proLékaře.cz | 17.5.2024

INDEXED IN EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE/Index Medicus, EBSCO publishing
CHEMICAL ABSTRACT, CHEMICAL TITLES, ANALYTICAL ABSTRACTS, INIS
Atomindex, INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS
Excerptováno Bibliographia medica Čechoslovaca, Scopus
EBSCO – Medline Complete

ISSN 1210-7816

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
CZECH AND SLOVAK PHARMACY

Časopis České farmaceutické společnosti a Slovenské farmaceutické společnosti
Journal of The Czech Pharmaceutical Society and The Slovak Pharmaceutical Society

Česká farmaceutická společnost (Czech Pharmaceutical Society)

Předseda *(President):* prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
FaF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Místopředsedové *(Vice-Presidents):* PharmDr. Pavel Grodza
PharmDr. Helena Rotterová
Vědecký sekretář *(Secretary General):* PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Slovenská farmaceutická společnost (Slovak Pharmaceutical Society)

Prezident *(President):* prof. RNDr., Dr.h.c. Jozef Čižmárik, PhD.
FaF UK, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
Viceprezidenti *(Vice-Presidents):* prof. RNDr. Daniel Grančai, CSc.
RNDr. Roman Smieško
Vědecký sekretář *(Secretary General):* doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.

Vedoucí redaktor *(Editor-in-Chief):* doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Redakční rada *(Board of Editors):* prof. RNDr. Dr.h.c. Jozef Čižmárik, PhD. (Bratislava)
prof. Dr. Pharm. Sci. Dariusz Matosiuk (Poland)
prof. RNDr. Daniel Grančai, CSc. (Bratislava)
doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (Brno, Hradec Králové)
doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D. (Brno)
prof. Jindrich Henry Kopecek, Ph.D., D. Sc. (U.S.A.)
prof. Mirek Macka, RNDr., PhD., FRACI, MRSC, CChem (Australia)
PharmDr. Josef Malý, Ph.D. (Hradec Králové)
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc. (Hradec Králové)
doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc. (Hradec Králové)
doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D. (Hradec Králové)
doc. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D. (Brno)
doc. PharmDr. et Mgr. David Vetchý, Ph.D. (Brno)

ročník 68
2019
3

proLékaře.cz | 17.5.2024

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
68, 2019, č. 3

OBSAH

Přehledy a odborná sdělení
Šubert J, Kolář J. Teorie a praxe lékopisné kontroly jakosti léčiv a pomocných látek
IX. Problematika tolerančních mezí na obsah léčivých a pomocných látek v Evropském lékopisu (Ph. Eur.) 91
Rybnikář M, Šmejkal K, Žemlička M. Schisandra čínská a její využití ve fytoterapii 95

Původní práce
Snehyrova D, Almakaieva L, Kran O. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™ 119

Souhrny přednášek
XLI. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP (Kouty u Ledče nad Sázavou 22. až 24. 5. 2019) 125

Zprávy 133
Pokyny pro autory 135

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
68, 2019, No. 3

CONTENTS

Review Articles
Šubert J, Kolář J. Theory and practice of pharmacopoeial control of quality of drugs and excipients
IX. The problem of tolerance limits for the content of active substances and excipients in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 91
Rybnikář M, Šmejkal K, Žemlička M. Schisandra chinensis and its phytotherapeutical applications 95

Original Article
Snehyrova D, Almakaieva L, Kran O. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™ 119

Abstracts
XLIth Work Days of the Radiopharmaceutical Section of the Czech Society of Nuclear Medicine of the Jan Evangelista Purkynje Czech Medical Society (Kouty u Ledče nad Sázavou 22.–24. 5. 2019) 125

News 133
Instructions to the Authors 136

Vydáno za podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky.

http://www.cls.cz

Online verze časopisu na www.prolekare.cz/csfa
Registrací a vložením svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.
Kontakt pro dotazy info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819.© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor: doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.
Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz
Tiskne: Tiskárna Prager – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Zbraslav
Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, **do zahraničí (kromě SR):**
Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrosso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Stará Vajnorská 9, 830 00 Bratislava,
tel.: 02/498 935 66, 02/498 935 63, 0800 188 826, fax: 02/322 222 56, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk, www.ipredplatne.sk
Vychází: 6krát ročně. **Předplatné:** na rok pro ČR je 930,00 Kč, SR 39,60 €, jednotlivé číslo 155,00 Kč, SR 6,60 €.
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: LD, s.r.o., Tiskárna Prager, tel.: 602 377 675.
Registrační značka MK ČR E 3614.

Rukopisy zasílejte na adresu: doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D., Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Palackého tř. 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kubovak@vfu.cz
Rukopis byl předán do výroby 30. 6. 2019.
Zaslané příspěvky se nevracejí. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.
Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.
Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.
Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

proLékaře.cz | 17.5.2024

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Teorie a praxe lékopisné kontroly jakosti léčiv a pomocných látek

IX. Problematika tolerančních mezí na obsah léčivých a pomocných látek v Evropském lékopisu (Ph. Eur.)*

Theory and practice of pharmacopoeial control of quality of drugs and excipients

IX. The problem of tolerance limits for the content of active substances and excipients in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)

Jan Šubert • Jozef Kolář

Došlo 5. května 2019 / Přijato 27. května 2019

Souhrn

Toleranční meze na obsah by měly respektovat akceptovatelné kolísání obsahu léčivé či pomocné látky z její produkce a variabilitu výsledků analytického postupu předepsaného ke stanovení obsahu příslušným lékopisným článkem. Ta u léčivých a pomocných látek obvykle převládá. Měly by být odvozovány statisticky na základě přesnosti předepsané analytické metody zjištěné mezilaboratorním testem. Výpočty z publikovaných charakteristik přesnosti ukazují, že některé toleranční intervaly na obsah léčivých látek v Ph. Eur. jsou pravděpodobně příliš úzké. To může vést až k chybnému rozhodování o jejich kvalitě.
Klíčová slova: Ph. Eur. • stanovení obsahu léčivých látek • mezilaboratorní studie • statistické toleranční meze

Summary

Content tolerance limits should respect the acceptable variation in the content of the active substance or excipient from its production and the variability of the results of the analytical procedure prescribed to determine the content by the appropriate pharmacopoeia. This usually prevails in the active substances and excipients. They should be derived statistically based on the precision of the prescribed analytical method determined by the interlaboratory test. Calculations from published precision characteristics show that some tolerance intervals for the active substance content are probably too narrow in Ph. Eur. This can lead to erroneous decisions about their quality.
Key words: Ph. Eur. • determination of active substance content • interlaboratory study • statistical tolerance limits

Tolerance na obsah a jejich nastavení jsou důležitou částí lékopisné kontroly jakosti léčiv. Měly by respektovat akceptovatelné kolísání obsahu léčivé či pomocné látky z její produkce a mimoto variabilitu výsledků analytického postupu předepsaného ke stanovení obsahu příslušným lékopisným článkem. Při stanovení obsahu samotných léčivých a pomocných látek od kvalitních dodavatelů variabilita z analytiky zpravidla převládá. Přes publikovaná upozornění na význam přesnosti výsledků metod používaných ke stanovení obsahu v lékopisné kontrole jakosti léčiv (např. [1–3]), byly toleranční intervaly v minulosti a dosud jsou vzhledem k nedostatečné znalosti statistických charakteristik přesnosti jednotlivých analytických metod a postupů v lékopisech stanovovány spíše než s využitím statistických metod odborným odhadem a v některých případech příliš úzké. Možné důsledky takového přístupu lze ukázat na stano-

* Část VIII: Čes. slov. Farm 2019; 68, 34–36.

prof. RNDr. Jan Šubert, CSc.
Dušínova 1512/42, 664 34 Kuřim

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (✉)
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Ústav aplikované farmacie
Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

proLékaře.cz | 17.5.2024

vení obsahu krystalického dusičnanu stříbrného podle třetího vydání Československého lékopisu (ČsL 3)[4]. Analýza rozptylu[5–7] výsledků mezilaboratorního testu za účasti 15 laboratoří zabývajících se lékopisnou kontrolou jakosti léčiv v České republice a ve Slovenské republice ukázala, že postup ČsL 3 (titrace odměrným roztokem thiokyanatanu amonného za vizuální indikace) dává výsledky s nízkou vnitrolaboratorní variabilitou (relativní směrodatná odchylka byla < 0,1 %), problémem však byla mezilaboratorní variabilita. Relativní směrodatná odchylka výsledků zahrnující i tuto složku byla 0,58 % a jejím důsledkem byl fakt, že pouze u šesti laboratoří z 15 (40 %) byl aritmetický průměr výsledků dvou paralelních stanovení v rozmezí, které odpovídá šířce tolerančního intervalu ČsL 3 (tolerance 99,7–100,5 %[4]), přičemž statistickým testováním nebyly mezi 30 jednotlivými výsledky ani 15 aritmetickými průměry výsledků jednotlivých laboratoří nalezeny odlehlé hodnoty[8]. Proto byla v dalším vydání Československého lékopisu[9] tolerance na obsah krystalického dusičnanu stříbrného rozšířena na 99,2–100,5 % a současně byla vizuální indikace nahrazena potenciometrickou. Je-li však jako přiměřená tolerance uvažován v prvním přiblížení nejméně čtyřnásobek hodnoty směrodatné odchylky výsledků předepsaného analytického postupu[2], nebyly tyto změny dostatečné a jako pravděpodobně příliš úzkou lze z tohoto pohledu hodnotit i toleranci v článku Silver nitrate Ph. Eur.[10], kde je uveden požadavek na obsah 99,0–100,5 %, přičemž předepsaný analytický postup se v zásadě shoduje s postupem podle ČsL 3 (titrace za vizuální indikace síranem amonno-železitým).

Statistické přístupy byly použity i v návrzích k řešení problematiky tolerančních mezí v Ph. Eur. Je to patrné např. z údajů v publikaci[11], ve které jsou výsledky stanovení obsahu racemického efedrin-hydrochloridu acidimetrickou titrací v nevodném prostředí za potenciometrické indikace ve 40 laboratořích. Po vyloučení laboratoří s odlehlými či neúplnými výsledky byla vyčíslena ze zbylých výsledků hodnota směrodatné odchylky 0,54 a z ní jejím vynásobením ± 1,69 (hodnota odvozená autory[11] ze vzorce předpokládajícího provedení tří paralelních stanovení) tolerance vyplývající z variability výsledků použité analytické metody 99,1–100,9 %. Není však zřejmé, nakolik byl tento přístup uplatněn v článcích na obsah léčivých a pomocných látek Ph. Eur. Není příliš pravděpodobné, že by se zkušený analytik při kontrole obsahu léčivých a pomocných látek spokojil s provedením jen jednoho stanovení, nelze to však zcela vyloučit; autorům příspěvku se nepodařilo v textu Ph. Eur. najít požadavek na provedení alespoň dvou paralelních stanovení obsahu. Pokud jde o analytické metody předepsané v článcích, lze v předmluvě k Ph. Eur. nalézt zmínku o mezilaboratorním testování, ale jinde v textu je uvedeno, že předepsané limity jsou založeny na údajích získaných v běžné analytické praxi a berou v úvahu běžné analytické chyby, přijatelné odchylky při výrobě, přípravě a znehodnocení v rozsahu považovaném ještě za přijatelný.

