30.

RODRIGUES, Catarina, Alex PINTO, Ana FARIA, Diana TEIXTEIRA, Annemiek M. J. VAN WEGBERG, Kirsten AHRING, Francois FEILLET, Conceicao CALHAU, Anita MACDONALD, André MOREIRA-ROSÁRIO a Júlio CÉSAR ROCHA, 2021. Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Owerweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)?: A Systematic Rewiew and Meta-Analysis. *Nutrients*. **13**(10), 17. DOI:10.3390/ nu13103443. ISSN 2072-6643. Dostupné také z: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3443>.

SCRIVER, Charles R, 2007. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Human Mutation*. **28**(9), 833-835. DOI:10.1002/humu.20526. ISSN 1098-1004. Dostupné také z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/humu.20526>.

SOBOTKA, P., 2013. Fenylketonurie. *Plzeňský lékařský sborník*. 79, 63-65. ISSN 0551-1038. Dostupné také z: https://karolinum.cz/data/clanek/1267/PLS_79_final.63-71.pdf.

VOTAVA, F., V. KOŽICH, P. CHRASTINA, K. PEŠKOVÁ, T. ADAM, D. FRIEDECKÝ, E. HLÍDKOVÁ, H. VINOHRADSKÁ, P. DEJMEK, V. KRULIŠOVÁ, A. HOLUBOVÁ, M. BALAŠČÁKOVÁ, T. PISKÁČKOVÁ, M. MACEK, R. GAILLYOVÁ, I. VALÁŠKOVÁ a V. SKALICKÁ, 2014. Výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu v České republice. *Česko-slovenská pediatrie*. **69**(2), 80-81. ISSN 1803-6597. Dostupné také z: <https://eds.s.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=8994c7ed-1c72-4bd8-805d-13926b794c62%40redis>.

ČESKO. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, ročník 2016, částka 6, vydáno 31. května 2016. Strana 3-4, příloha 2 a 3. Dostupné také z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/12065/36107/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%206-2016.pdf>.

ČESKO. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, ročník 2021, částka 14, vydáno 20. prosince 2021. Strana 37. Dostupné také z: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/12/Vestnik-MZ_14-2021.pdf.

ČESKO. Vyhláška č. 54/2004 Sb. ze dne 13. února 2004 o potravinách určených pro zvláštní výživu a způsobu jejich použití. In: *Sbírka zákonů České republiky*. 2004, částka 17, strana 816-817. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-54>.

ČESKO. Vyhláška č. 98/2012 ze dne 30. března 2012 o zdravotnické dokumentaci. In: *Sbírka zákonů České republiky*. 2012, částka 39, strana 1666–1667. Dostupné také z: https://zdravotni.praha.eu/public/73/f7/c/1333565_225899__2012_99_vyhlaska_personalni_vybaveni.pdf.

WITALIS, Ewa, Bożena MIKOLUC, Radosław MOTKOWSKI, Justyna SZYSZKO, Agnieszka CHROBOT, Bożena DIDY CZ, Agata LANGE, Renata MOZRZYMAS, Andrzej MILANOWSKI, Maria NOWACZKA, Mariola PIOTROWSKA-DEPTA, Hanna ROMANOWSKA, Ewa STAROSTECKA, Jolanta WIERZBA, Magdalena SKORNIEWSKA, Barbara Iwona WOJCICKA-BARTOLOMIEJCZYK a Maria GIZEWSKA, 2016. Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study. *Quality of Life Research*. **25**, 2971-2973. DOI:10.1007/s11136-016-1326-2. ISSN 1573-2649. Dostupné také z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-016-13262#citeas>.

WOOLF, Louis I. a John ADDAMS, 2020. The Early History of PKU. *International Journal of Neonatal Screening*. **6**(3), 2-3. DOI: 10.3390/ijns6030059. ISSN 2409-515X. Dostupné také z: <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/3/59>.

ZEMANOVA, Marketa, Petr CHRASTINA, Vaclav SEBRON, Dagmar PROCHAZKOVA, Helena JAHNOVA, Petra SANAKOVA, Lucie PROCHAZKOVA, Barbara TESAROVA a Jiri ZEMAN, 2021. Extremely low birth weight neonates with phenylketonuria require special dietary management. *Acta Paediatrica*. **110**(3), 2994-2999. DOI:10.1111/apa.16035. ISSN 1651-2227. Dostupné také z: https://www.researchgate.net/publication/353388627_Extremely_low_birth_weight_neonates_with_phenylketonuria_require_special_dietary_management.

ZWIESELE, Sheila, Allison BANNICK a Angela TREPANIER, 2015. Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. *American Journal of Medical Genetics*. **167**(8), 1789-1792. DOI: 10.1002/ajmg.a.37088. ISSN: 1552-4825. Dostupné také z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37088>.

ŽOFKOVÁ, I. a M. BAYER, 2011. Porucha vývoje kostní hmoty – potenciální komplikace fenyلكetonurie. *Praktické lékárenství*. **91**(8), 482-484. ISSN 1803-5329. Dostupné také z: <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=8e62491a-a181-4635-bc66-87e96a0e8f19%40redis>.

Seznam zkratek

| | |
|-----------------|--|
| BH ₄ | Tetrahydrobiopterin |
| BIOPKU | Databáze pacientů a genotypů způsobujících hyperfenylalaninémii nebo fenylketonurii, včetně BH ₄ responzivního fenotypu |
| CNS | Centrální nervová soustava |
| č. | Číslo |
| čl. | Článek |
| DNA | Deoxyribonukleová kyselina |
| EEG | Elektroencefalografie |
| ERT | Enzymová substituční terapie |
| IQ | Intelligenční kvocient |
| kol. | Kolektiv |
| mg | Miligram |
| MZ ČR | Ministerstvo zdravotnictví České republiky |
| NS | Novorozenecký screening |
| PKU | Fenylketonurie |
| PAH | Fenylalaninhydroxyláza |
| USA | Spojené státy americké |
| tzv. | Takzvaný |
| Sb. | Sbírka |