Výsledky dalších devíti mezilaboratorních testů postupů předepsaných ke stanovení obsahu léčivých látek Ph. Eur. jsou uvedeny v[12]. Z nich autoři odvozují, že tolerance vyplývající z analytické variability stanovení obsahu acidobazickou titrací může být ± 1 %, spektrofotometrií v ultrafialové oblasti a kapalinovou chromatografií ± 2 %. Tyto závěry se jeví v kontextu výsledků analýz[13, 14] jako příliš optimistické, např. u odměrných stanovení na úrovni 100% obsahu účinné látky uvádí studie[13] jako možnou predikci směrodatné odchylky zahrnující mezilaboratorní variabilitu, která je jednou ze součástí konstrukce tolerančních mezí, hodnotu 0,96. Ani některé výsledky uvedené v[12] výše uvedené představě autorů neodpovídají, např. při spektrofotometrickém stanovení obsahu cinarizinu byla směrodatná odchylka charakterizující reprodukovatelnost výsledků včetně mezilaboratorní variability po vyloučení laboratoří s odlehlými výsledky rovna 1,91. Počítáme-li za předpokladu normálního rozdělení výsledků analýz oboustranné statistické toleranční meze[5, 15–17] s respektováním skutečnosti, že máme pro výpočet k dispozici jen konečný a zpravidla ne příliš velký počet výsledků, je třeba brát v úvahu konfidenční pravděpodobnost γ a počítat ze směrodatné odchylky (s) toleranční meze jako interval, ve kterém bude s dostatečně velkou pravděpodobností γ ležet nejméně P % všech budoucích normálně rozdělených výsledků stanovení. S respektováním hodnoty tolerančního faktoru pro normální rozdělení se známou střední hodnotou $k(p,\gamma,f)$[5, 12, 15, 16] tabelovaného pro různé hodnoty p, γ a počet stupňů volnosti, z nichž byla určena směrodatná odchylka podle vzorce $\pm k(p,\gamma,f)s$ pro obvyklé hodnoty $p = 0{,}95$ a $\gamma = 0{,}95$ při směrodatné odchylce $s = 1{,}91$ a odpovídajícím počtu stupňů volnosti, docházíme k hodnotě až dvojnásobné a ani výsledek výpočtu za předpokladu provedení tří paralelních stanovení (což není Ph. Eur. předepsáno) disproporci v plném rozsahu neřeší. Nejde o situaci typickou, nýbrž o jeden z příkladů ukazujících, že výsledky mezilaboratorních studií mohou ve vztahu k lékopisným tolerancím přinést nečekaná překvapení; viz také[3, 8], nebo[18]. Pokud by postup stanovení obsahu cinarizinu spektrofotometrií v ultrafialové oblasti nebyl předmětem mezilaboratorní studie a byl zařazen do článku Ph. Eur. s rámcovou tolerancí na analytickou variabilitu ± 2 %, mohlo by docházet k chybnému posuzování dodávek. Proto by mezilaboratorní studie měly být považovány za standardní metodu práce při přípravě nových a revizi dosavadních článků Ph. Eur. a měla by být pro ně stanovena pravidla, která by zajistila, že se jich zúčastní laboratoře zabývající se lékopisnou kontrolou jakosti léčiv z co největšího počtu zemí, které Ph. Eur. používají. Výsledky těchto studií by měly být soustavně využívány při statistickém odvozování tolerancí na obsah léčivých a pomocných látek. Že tomu tak v Ph. Eur. dosud ve všech případech není, dokládají toleranční meze na obsah v některých jeho článcích (tab. 1). Jsou-li např. toleranční meze jen 99,5–100,5 %, byl by toleranční faktor při $p = 0{,}95$, $\gamma = 0{,}95$ a 100 stupních volnosti $k = 2{,}22$[16]. Vydělením šířky tolerančního pole jeho dvojnásobkem vychází za předpokladu nulové variability obsahu léčivé či pomocné látky z výroby (která ale nu-

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 1. Příklady léčiv, pro která je v článcích Ph. Eur.[10] potenciálně příliš úzká tolerance na obsah

Název léčiva	Požadavek Ph. Eur. (%)
benzyl-benzoát	99,0–100,5
fenol	99,0–100,5
chlorid rtuťnatý	99,5–100,5
ketoprofen	99,0–100,5
kyselina acetylsalicylová	99,5–101,0
kyselina benzoová	99,0–100,5
kyselina nikotinová	99,5–100,5
uhličitan sodný bezvodý	99,5–100,5

lová není) nejvyšší přípustná hodnota pro směrodatnou odchylku charakterizující reprodukovatelnost výsledků včetně jejich mezilaboratorní variability 0,23. To je hodnota obtížně dosažitelná a vyvolává obavu, že tolerance Ph. Eur. mohou být v těchto případech příliš úzké. Mimoto je třeba počítat i s variabilitou z výroby, která ale nebývá u léčivých a pomocných látek příliš velká. Analogická úvaha pro 200 stupňů volnosti vede k hodnotě k = 2,14[16] a ke stejné hodnotě s = 0,23, jako při f = 100. Problémy tohoto typu lze očekávat i při tolerancích na obsah 99,0–100,5 %, které lze nalézt v Ph. Eur.[10] ve větším počtu článků. Naznačuje to příklad kyseliny benzoové. Pomineme-li toleranci z výroby, pro úvahu 100 stupňů volnosti by neměla směrodatná odchylka charakterizující i mezilaboratorní reprodukovatelnost překročit hodnotu 0,34, z výsledků mezilaboratorní studie přesnosti analytického postupu (alkalimetrie za vizuální indikace konečného bodu titrace), který se liší od postupu předepsaného Ph. Eur. prakticky jen použitým barevným indikátorem, za účasti 17 laboratoří zabývajících se kontrolou jakosti léčiv v České republice a ve Slovenské republice byla ale směrodatná odchylka 0,51[19]. Že může nastat problém i při šířce tolerančního intervalu 2 %, která je v Ph. Eur. běžná, ukazují výsledky mezilaboratorní studie stanovení obsahu racemického efedrin-hydrochloridu alkalimetrickou titrací za potenciometrické indikace konečného bodu titrace za účasti 39 laboratoří, které vedly po vyloučení laboratoří s odlehlými výsledky k hodnotě směrodatné odchylky zahrnující mezilaboratorní reprodukovatelnost rovné 0,64[12]. Tedy zřetelně větší, než 0,45 získaná analogickým výpočtem za předpokladu 100 stupňů volnosti a větší než směrodatná odchylka výsledků mezilaboratorní studie původního postupu Ph. Eur. (0,54)[11]. Zmíněné problémy se zvětšují, uvažujeme-li větší pravděpodobnostní pokrytí vzhledem k tomu, že např. při p = 0,99, γ = 0,99 a 100 stupních volnosti je hodnota tolerančního faktoru rovna 3,08[16]. Jinou možností by mohla být konstrukce neparametrických tolerančních mezí[5, 15], které by byly robustnější.

Naznačené problémy lze snížit opakováním analýz, přičemž je užitečné porovnávat s tolerančními mezemi místo jednotlivých výsledků až aritmetický průměr z nich vzhledem k tomu, že je lepším odhadem neznámé skutečnosti. Informační obsažnost stoupá s počtem provedených stanovení nejvýrazněji do 5[6]. Požadavek na opakování stanovení obsahu při kontrole jakosti léčivých a pomocných látek se autorům příspěvku nepodařilo v Ph. Eur. dohledat, některé návrhy a studie ([11, 12] počínaje) s opakováním analýz ve výpočtech přesto počítají. S provedením tří stanovení obsahu a se statistickým přístupem počítá[20], přičemž s tolerancemi porovnává až průměr z nich, až čtyři stanovení navrhuje[21] (s tolerancemi rovněž porovnává až průměr z nich), pro začátek dvě stanovení uvažuje[22]. Bylo by proto žádoucí a potřebné věnovat v textu Ph. Eur. pozornost i této problematice a s ní souvisejícím otázkám.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Reimers F.** The Basic Principles for Pharmacopoeial Tests. Copenhagen, London: Ejnar Munksgaard, Heinemann Medical Books 1956; 76.
2. **Fürst W.** Zur Bedeutung der Standardabweichung für die Aufstellung von Arzneibuchmonografien. Zbl. Pharm. 1973; 112, 701–710.
3. **Diding N., Johansson S., Ohlson B., Öhrner B.** Anforderungen an Präzision, Genauigkeit und Spezifität von Gehaltsbestimmungen unter Verwendung von Standards. Zbl. Pharm. 1981; 120, 779–788.
4. Československý lékopis, 3. vydání, svazek II. Praha: Avicenum 1970; 463–464.
5. **Sachs L.** Angewandte Statistik. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1974.
6. **Eckschlager K., Horsák I., Kodejš Z.** Vyhodnocování analytických výsledků a metod. Praha: SNTL 1980.
7. **Youden W. J., Steiner E. H.** Statistical Manual of the AOAC. Washington: Association of Official Analytical Chemists 1975.
8. **Šubert J., Grolichová L.** Ke kvantitativnímu hodnocení léčiv v ČsL 3. XVI. Stanovení obsahu krystalického dusičnanu stříbrného – kruhový test. Farm. Obzor 1986; 55, 25–28.
9. Československý lékopis, 4. vydání, svazek II. Praha: Avicenum 1987; 101.
10. European Pharmacopoeia Online 9.5 (http://online6.edqm.eu/ep905/ Accessed 05-02-2019).
11. **Daas A. G. J., Miller J. H. McB.** Content limits in the European Pharmacopoeia (Part 1). Pharmeuropa 1997; 9, 148–156.
12. **Daas A. G. J., Miller J. H. McB**. Content limits in the European Pharmacopoeia (Part 2). Pharmeuropa 1998; 10, 137–146.
13. **Margosis M., Horwitz W., Albert R**. Performance characteristics of methods of analysis used for regulatory purposes. I. Drug dosage forms. F. Gravimetric and titrimetric methods. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1988; 71, 619–635.
14. **Horwitz W., Albert R. H.** Performance characteristics of methods of analysis used for regulatory purposes. I. Drug dosage forms. D. High pressure liquid chromatographic methods. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 1985; 68, 191–198.
15. **Jílek M.** Statistické toleranční meze. Praha: SNTL 1988.
16. **Jílek M.** Počet měření a odhad přesnosti chemických analýz. Chem. Listy 1981; 75, 937–946.

proLékaře.cz | 17.5.2024

17. **Dong X., Tsong Y., Shen M., Zhong J.** Using tolerance intervals for assessment of pharmaceutical quality. J. Biopharm. Stat. 2015; 25, 317–327. doi:10.1080/10543406.2014.972512.
18. **De Beer J. O., De Spiegeleer B. M. J., Hoogmartens J., Samson I., Massart D. L., Moors M.** Relationship between content limits and assay methods: an interlaboratory statistical evaluation. Analyst 1992; 117, 933–940.
19. **Šubert J., Grolichová L.** Ke kvantitativnímu hodnocení léčiv v ČsL 3/ČsL 4. XX. Stanovení obsahu trometamolu a benzoové kyseliny – kruhový test. Českoslov. Farm. 1988; 37, 133–137.
20. **Ebel S.** Assay content limits in the pharmacopoeia. Pharmeuropa 1997; 9, 143–147.
21. **van Rompay J.** How to construct and use the specifications of chemical substances. Pharmeuropa 1997; 9, 135–139.
22. **van de Vaart F. J**. Content limits – setting and use. Pharmeuropa 1997; 9, 140–143.

proLékaře.cz | 17.5.2024

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Schisandra čínská a její využití ve fytoterapii

Schisandra chinensis and its phytotherapeutical applications

Michal Rybnikář • Karel Šmejkal • Milan Žemlička

Došlo 28. května 2019 / Přijato 21. června 2019

Souhrn

Schisandra čínská (*Schisandra chinensis*) je po staletí používanou rostlinou tradiční čínské medicíny. Její biologická aktivita a farmakologické využití jsou spojovány s obsahovými látkami typu dibenzocyklooktadienových lignanů a literatura zmiňuje také přítomnost specifických polysacharidů. Lignany schisandry jsou rodově specifické. Jejich aktivita byla zkoumána ve stovkách studií, které potvrdily adaptogenní účinky, stimulační vliv na centrální nervovou soustavu, hepatoprotektivní účinky a také možný protirakovinný potenciál. Předkládaná práce přináší shrnutí obsahových látek schisandry, popis lidového využití extraktů, přehled klinických studií a doplňující informace o *in vitro* testech vnášejících náhled do mechanismů účinku.
Klíčová slova: *Schisandra chinensis* • plody • semena • lignany • polysacharidy • klinické zkoušky

Summary

Schisandra (*Schisandra chinensis*) has been used for centuries as a plant of traditional Chinese medicine. Its biological activity and pharmacological use are associated with dibenzocyclooctadiene lignans, while specific polysaccharides may also be involved. The lignans of schisandra are genus-specific. Their activity has been investigated in hundreds of studies that have confirmed adaptogenic effects, central nervous system stimulation, hepatoprotective effects and potential anticancer potential. This summary review of the literature synthesizes the current state-of-the-art in research on bioactivities of schisandra constituents, description of folk use of extracts, overview of clinical studies and additional information on *in vitro* tests bringing insight into mechanisms of action.

doc. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D. (✉) • M. Rybnikář
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Ústav přírodních léčiv
Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno
e-mail: karel.mejkal@post.cz

M. Žemlička
Univezita veterinárskeho lekárstva a farmácie. Košice, SR
Katedra farmakognózie a botaniky

Key words: *Schiandra chinensis* • fruit • seed • lignans • polysaccharides • clinical trials

Úvod

Schisandra čínská patří mezi 50 základních bylin čínské medicíny[1]. Původní zemí výskytu schisandry je severovýchodní Asie, kde se z divoce rostoucí rostliny sbírají plody pravděpodobně po tisíce let. První zmínky o její kultivaci pocházejí z doby pozdní dynastie Han a první popis schisandry můžeme najít už v roce 1596 v díle Peˆn T'shao Kang Mu (Soupis stromů a bylin), jehož autorem je Li Shih-Chen, jeden z nejznámějších lékařů a farmakologů čínské historie. Od poloviny minulého století se pěstuje velkým plantážním způsobem. Nejkvalitnější a největší plody údajně pocházejí ze severovýchodních provincií Číny, kterými jsou Ťi-lin, Liao-ning a Chej-lung-ťiang. Jsou nazývané také jako severní schisandra – Bei Wei Zi[2]. Velký počet plantáží se nachází v čínských provinciích Che-pej, Jün-nan a Šen-si, S'čchuan, a také v centrálním Mongolsku. Tyto plody jsou menší a medicínsky někdy hůře hodnocené. Bývají označovány jako jižní schisandra – Nan Wei Zi a řadí se k druhu *S. sphenanthera* Rehn. Kromě toho se schisandra také pěstuje v Japonsku, Koreji a Rusku (Kurily, Sachalin)[2].

S. chinensis (česky klanopraška čínská, japonsky gomishi, korejsky omnia, rusky limonnik, čínsky wue wei zi) je rostlina z čeledi klanopraškovité (Schisandraceae). Je to opadavá, keřovitá, pravotočivá liána bez úponků. Dorůstá podle podmínek až 10 a více metrů. Žilnatina listů je zpeřená, se 3 až 7 páry postranních žilek. Čepel listů je 4,5–8 cm dlouhá, 2,5–6,5 cm široká, na okraji zoubkatá až pilovitá, na bázi klínovitá, na vrcholu krátce zašpičatělá. Zdřevnatělé stonky příjemně voní. Květy schisandry jsou jednotlivé, vonné, jednopohlavné a vyrůstají na bázi mladých výhonů. Okvětí je bílé, krémové nebo narůžovělé, nerozlišené, složené z 5 až 9 volných lístků. Tyčinek v samčích květech je nejčastěji 5, řidčeji méně nebo více (4 až 7). V samičích květech je 14 až 40 volných pestíků. Plodem je podlouhlé souplodí růžovočervených až červených bobulí. Bobule jsou asi 5–7,5 mm velké[3].

Rozmnožuje se nejlépe vegetativně pomocí kořenových výhonků. Pro výsadbu je nejlepší časné jaro. V prvních letech po výsadbě roste pomalu. Má mělký kořenový systém, proto roste lépe tam, kde je v letních měsících dostatek vláhy. Pro pěstování jsou nevhodné těžké, málo propustné hlinité půdy, nejvhodnější jsou půdy vlhké a dobře odvodňované. Schisan-

proLékaře.cz | 17.5.2024

dra vyžaduje ke svému růstu oporu, po které se může pnout. Tři až čtyři roky po výsadbě začne nasazovat schisandra krémově bílé až narůžovělé vonné květy a posléze i plody[3].

Schisandra je součásti lékopisu Čínské lidové republiky (Pharmacopoeia of the People's Republic of China) a také lékopisu bývalého SSSR, resp. Ruska. První monografie o plodech schisandry se nachází v americkém lékopisu z roku 1999. První oficiální, mezinárodně uznávaná monografie týkající se této suroviny byla k dispozici od roku 2007 v Mezinárodním lékopisu vydaném WHO[4]. V šestém vydání Evropského lékopisu (2008) se schisandra poprvé objevila v dodatku 6.3 v článku *Schisandrae chinensis fructus*. V 8. a 9. vydání Evropského lékopisu (2013), platném od roku 2014, resp. 2016 a 2017, je monografie o *S. chinensis fructus* stále ve své nezměněné podobě[4].

Plody a semena schisandry

Produkce plodů nebývá z počátku veliká (např. v 5. a 6. roce 70–120 g čerstvých bobulí), zatímco v období plné tvorby plodů je to 2,5–3 kg (liány stáří 15–20 let). Hmotnost semen dosahuje maxima na začátku srpna, hmotnost plodů v září[5].

Z hlediska využití jsou nejdůležitější plody. Obsahují poměrně širokou paletu organických kyselin. Po přepočtu na celkovou frakci kyselin (9 % hmotnosti oplodí) byla ve šťávě oplodí nalezena 3 % kyseliny vinné, 52 % kyseliny citronové, 40 % kyseliny jablečné, zhruba 4 % kyseliny jantarové a stopová množství kyseliny šťavelové[6]. Dále se vyskytují kyseliny protokatechová a sorbová[7]. Vedle této skupiny látek obsahuje šťáva z oplodí mimo jiné i cukry, antokyany, glykosidické látky flavonoidního typu (obr. 1, deriváty kvercertinu a kempferolu), vitamín C a E a minerály jako měď, mangan, nikl a zinek[8].

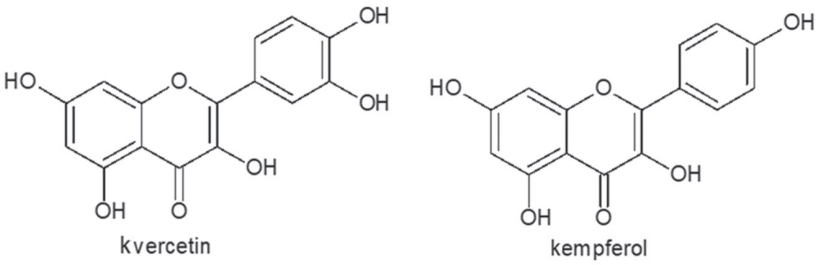
V plodech schisandry čínské je dále popisována řada specifických polysacharidů, které mohou být zodpovědné za bioaktivitu pozorovanou u vodných extraktů z plodů[9].

Významnou složkou semen je olej zlatožluté barvy, mající hořkou chuť a silně pryskyřičnou vůni[4]. Tento olej je velmi bohatý na nenasycené mastné kyseliny, zejména α-linolenovou, β-linolenovou a olejovou[10]. Dále obsahuje přibližně 6 % silice a asi 14 % směsi látek, ve které byly prokázány steroly, tokoferoly a volné mastné kyseliny. Složení a obsah silice (v semenech asi 3 %, v menším množství ve stoncích a kůře) závisí jak na původu rostlin, tak na průběhu vegetace. Svou vůní, na které se podílejí terpeny ylangen, seskvikaren, α-chamigren, β-chamigren a chamigrenal (obr. 2), připomíná silice citron. Silice se ale v současnosti významně terapeuticky neuplatňuje[11].

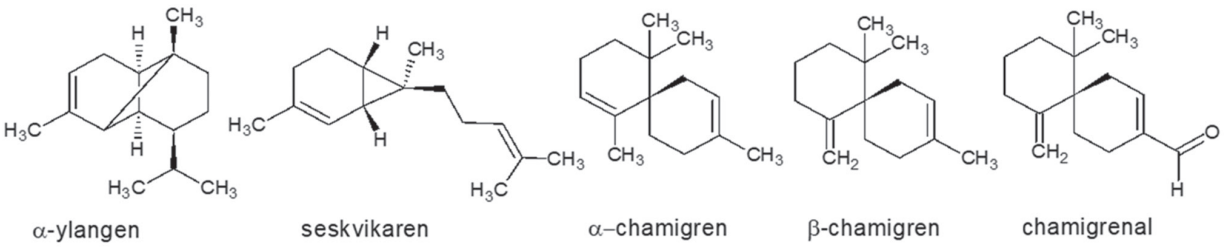
Mezi další látky izolované z plodů schisandry patří triterpeny, ačkoliv většina triterpenů *S. chinensis* byla popsána v extraktech listů a stonků. Velká část triterpenů schisandry čínské je základem odvozená od cykloartanu a vysoce oxidovaná[12–14].

Lignany S. chinensis

Za nejvýznamnější účinné látky plodů jsou v současnosti považovány lignany. Lignany schisandry čínské jsou odvozeny od diarylbutanu, po chemické stránce jsou to dibenzo[a,c]cyklooktanové deriváty. Jejich biosyntetickými prekurzory jsou pregomisin a meso-1,4-*bis*-



Obr. 1. Flavonoidní aglykony S. chinensis



Obr. 2. Hlavní složky silice S. chinensis

proLékaře.cz | 17.5.2024

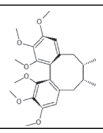
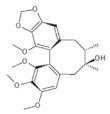
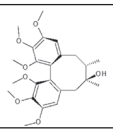
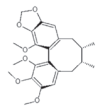
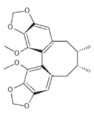
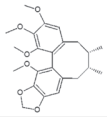
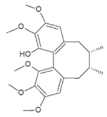
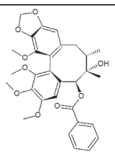
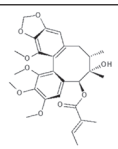
(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2,3-dimethyl-butan. Spojení dvou fenylpropanových jednotek může poskytnout čtyři stereochemické varianty a u lignanů dibenzocyklooktadienového typu poskytuje ještě další dvě stereostruktury. Lignany tohoto typu obsahují obvykle dva chirální uhlíky C-7 a C-8, dalším asymetrickým centrem je substituovaný bifenyl. Methoxylové skupiny, které se vážou na C-1 a C-14 (*o*-polohy bifenylu), ze sterických důvodů zabraňují rotaci aromatických jader kolem vazby, která spojuje obě aromatická jádra[15, 16].

Schisandrin byl v krystalické formě poprvé izolován v roce 1951 Balandinem z diethyletherového extraktu získaného ze semen schisandry čínské, procedura představovala běžnou extrakci[17]. V současnosti je k dispozici celá řada postupů umožňující lignany získat ve velkém množství a čistotě, používá se například moderní superkritická fluidní extrakce (SFE)[18].

Fytochemické práce dosud popsaly několik desítek lignanů schisandry, které se vzájemně liší jednak konformací polycyklického systému, jednak přítomností rozdílných substituentů, a to jak na bifenylu, tak na cyklooktadienovém kruhu. Názvy izolovaných lignanů vycházejí často z lidového označení drogy jednotlivými národy. Jelikož na studiu obsahových látek rodu pracovaly paralelně tři hlavní kolektivy (sovětský, japonský a čínský), mají nejdůležitější látky řadu synonym[19]. Pod drogou *Fructus schisandrae* se někdy skrývají nejen plody *S. chinensis*, ale také plody *S. sphenanthera*. Plody z těchto druhů mají jiné zastoupení jednotlivých lignanů a některé dokonce zcela chybí[4, 20]. Na základě různého obsahu však lze jednoduše pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) určit původní druh[20, 21].

Hlavní zastoupení v *S. chinensis fructus* mají schisandrin, deoxyschisandrin, deoxyschisandrin O (*syn.* gomisin N),

Tab. 1. Názvy lignanů S. chinensis, jejich struktury a jejich biologická aktivita

Název lignanu	Synonyma	Biologický účinek/aktivita	Strukturní vzorec
deoxyschisandrin až	deoxyschizandrin, dimethylgomisin J, schisandrin A, schizandrin A, wuweizisu A	*in vitro* protirakovinový, protivirový, hepatoprotektivní	
gomisin A	schisandrol B, schizandrol B, wuweizisu B, wuweizichun B, wuweizi alkohol B	*in vitro* protirakovinový, protivirový, hepatoprotektivní, protizánětlivý	
schisandrin	schizandrin, schisandrol A, schizandrol A, wuweizichun A	antioxidační, sedativní, hepatoprotektivní	
schisandrin B	(−)-schizandrin B, gomisin N, deoxyschisandrin O	antioxidační, *in vitro* protirakovinový, protivirový, hepatoprotektivní, protizánětlivý	
schisandrin C	wuweizisu C	antioxidační, hepatoprotektivní, protizánětlivý	
γ-schisandrin	(±)γ-schizandrin B, wuweizisu B	*in vitro* protirakovinový, antioxidační, hepatoprotektivní	
schisanthenol	(+)-gomisin K3	protivirový	
schisantherin A	gomisin C, schizandrer A, wuweizi ester A	antitusický, sedativní, protizánětlivý, antiosteoporotický, neuroprotektivní, kardioprotektivní	
schisantherin B	gomisin B, schizandrer B, wuweizi ester B		

proLékaře.cz | 17.5.2024

gomisin A, schisandrin B, schisandrin C (*syn.* wuweizisu C), γ-schisandrin, schisanthenol, schisantherin A a schisantherin B. Popsáno bylo i mnoho dalších (synonyma v tab. 1).

Dibenzocyklooktadienové lignany se nacházejí v celé rostlině, ovšem v různých koncentracích. V plodech a semenech je to 7,2–19,2 %, ve stonku 1,3 až 10 %. Jejich množství je nejvyšší v době, kdy jsou vyvinuta semena v nezralých plodech (červenec), s následujícím růstem plodů obsah klesá[22]. Pro identifikaci lignanů, stanovení množství a určení kvality drogy *S. chinensis fructus* se využívá tenkovrstvá chromatografie, plynová chromatografie a HPLC[4]. Podle Čínského lékopisu z roku 2015 jsou kontrolními markery kvality Wu wei zi lignany schisandrin a deoxyschisandrin[23].

Lidové použití

V čínštině se schisandra označuje jako Wu wei zi, což znamená bylina pěti chutí. Převažuje kyselá chuť, slupka a dužnina mají chuť sladkou, zrníčka jsou ostrá a hořká a všechny její součásti jsou lehce slané[2]. Zároveň lidé v rámci tradiční čínské medicíny věří, že obsahuje „podstatu pěti elementů“ (dřeva, ohně, země, kovu, vody). Číňané přisuzují jednotlivým chutím účinky na lidské tělo. Kyselé a slané působí na játra a varlata, hořká a ostrá chuť ovlivňuje srdce a plíce a sladká má pozitivní účinky na žaludek[24]. Celkově má schisandra velmi stimulující chuť a údajně zlepšuje kvalitu a kvantitu spermií u mužů[24]. *S. chinensis* se používá v různých formách lihových extraktů, v čajovinách nebo jako samostatné sušené plody.

Účinky *S. chinensis* na funkci srdce a krevní oběh byly popsány v „Dong – Eui – Bo – Kam“, lékařské knize tradiční korejské medicíny. Je popisováno, že *S. chinensis* normalizuje arteriální krevní tlak a srdeční rytmus u hypertenzních pacientů[25]. Plody schisandry a látky v nich obsažené se používají jako adaptogeny pro zvýšení odolnosti proti nemocem a stresu, zvyšují fyzickou výkonnost a vitalitu, stimulují imunitní systém, urychlují zotavení po chirurgických zákrocích, mají pozitivní účinek v prevenci předčasného stárnutí, normalizují hladinu cukru v krvi. Příznivý vliv mají také proti spontánnímu pocení, premenstruačnímu syndromu, chronickému průjmu, vysoké hladině cholesterolu, depresi, podrážděnosti a ztrátě paměti, nespavosti, astmatu, kašli a tzv. slabém pulzu. Plody schisandry jsou považované za významné antioxidanty[24].

S. chinensis je proslulá v Číně jako tonikum krásy a je považována za rostlinu, která pomáhá zachovat mládí. Také se říká, že je silným stimulátorem při impotenci a při léčbě erektilní dysfunkce a předčasné ejakulace. Je součástí mnoha tradičních čínských léků jako např. Sheng – Mai – Wan (*Panax ginseng*, *Phyllosticta ophiopogonis* a *S. chinensis*), který se používá také k léčbě chronického kašle, dušnosti při zátěži a nadměrného pocení[26].

Léčivý přípravek Gyeongshingangjeehwan (GGEx), který obsahuje *Aletris elata* (Liliaceae), *Platycodon grandiflorum* (Campanulaceae), *S. chinensis* (Magnoliaceae) a *Ephedra sinica* (Ephedraceae) se používá v Koreji jako tradiční antiobezitikum.

Použití schisandry v samoléčbě

Bobule schisandry se mohou zpracovávat v čerstvém stavu anebo se suší. Doporučená denní dávka sušených plodů je 1,5–9 g, někteří autoři udávají použití až 15 g denně. Obvykle je dostačující dávka 1–3 g denně. Může se doporučit pravidlo, že na 1 kg tělesné hmotnosti připadá jedna sušená bobule denně. K usnadnění aplikace se může dvakrát denně podávat zarovnaná kávová lžička suchých bobulí, která odpovídá přibližně 3,5 g, přičemž 1 g odpovídá přibližně deseti sušeným bobulím[2]. Osoba s hmotností 80 kg by tak mohla konzumovat až 80 sušených bobulí denně, ale množství lze snížit až o 30 %, protože vyšší dávky zřejmě nemají význam a mohly by dokonce způsobit nežádoucí účinky jako překyselení žaludku, říhání a průjem[2]. Lidem s nižší tělesnou hmotností by mělo stačit jedna a půl lžičky denně, nebo dokonce pouze jedna lžička. Uvádí se, že 1 g plodů poskytuje během 30–40 minut stimulující efekt, který trvá až 6 hodin[2].

Může se připravit také tinktura, a to ze semen nebo plodů, v poměru jeden díl drogy na 3 až 5 dílů 60–70% ethanolu. Po 1–2 měsících se tento roztok přefiltruje a užívá se 20 až 30 kapek dvakrát až třikrát denně po dobu 20–30 dnů[27]. Připravuje se také odvar z 10 g suchých rozdrcených plodů, které se zalijí 200 ml vody a vaří 20 minut. Užívá se 1 lžíce dvakrát denně[27]. Je možné používat rovněž prášek ze suchých plodů, a to 0,5–1,5 g dvakrát denně. Ten je vhodný především u hepatitid ke snížení hladiny transaminas[28, 29].

Klinické testy plodů schisandry

První studie na adaptogenní a antistresové účinky byly prováděny v SSSR za 2. světové války na posádkách ponorek, a to kvůli zvýšení jejich výdrže a odolnosti vůči stresujícím podmínkám[30]. Zajímavá je také studie provedená v jednom sanatoriu, kdy byla 95 mužům ve věku 25–35 let po dobu 28 dní podávána schisandra, což vedlo k vzestupu jejich vitality o 27 % a zvýšení jejich hladiny hemoglobinu v krvi o 6 %[31]. Schisandra tak velmi rychle odstranila vyčerpání a únavu a došlo také ke zvýšení duševních a tělesných schopností.

Klinické studie dále prokázaly příznivý účinek *S. chinensis* na nervový systém, kde pomáhá neurologickým a psychiatrickým pacientům (neuróza, psychogenní deprese, astheno-depresivní stavy, schizofrenie a alkoholismus)[32–35]. U zdravých jedinců *S. chinensis* zvyšuje odolnost a přesnost pohybu, duševní výkonnost a pracovní kapacitu. Generuje také změny bazální hladiny oxidu dusnatého (NO) a kortizolu v krvi a ve slinách s následnými účinky na krvinky, cévy a CNS[36] (přehled vybraných klinických studií v tab. 2).

Dále byla zjištěna účinnost schisandry v epidemických vlnách chřipky, při chronických zánětech vedlejších nosních dutin, zánětech středního ucha, neuritid a otoskleróz nebo u zápalu plic[37–40].

S. chinensis snižuje projevy alergické dermatitidy, ovlivňuje v gastrointestinálním systému akutní gastrointestinální onemocnění, žaludeční hyper- a hyposekreci, chronickou gastritidu, žaludeční a duodenální vředy, hojení ran a trofické vředy[41, 42].

V roce 2008[19] a 2017[4] byly publikovány rozsáhlé přehledové práce shrnující informace o léčivých vlastnostech *S. chinensis*.

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 2. Přehled vybraných klinických studií hodnotících účinky S. chinensis

Design studie	Dávkování	Testovaná skupina Počet pacientů	Hodnocené parametry	Výsledky studie	Zdroj
žaludeční sekrece	*prášek ze semen schisandry (SSP)* 2 g/den, 1–3 týdny	26 osob (hyperacidita 7, hypoacidita 10, normální sekrece 9)		normalizovaná žaludeční sekrece	41)
žaludeční sekrece	*SSP* 3× denně 0,5 g	172 jedinců (hyperacidita 90, hypoacidita 71, normální sekrece 11), 51 jedinců navíc trpělo gastritidou léčená skupina 82		U hyperacidity sekrece snížena (n = 29) a normalizována (n = 8), u hypoacidity sekrece normalizována (n = 12) a zvýšena (n = 14). První symptomatické zlepšení bylo pozorováno během 3–5 dnů, do 25. dne se významně zlepšil stav u 17 pacientů a 64 bylo úplně vyléčeno. Podobné výsledky byly zjištěny i u kontrolní skupiny, kde byla použita komplexní léčba, včetně diety, fyzioterapie, standardní terapie.	42)
zvýšení fyzické a pracovní kapacity	*Tinctura seminum Schizandrae (TSS) 20 %* 2, 5, 10, 15 ml 1, 2 a 3 hodiny před fyzickým výkonem	28 sportovců (veslařů)		Zlepšení funkce dýchacích cest a kardiovaskulárního systému, zvýšila se síla v rukou; zkrátil se požadovaný čas k dokončení trati. Nejlepší výsledky byly dosaženy při dávkách 5 a 10 ml.	43)
zvýšení fyzické a pracovní kapacity	*SSP* 2 g/den	1. skupina trénovaní sportovci (62 veslařů) 2. skupina 58 netrénovaných vojáků	fyzická zátěž PWC170 test (step ergometric test)	U netrénovaných vojáků došlo ke zvýšení fyzické kapacity už během prvních dnů. U trénovaných sportovců se fyzická kapacita zvýšila až po 7 a více dnech.	44)
zvýšení fyzické a pracovní kapacity	*extrakt ze semen schisandry (SSE)* 2 ml	skupiny 8 až 10 mužů	periodická fyzická zátěž, měřeno periodicky každou hodinu, během 3 hodin po aplikaci SSE Dubois ergograf	zvýšeni pracovní a fyzické kapacity (24–42 %)	45-47)
zvýšení fyzické a pracovní kapacity	*SSP* 1 g	19 zdravých jedinců	fyzická zátěž klasický ergograf	zvýšeni pracovní kapacity (49,2 %)	48)
zvýšení mentální a pracovní kapacity srovnání s placebem	*TSS* 20 až 25 kapek, per os, 2× denně, 30 min. před jídlem	profesionálové studující vědecko-technickou dokumentaci na počítači léčená skupina 21 osob kontrolní placebo skupina 23	6 hod. intenzivní námaha očí senzorická únava kritická frekvence světelných záblesků (CFLF)	CFLF před léčbou (začátek a konec pracovního dne): muži: 41,81 ± 0,78 a 40,45 ± 0,77 Hz ženy: 42,00 ± 0,68 a 40,00 ± 0,51 Hz Po aplikaci se snížila senzorická únava ($p < 0,001$). CFLF (na konci dne): muži: 42,45 ± 0,76 Hz ženy: 42,50 ± 0,72 Hz	49)

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 2. Přehled vybraných klinických studií hodnotících účinky S. chinensis - pokračování

Design studie	Dávkování	Testovaná skupina Počet pacientů	Hodnocené parametry	Výsledky studie	Zdroj
zvýšení pracovních schopností, mentální výkonnosti a odolnosti proti stresu srovnání s placebem	*Eleuthero-coccus senticosus* a *S. chinensis* denní dávka 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 ml extraktu	357 námořníků	výkonnost a únava při denní, večerní a noční hlídce	*E. senticosus* zlepšil mentální výkonnost a zvýšil aktivitu kůry nadlevinek (vylučování 17 ketosteroidů v moči), sympato-adrenálního systému, intenzitu metabolismu (vylučování vitaminu C v moči), oxidačně-redukčních procesů. U námořníků vystavených stresu *E. senticosus* snížil aktivitu kůry nadledvinek a sympatiku. Zvýšil napětí v parasympatiku, středně excitaci CNS a energetického metabolismu. Zlepšil odolnost vůči hypoxii. Nejefektivnější dávka na zlepšení pracovních schopností byly 4 ml. *S. chinensis* stimulovala aktivitu CNS v noci, zvýšila napětí sympatiku při nočních podmínkách, aktivovala činnost kůry nadledvinek, zvýšila činnost kardiovaskulárního a respiračního systému, zvýšila metabolické a oxido-redukční procesy, zlepšila pracovní výkonnost.	50)
zvýšeni přesnosti pohybu	*TSS* 0,5 ml	osoby ve věku 18 a 20 let	různé úkoly a cvičení speciální tréninkové přístroje na zjištění celkového počtu přesných pohybů	Jednotlivá dávka 30 min před testem neměla vliv na přesnost. Pozitivní výsledek byl zaznamenán po podání více dávek (n = 135). Tento efekt byl silnější, když se TSS podávala delší dobu (38 dnů, n = 65). Pozitivní účinek přetrval 2 dny po vysazení TSS (n = 68).	51, 52)
zvýšeni přesnosti pohybu srovnání s placebem	*S. chinensis, Eleuthero-coccus* spp., *Aralia* spp. 1 ml 2× denně, 10 dnů	665 členů posádek vrtulníků	testováni před letem, o 5–15 min později, 1 a 3 hod. po přistání sedm testů na psycho-fyziologický stav, paměť, senzoriku, dynamickou tremometrii, pozornost	Adaptogeny nezabránily snížení funkčního stavu ihned po přistání, ale urychlily regeneraci a zvýšily bazální hladiny funkčního stavu; nejvíce *Aralia*, nejméně *S. chinensis*.	53)

proLékaře.cz | 17.5.2024

prevence imunosuprese vyvolané chemoterapií	*AdMax®* (fixní kombinace ethanolo-vodného extraktu-*Leuzea carthamoides*, *Rhodiola rosea*, *E. senticosus* a *S. chinensis)* 270 mg/den, 4 týdny po chemoterapii	28 pacientek s epiteliálním karcinomem vaječníků ve stadiu III–IV. bylo operováno. 10–12 dnů po operaci byly léčeny jedním cyklem chemoterapie (75 mg/m^2 cisplatina a 600 mg/m^2 cyklofosfamid). skupina s AdMax® 9 kontrolní skupina 19	periferní krev odebrána 4 týdny po chemoterapii podtřídy T, B a NK lymfocytů: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD11B, CD16,CD20, CD25, CD38, CD45RA, CD50, CD71,CD95. imunoglobuliny G, A a M	U pacientů užívající AdMax® se zvýšily počty IgG, IgM a také podtříd T-lymfocytů: CD3, CD4, CD5 CD8. U žádného pacienta s AdMax® nebyly pozorovány vedlejší účinky chemoterapie, jako je únava a depresivní nálada.	54)
místní protizánětlivý účinek	*SSP* 1,5 g/den, 7 dnů	26 zdravých dobrovolníků	aplikace několika kapek 5, 10 a 20% roztoku fenolu v benzenu na kůži sledována teplota kůže, podráždění, fenol-benzenový test proveden, před léčbou, během podávání a 1 den po vysazení SSP	Po delším podávání nižší teplota a podráždění kůže. Pouze jednorázová dávka podráždění zhoršila.	55)
vliv na zrakové funkce srovnání s placebem	*SSP* celková dávka 3 g	134 zdravých jedinců	zrakové přizpůsobení temnotě, ostrost vidění ve tmě, citlivost na světlo vizuální funkce hodnoceny 10–15 min. před léčbou a 1,5 hod. po léčbě Okraje zorného pole pro různé barvy byly stanoveny 3 hodiny po podání SSP.	Zvýšení zrakové ostrosti při nízkém osvětlení a rozšíření okrajů zorného pole pro bílé a červené světlo o 8–25°.	56)
neurastenie	*Pantokrin, Ginseng radix, TSS* (10 %) 15 kapek, 25–28 dnů	95 neurastenických pacientů	neurastenické faktory	Vysoká účinnost a příznivý vliv na slabost, nespavost, podráždění a bolest hlavy, 2,5násobně se zvýšila svalová síla v pažích (v porovnání s kontrolní skupinou), o 19 % se zvýšila vitální kapacita plic, o 6 % vzrostla hladina hemoglobinu.	32)

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 2. Přehled vybraných klinických studií hodnotících účinky S. chinensis - pokračování

Design studie	Dávkování	Testovaná skupina Počet pacientů	Hodnocené parametry	Výsledky studie	Zdroj
duševní nemoci	*SSP* 3× denně 0,5 g, 10 dnů	36 pacientů s ADS (asthenodepresivní syndrom), se schizofrenií 19, reaktivní psychózou 6, psychopatií 4, alkoholovou psychózou 4		U psychopatie byla léčba neúčinná šest pacientů se schizofrenií se uzdravilo, u sedmi došlo ke zlepšení, ale u sedmi nejtěžších případů byla léčba neúčinná.	33)
chronická sinusitida	*S. chinensis* a *levamisol (Decaris)*	289 pacientů s různým stadiem chronické sinusitidy léčená skupina 89		72 % pacientů z léčené skupiny se plně zotavilo oproti 46 % z kontrolní skupiny.	38)

Adaptogenní účinek schisandry

Adaptogeny jsou přírodní látky, které zvyšují odolnost organismu proti stresovým situacím, jako je zranění, úzkost nebo tělesná únava. Také zlepšují schopnost odolávat změnám podmínek. Původ termínu adaptogen se datuje do roku 1947 a připisuje se sovětskému lékaři a vědci Nikolaji Lazarevovi, který adaptogen definoval jako látku nespecificky zvyšující odolnost organismu a schopnost se lépe přizpůsobit stresu a mimořádným výzvám. Velký pokrok ve výzkumu adaptogenů nastal v padesátých a šedesátých letech 20. století. Na Lazarevovy práce navázaly další generace vědců, hlavně Israel Brekhman a Igor Dardimov, kteří v roce 1969 zveřejnili následující definici:

1. adaptogen vyvolává nespecifickou odpověď, tj. zvýšení odolnosti vůči několika stresujícím faktorům, jako fyzikální, chemické a biologické faktory,
2. adaptogen má normalizující vliv na fyziologii bez ohledu na to, v jakém směru od normálu stresor působí,
3. adaptogen nezasahuje do normálního fungování organismu více, než je nutné ke zvýšení nespecifické odolnosti.

Existují důkazy o tom, že extrakty některých rostlin mají adaptogenní vlastnosti a jsou schopné zvýšit nespecifickou odolnost lidského organismu vůči stresu[57, 58]. Podání jednorázové dávky takových adaptogenů umožňuje lépe zvládat napětí a stresové situace a zvyšuje mentální a fyzickou výkonnost[59].

Adaptogenní účinek *S. chinensis* byl testován na skupině 140 vytrvalostních běžců. Všechny pokusné osoby žily ve stejných podmínkách a dostávaly stejnou stravu. Atleti byli rozděleni do tří skupin. Jedné skupině byla podávána glukóza, druhá dostávala fenamin a třetí skupina užívala schisandrin (5, 10, 20 mg). Podle očekávání překonala většina běžců (59 %) užívajících fenamin svůj osobní rekord. Zajímavý byl výsledek třetí skupiny, kdy díky užívání schisandrinu 74 % atletů překonalo své nejlepší výkony[60].

Pozitivní vliv schisandry jako adaptogenu se zkoumal také při těžké fyzické práci. Standardizované výtažky *S. chinensis* a kořenů *Bryonia alba* byly aplikovány na tři skupiny sportovců (sprinteři, boxeři, cyklisté, skokani, vzpěrači, zápasníci) v placebem kontrolované dvojitě zaslepené studii[36]. V první skupině byla *B. alba* podávána 24 sportovcům (sprinteři, skokani, cyklisté, zápasníci) ve věku 15–16 let v dávce 1 tableta denně po 5 dnů, následně 2 tablety po 5 dnů. Placebo skupinu tvořilo 20 jedinců. Ve druhé skupině 19 skokanům byly podávány tablety ze *S. chinensis* (extrakt 91,1 mg/tbl., standardizovány na schizandrin a γ-schizandrin – 3,1 mg/tbl.) a 13 atletů dostávalo tablety z *B. alba* (extrakt standardizován na kukurbitacin R – 1 mg/tbl.). Ve třetí skupině 71 sportovců (boxeři, vzpěrači, zápasníci) dostávalo extrakt z *S. chinensis* (dvakrát denně 2 tbl., 8 dnů) a 10 sportovcům byla podávána *B. alba* (dvakrát denně 2 tbl., 7 dnů), placebo 28 jedincům. Při těžkém fyzickém cvičení se zvyšuje obsah NO a kortizolu v krvi a slinách. Před a po podání adaptogenu a před a po cvičení byly měřeny hodnoty NO v slinách, kortizol v krvi a slinách, hemoglobin, neutrofily, eosinofily, lymfocyty, monocyty a erytrocyty. Dále byla měřena vytrvalost, spotřeba kyslíku a fyzická kapacita. U atletů užívajících adaptogeny se při těžkém fyzickém cvičení nezvýšily hodnoty NO a kortizolu, zatímco u sportovců užívajících placebo se při těžkém fyzickém cvičení zvýšily v slinách hodnoty NO. Prokázalo se, že slinný test hodnot NO může být použit jak pro hodnocení fyzického zatížení, tak pro stresový ochranný účinek adaptogenu. U sportovců užívajících adaptogeny došlo ke zvýšení fyzické výkonnosti ve srovnání se sportovci

proLékaře.cz | 17.5.2024

užívajícími placebo. Dále bylo dokumentováno, že u začátečníků se po podání adoptogenů zvýšily hladiny NO i kortizolu v plazmě i ve slinách, což představuje stejný účinek jako efekt dlouhodobého těžkého cvičení. U trénovaných sportovců došlo ke snížení hladin NO a kortizolu v plazmě i ve slinách. V porovnání s kontrolní skupinou došlo k procentuálnímu snížení hladin neutofilů, lymfocytů, monocytů, eoziofilů[36]. Několik experimentů prokázalo, že výdechová NO produkce stoupá během cvičení úměrně s intenzitou cvičení až do vyčerpání a během odpočinku se sníží[61–65]. Při vyčerpání je průměrná hodnota vydechovaného NO vyšší u trénovaných mužů než u mužů, kteří vedou sedavý způsob života. Z naměřených výsledků vyplývá, že u sportovců s vyšší fyzickou kondicí se během cvičení zvyšuje množství vydechovaného NO, což může být způsobeno zvýšenou vaskulární nebo epiteliální produkcí NO[65]. Účinky adaptogenů jsou spojeny s osou hypothalamus-hypofýza-nadledvinky, která hraje prvotní roli při zvládání stresu a adaptaci těla. Fytoadaptogeny vykazují protistresový účinek tím, že aktivují tvorbu NO a kortizolu v krevní plazmě a slinách, touto aktivací se organismus přizpůsobuje dalšímu těžkému fyzickému zatížení. U trénovaných sportovců mají adaptogeny opačný protistresový účinek tím, že snižují hladiny NO a kortizolu[36, 66–68].

Adaptogenní efekt byl testován u přípravku ADAPT-232 (obchodní název Chisan), což je standardizovaná fixní kombinace *R. rosea*, *S. chinensis* a *E. senticosus*. Dvojitě zaslepenou randomizovanou studií bylo dokázáno, že už 2 hodiny po podání 270 mg ADAPT-232 došlo u dobrovolníků, kteří byli vystaveni stresovým podmínkám, v porovnání s placebem ke zvýšení kognitivní aktivity, snížení chybovosti a zvýšení rychlosti plnění úkolů[69].

Další studie provedená na pěti ruských kosmonautech, kteří vykonávali po dobu 90 dní v izolaci dlouhodobě monotónní práci, zjistila, že při podávání tří kapslí ADAPT-232 denně v jedné dávce (složení kapsle 3 mg salirosid, 4 mg schisandrin, 3 mg eleutherosid B) u nich už za 4 hodiny došlo ke zlepšení krátkodobé paměti a mentální výkonnosti, zvýšení míry porozumění problému a k signifikantnímu snížení chybovosti[70].

U dvou paralelních skupin pacientů trpících akutní nespecifickou pneumonií byla provedena dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie. Třicet šest pacientů (muži a ženy, ve věku 18–65 let) dostalo standardní léčbu cefazolinem, bromhexinem a theofylinem. Skupina 30 pacientů dostala navíc přípravek Chisan, poslední skupině 30 pacientů byla podána standardní terapie a placebo. Aplikace probíhala dvakrát denně po dobu 10–15 dní. Během studie byla hodnocena duševní výkonnost pomocí psychometrického testu a testu sebehodnocení kvality života (QOL – pomocí dotazníků WHOQOL-Bref), a to vždy před zahájením terapie, a dále v 1. a 5. den po klinické rekonvalescenci. Bylo zjištěno, že standardní léčba pacientů v kombinaci s Chisanem zkrátila dobu léčby akutní fáze nespecifické pneumonie o 2 dny v porovnání s placebem. Pacienti, kterým byl podáván Chisan, zaznamenali vyšší skóre na počátku rehabilitačního období a významně vyšší v 5. den klinické rekonvalescence než pacienti v kontrolní skupině. Klinické a laboratorní výsledky této studie naznačují, že adjuvantní terapie s Chisanem má pozitivní vliv na zotavení pacientů, snížila se také doba trvání akutní fáze onemocnění. Došlo ke zvýšení duševní výkonnosti a ke zlepšení výsledků QOL a urychlení rekonvalescence[71].

Vliv na CNS

Tinktura ze semen a plodů schisandry (1 : 5, v 90% ethanolu) působí stimulačně na nervový systém[72]. Tinktura byla podávána po dobu 16–40 dní skupině 40 pacientům s astenií a depresemi. U všech testovaných jedinců došlo ke zvýšení aktivity nervového sytému, u 22 pacientů došlo dokonce ke zlepšení fyzické aktivity, ke zvýšení pocitu dostatku energie a zmenšení únavy. Dále ke zlepšení nálady a normalizaci spánkového cyklu[72].

Podávání schisandry u schizofreniků a alkoholiků, a to v denní dávce 5 až 25 kapek tinktury, vedlo ke zklidnění pacientů. Došlo u nich také ke snížení emocionálního napětí a úzkosti a celkově ke zlepšení nálady. U schizofreniků se zlepšila schopnost vyjadřování a socializace[34]. Extrakt *S. chinensis* zvyšuje reaktivitu na inzulin, sulfadiazin a apomorfin. Lze toho využít při současném podávání schisandry v kombinaci s apomorfinem ke snížení rizika závislosti na opiátech[34, 35].

Schisandra může pomoci také zmírnit některé vedlejší účinky trankvilizérů a antidepresiv (např. sibazonu, amitriptylinu, relania). U kontrolní skupiny bez schisandry, kde se zvýšila dávka amitriptylinu z 50 mg na 70 mg/den, byly u 23 z 39 osob hlášeny nežádoucí účinky jako xerostomie, bolest hlavy, střevní a urinální potíže, závratě nebo ochablost. Naopak u osob, kterým byla podávána schisandra s amitriptylinem, se popisované nežádoucí účinky objevily pouze u čtyř z celkového počtu 172[73].

Akutní gastrointestinální onemocnění

U dětí (ve věku od 1 do 2 let) trpících akutní dyzenterií, které byly léčeny dyzenterickým bakteriofágem a schisandrovou tinkturou, se zvýšila míra přežití na 76 %, a to ve srovnání s kontrolní skupinou (42 %), která byla léčena samotným dysenterickým bakteriofágem[47, 74]. SSP byla také účinná při léčbě akutní enterokolitidy s klinickými příznaky typickými pro lehké a mírné formy akutní dyzenterie[75]. Při léčbě akutních infekcí gastrointestinálního traktu byly dosaženy nejlepší výsledky u skupin pacientů léčených samotnou schisandrou, případně kombinací schisandry a tetracyklinu, a to ve srovnání s pacienty, kteří dostávali jen samotnou antibiotickou léčbu[75].

Alergická dermatitida

Pro léčbu alergické dermatitidy může být doporučena tinktura obsahující kombinaci schisandra, *Aralia* a *Lagochilus*[76].

Léčba ran

Schisandra se osvědčila také při léčbě ran, onemocnění varixy a bércovými vředy. Nejúčinnější způsob

proLékaře.cz | 17.5.2024

léčby zahrnoval kombinaci chirurgického zákroku a podávání schisandry (jak topické použití 20% vodného extraktu z SSP, tak i perorálně dvakrát denně 3 g SSP po dobu 20–60 dnů), což vedlo u pacientů k 97% úspěšnosti zahojení ran. U 92,5 % pacientů se pak tvorba vředů neopakovala. Použití schisandry samotné bylo méně účinné (86,6 % pacientů trpících bércovým vředem se uzdravilo, ale pouze 50 % nemocných zůstalo stabilních)[77, 78].

Pozitivní účinek na krevní tlak

Desetiprocentní tinktura schisandry podávaná v dávce 30 až 40 kapek třikrát denně po dobu 10 dnů byla účinná při léčba arteriální hypotenze u těhotných žen (n = 70)[79]. V současnosti se ale podávání schisandry těhotným nedoporučuje.

Studie zabývající se léčbou krevního tlaku zjistila, že podávání tinktury ze semen a plodů schisandry po dobu 15–40 dnů normalizovalo hodnoty arteriálního krevního tlaku a srdečního rytmu u hypertenzních a hypotenzních pacientů s tachykardií nebo bradykardií[47, 72, 80]. U zdravých jedinců však podávání nemělo žádný efekt.

Další výzkum

První experimenty hodnotící účinky látek obsažených v plodu schisandry se soustředily na mastné oleje[19, 81], organické kyseliny[19, 82, 83] a silici[84, 85]. Nejvíce experimentů se ale zabývalo studiem lignanů a jejich účinků, vybrané experimenty shrnuje tabulka 3. Většina byla prováděná *in vitro* nebo hodnotila efekt *in vivo* na laboratorních zvířatech.

Protistresový účinek

Podle definice, která byla přijatá na mezinárodním kongresu o stresu, je stres nespecifická reakce organismu na jakýkoliv vliv, který na organismus působí[101]. Adaptogeny zvyšují stav nespecifické odolnosti proti stresu a snižují citlivost na stresory, což vede ke stresové ochraně a prodlužuje fázi rezistence. Adaptogeny mají stimulační a protiúnavový účinek. Místo vyčerpání je dosažena vyšší rovnováha (homeostasa) vedoucí k heterostase. Čím vyšší je, tím lepší je adaptace na stres[30]. Bylo dokázáno, že příznivý ochranný protistresový účinek adaptogenů souvisí s regulaci homeostázasy prostřednictvím několika mechanismů účinku, které jsou spojeny s hypothalamo-pituitárně-adrenální osou (HPA) a regulací klíčových stresových mediátorů, jako např. Hsp70[67] a Hsp16[67], stresem aktivovaná JNK1[66], Forkhead box O (FOXO) trasnkripční faktor DAF-16[102, 103], NO[66] a kortizol[66].

Laboratorním zvířatům byl podáván schisandrový extrakt v dávce 0,2 ml/kg a bylo prokázáno, že se snížily hodnoty stresových faktorů i hladiny adrenokortikoidních hormonů produkovaných nadledvinkami, a to už během 24 hodin[19, 104].

Protistresové účinky kombinace plodů *S. chinensis* a kořenu *Scutellaria baicalensis* byly hodnoceny na myších, které byly vystaveny stresu. Stres byl indukován imobilizací a elektrickým šokem do tlapek, který myši dostávaly po dobu 5 dnů. Sedm dní před vystavením stresu a také během stresové situace byla myším podávána kombinace extraktů *S. chinensis* a *S. baicalensis* ve stejném poměru a v definovaných dávkách nebo extrakty samostatně[105]. Při dávce 200 a 400 mg/kg byl účinek kombinovaného extraktu větší než účinky *S. chinensis* nebo *S. baicalensis* podávaných samostatně ($p < 0,05$). Léčba kombinovaným extraktem (100, 200 a 400 mg/kg) významně snížila hladiny kortikosteronu v séru ($p < 0,05$). Kombinace extraktů v dávce 200 mg/kg potlačovala zmenšení velikosti sleziny a pokles sérové hladiny IL-2. Z toho vyplývá, že kombinace *S. chinensis* a *S. baicalensis* extraktů může být použita k léčbě stresových poruch a zlepšení adaptace na stres[105].

Účinek adaptogenů (*E. senticosus, S. chinensis, R. rosea, B. alba, P. ginseng*) na ovlivnění hladiny stresových mediátorů (stresem aktivovaná protein kinasa SAPK/JNK), fosforylovaná kinasa p-SAPK/p-JNK, NO, kortizol, testosteron, PGE_2, leukotrien B_4 (LTB4) a tromboxan B_2) byl testován na králících vystavených stresu. Adaptogeny byly podávány v těchto dávkách jeden krát denně po dobu 7 dnů (srovnáváno s placebem): *E. senticosus* extrakt 6,5 mg/kg, *R. rosea* extrakt 1 mg/kg, *S. chinensis* extrakt 22 mg/kg (standardizovaný na schisandrin a γ-schizandrin), *B. alba* extrakt z kořene 15 mg/kg, *P. ginseng* extrakt z kořene 6 mg/kg, a rhodiolosid 0,5 mg/kg. Bylo zjištěno, že u placebo skupiny byly významně zvýšeny hodnoty p-SAPK/p-JNK, NO a kortizolu (o 200–300 %), zatímco u králíků, kterým byl aplikován adaptogen, zůstaly hodnoty NO a kortizolu prakticky nezměněny. Rhodiolosid a extrakt *S. chinensis* a *R. rosea* byly nejaktivnějšími inhibitory SAPK /p-JNK. *E. senticosus, B. alba, P. ginseng* vykazovaly malý vliv na hladiny p-SAPK/p-JNK. Předpokládá se, že inhibiční účinky *R. rosea* a *S. chinensis* na p-SAPK /p-JNK mohou být spojeny s jejich antidepresivní aktivitou a pozitivními účinky na duševní výkon ve stresových podmínkách[66].

Antistresová aktivita schisandry (konkrétně schisandrinu B) je pravděpodobně také spojena s indukcí Hsp25 a Hsp70[91]. Antistresová aktivita adaptogenů na indukci Hsp70 a Hsp72 byla zkoušena na myších také pomocí přípravku ADAPT-232 forte, který je fixní kombinací *E. senticocus* (eleutherosid E a B 0,17 %), *S. chinensis* (schisandrin a γ-schisandrin 0,85 %), *R. rosea* (rosavin 0,37 % a salidrosid 0,33 %, tirosol 0,07 %, triandrin 0,01 %), pantotenátu vápenatého 42,8 %, a vitaminu B_5. Myším byl podáván ADAPT-232 forte v dávce 30, 90, 180 mg/kg po dobu 7 dnů. Po podání adaptogenu byl prováděn plovací test. Sérová hladina Hsp72 byla měřena jak za normálních podmínek, tak i ve stresu (před a po plavání). Bylo zjištěno, že po opakovaném podání adaptogenů (v závislosti na dávce) se sedmkrát zvýšil čas potřebný k vyčerpání (od 3,0 ± 0,5 do 21,1 ± 1,7 min). Také se zvýšila sérová bazální hladina Hsp72 (od 0,8–1,5 do 5,5–6,3 pg/ml). Účinek adaptogenu na stres byl pozorován také po úpravě dávky adaptogenu a provedeném testu plaváním, kdy se zvýšila sérová hladina

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 3. Přehled vybraných účinků lignanů na potkanech, myších a buněčných kulturách

Lignan	Efekt	Model	Mechanismus účinku	Rozsah dávky	Zdroj
schisandrin B	**antifibrotický a protizánětlivý**	A7r5 buněčná linie	Inhibuje proteiny Smad2/3.	2–10 μM	86)
			Inhibuje c-Jun-N-terminální kinasu (JNK) a kinasu p38.	2–10 μM	
			Snižuje tvorbu stresových vláken a migraci buněk.	2–10 μM	87)
			Inhibuje aktivitu kinasy lehkého myosinového řetězce (MLCK).	10 μM	
		myš (infarkt myokardu)	Snižuje expresi transformujícího růstového faktoru (TGF-β1) v tkáních myokardu.	80 mg/kg	88)
			Snižuje ukládání kolagenu v tkáních myokardu,		
			Aktivuje endotelovou NO-syntasu (eNOS) v tkáních myokardu.		
			Inhibuje aktivitu nukleárního faktoru kappa B (NF-κB) v tkáních myokardu.		
			Snižuje expresi faktoru nádorové nekrózy (TNF-α) a interleukinu (IL-1) β v tkáních myokardu.		
			Snižuje infiltraci zánětlivých buněk.		
	antiapoptotický	myš (infarkt myokardu)	Snižuje expresi apoptického proteinu Bax a apoptotické signály regulující kinasy-1 (ASK1) v tkáních myokardu.	80 mg/kg 5–20 μM	88)
			Zvyšuje expresi protiapoptotického proteinu Bcl-2 v tkáních myokardu.		
		H9c2 buněčná linie	Inhibuje aktivitu kaspasy-3 a mitochondriální permeabilitu v buňkách H9c2.	2,5–7,5 μM	89)
	antioxidační	potkan (ischemie/ reperfuze)	Zvyšuje glutathionovou antioxidační odpověď v buňkách H9c2 a tkáních myokardu.	0,6–1,2 mmol/kg	90)
			Zvyšuje expresi chaperonů (Hsp25 a Hsp70) v buňkách H9c2 a tkáních myokardu.	1,2 mmol/kg	91)
			Zvyšuje tvorbu ATP v mitochondriích v tkáních myokardu.	2,5–7,5 μM	92)
			Inhibuje reakci NADPH-dependentní a cytochrom P450 katalyzovanou reakci v tkáních myokardu.	10–30 μM	93)
	neuroprotektivní	potkan	Snížení následků cerebrální ischemie potkanů. Protektivní účinek je závislý na dávce 10–33 %.	1–30 mg/kg	94)
			Ochrana kortikálních neuronů při amyloid β1-42-indukované neurotoxicitě a apoptóze, regulací Bcl-2/Bax a kaspasy-3 a -9, snížením mitochondriálního cytochromu C v cytosolu.	10 a 100 μM	95)
		myš	Schisandrin B zeslabuje genotoxicitu a neurotoxicitu vyvolanou cisplatinou, inhibuje aktivaci proteinu p53, NF-κB a expresi kaspasy-3 v neuronech.	10 mg/kg	96)

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 3. Přehled vybraných účinků lignanů na potkanech, myších a buněčných kulturách - pokračování

Lignan	Efekt	Model	Mechanismus účinku	Rozsah dávky	Zdroj
schisandrin B (gomisin N) a deoxy-schisandrin	**protivirový**	lidská T lymfoblastoidní buněčná linie Jurkat	Oba lignany selektivně inhibují aktivitu DNA-polymerasy spojenou s reverzní transkriptasou HIV-1.	deoxyschisadrin EC_{50} > 20 μM CC_{50} = 20 μM schisandrin B EC_{50} = 15 μM CC_{50} > 100 μM	97)
			Schisandrin B inhiboval počáteční fázi replikace HIV-1 v buňkách, byl schopen inhibovat reverzní HIV-1 transkriptasu u lékově rezistentních mutací.		
	***in vitro* protirakovinový**	lidské buněčné rakovinové linie adenokarcinomu ovaria a buňky adenokarcinomu tlustého střeva – LoVo	Oba lignany inhibovaly buněčný růst u obou buněčných linií závisle na dávce.	deoxyschisandrin 24 a 48 μM gomisin N 25, 50, 100 μM	98)
			Deoxyschisandrin způsobil apoptózu v buňkách adenokarcinomu tlustého střeva – LoVo, ale ne u buněk adenokarcinomu ovaria.		
			Gomisin N způsobil apoptózu u obou buněčných linií.		
schisandrol B (Gomisin A)	**vazorelaxační**	potkan (izolovaná aorta)	Zvyšuje aktivitu eNOS v endotelových buňkách.	10–100 μM	89)
	neuropro-tektivní	potkan	Gomisin A inhibuje produkci NO a prostaglandinu E_2 (PGE_2), snižuje expresi indukovatelné NO-syntasy (iNOS) a cyklooxygenasy 2 (COX-2) v lipopolysacharidem (LPS) stimulovaných N9 mikrogliálních buňkách.	3–100 μM	99)
			Snižuje expresi TNF-α, IL-1 a IL-6 v LPS stimulovaných N9 buňkách. Potlačuje LPS-indukovaný NF-κB a mitogenem aktivovanou protein kinasu (MAPK) a jejich signalizační dráhy.		
			Gomisin A down-reguluje LPS-stimulované zvýšení exprese Toll-like receptorů (TLR4).		
			Gomisin A snižuje odumírání neuronů indukované médiem z aktivovaných mikroglií.		
schisandrin A	**antioxidační**	H9c2 buněčná linie	Mírně zvyšuje glutathionovou antioxidační odpověď v buňkách H9c2.	6,25 μM	92)
	neuropro-tektivní	myší mikroglie (ex vivo)	Inhibuje produkci NO, TNF-α, IL-6, COX-2 v BV-2 buňkách a v primárních mikroglíích při neurotoxicitě vyvolané LPS.	10, 20, 50 μM	100)
			Inhibice IκB kinasy β (IKKβ)-NF-κB a JNK-2 a up-regulace JAK2-STAT3 hrají důležitou úlohu během zánětu v mikrogliích.		

proLékaře.cz | 17.5.2024

schisandrin C	**antioxidační**	buňky myokardu potkana	Schisandrin C vykazuje kardioprotektivní účinek při ischemii a oxidačnímu stresu v srdečních buňkách potkana pomocí oxidačně-redukční regulace.	1,2 mmol/kg	[93]
			Zvyšuje glutathionovou antioxidační odpověď v buňkách H9c2.		

Hsp72 na 15,1 ± 1 pg/ml a zůstala na téměř stejné úrovni po dobu 7 dnů[67]. To potvrzuje, že adaptogeny indukují zvýšení sérové hladiny Hsp72 a zvyšují toleranci ke stresu, která je spojená se stimulací exprese Hsp70 a částečně Hsp72[67].

Antioxidační účinek

Studie provedené na izolovaných tkáních, buňkách a enzymech ukázaly, že *S. chinensis* a přípravky z ní ukazují silné antioxidační účinky a mají vliv na hladké svalstvo, uvolňování kyseliny arachidonové, syntézu LTB4 v leukocytech, faktor aktivující destičky (PAF faktor), metabolismus sacharidů a fosforu, tkáňové dýchání a spotřebu kyslíku[19, 106–109]. Antioxidační účinek lignanů schisandry je spojen zejména s inhibicí lipoperoxidace. Nejvyšší antioxidační účinek v testu inhibice Fe^{3+}/cysteinem indukované lipoperoxidace vykázal gomisin K_3 (silnější než tokoferol)[110].

Hepatoprotektivní účinek

Schisandra je využívána jako hepatoprotektivum a v léčbě onemocnění jater. Hlavní hepatoprotektivní a léčebný účinek vykazují schisandrin A, schisandrin B, schisandrin C a gomisin A. Nejvíce zkoumavé a perspektivní jsou schisandrin B a schisandrin C[111, 112]. Schisandrin B byl používán jako hepatoprotektivum[112] a jeho hepatoprotektivní účinek je spojen se zvýšením hladiny jaterního mitochondriálního glutathionu a proteinů tepelného šoku[113]. U myší trpících hypercholesterolemií, které byly léčeny schisandrinem B (50 až 200 mg/kg, i.g.) po dobu 4 nebo 6 dní, došlo k poklesu celkového jaterního cholesterolu a snížení hladiny triglyceridů (až o 50 %, resp. 52 %), také se zvýšila hmotnost jater. Léčba fenofibrátem (100 mg/kg) přinesla podobné výsledky[114].

U myší trpících steatózou jater, které byly léčeny schisandrinem B, došlo ke snížení exprese a aktivity syntézy mastných kyselin. Došlo i ke snížení hladiny kyseliny palmitové, která podporuje vznik steatózy. Schisandrin B může v budoucnu hrát důležitou úlohu při léčbě nealkoholické steatózy jater[115]. Také došlo k redukci jaterní fibrózy díky aktivaci transkripčního faktoru Nrf2, který pomáhá snížit rozvoj fibrózy. Je zajímavé, že vysoká jednotlivá dávka u skupiny hladovějících myší vyvolala přechodné zvýšení lipolýzy a zvýšení exprese adiposa triglycerid lipasy (ATGL) a fosforylaci hormonálně-senzitivní lipasy. Aplikací se zvýšila také hladina celkového cholesterolu a VDLD/LDL v plazmě a došlo k poklesu aktivity HMG-CoA reduktasy a také snížení LDL receptorů. Při dlouhém hladovění může schisandrin B metabolismus lipidů ovlivnit i nepříznivě[115].

Schisandrin B působí proti jaternímu poškození způsobeným chloridem uhličitým (CCl_4)[106], proti myokardiální ischemii způsobené reperfuzí[90].

Dimethyl-4,4´-dimethoxy-5,6,5´,6´-dimethylendioxybifenyl-2,2´-dikarboxylát (syn. DDB, dimethylbikarboxylát) je syntetický derivát schisandrinu C[116]. DDB je nejaktivnější hepatoprotektivní látkou z dibenzocyklooktadienových lignanů[117], spolu se schisandrinem B redukuje aktivitu jaterní alaninaminotransferasy (ALT)[118]. Schisandrin B a DBB jsou užívány pro zlepšení funkce jater a také jako antioxidant volných radikálů a proti lipoperoxidaci[111, 118–120].

In vitro došlo k významnému poklesu buněčné ALT u hepatocytů léčených DDB, což dokazuje, že DDB ovlivňuje syntézu a nebo degradaci ALT v jaterních buňkách[111, 118, 121, 122]. Má se za to, že normalizace ALT působením DDB neukazuje reálnou terapeutickou účinnost, a proto DDB se nedoporučuje pro běžnou léčbu chronických onemocnění jater[123]. Během léčby hepatitidy B (HVB) se DDB používá jako pomocné hepatoprotektivum. DDB může stimulovat Jak/Stat signalizaci i zároveň indukovat expresi interferonem alfa (IFN-α) stimulovaných genů, zejména 6-16 a ISG12. DDB, podává-li se v kombinaci s amantadinem, může přímo inhibovat IFN-α signalizaci zprostředkovanou replikací HVB v infikovaných hepatocytech, což ukazuje možný potenciál v léčbě chronické HVB[123, 124].

Hepatoprotektivní účinky gomisinu A lze vysvětlit stabilizací buněčných membrán buněk jaterního parenchymu a snížením uvolňování cytotoxických faktorů z aktivovaných jaterních adherentních buněk[125]. Experiment využívající jaterní selhání u myší, a to navozené pomocí kombinace D-galaktosaminu (700 mg/kg) a LPS (10 µg/kg), prokázal hepatoprotektivní účinek gomisinu A (100 a 200 mg/kg). Došlo ke snížení jaterní nekrózy a apoptózy hepatocytů a snížení hladiny ALT. Předpokládá se, že aplikace D-galaktosaminu a LPS zvyšuje aktivitu kaspasy-3 a počet apoptických hepatocytů následně vedoucí k úmrtí zvířete. Bylo prokázáno, že gomisin A upravuje a zeslabuje zvýšenou aktivitu kaspasy-3 a má antioxidační účinek[126]. Gomisin A inhibuje rozvoj fulminantního jaterního selhání pomocí inhibice produkce TNF-α[126].

Studie na potkanech s přípravkem GGEx prokázala snížení hmotnosti a hladiny břišního tuku a také hladiny triacylglycerolů a omezení ukládání tuku v játrech potkanů[127].

proLékaře.cz | 17.5.2024

Antimikrobiální účinek schisandry

Vodný a methanolový extrakt z plodů schisandry vykazoval antibakteriální aktivitu proti 16 kmenům salmonely patřících do šesti rozdílných sérotypů s minimální inhibiční koncentrací (MIC) extraktu v rozmezí 15,6–125 µg/ml. Methanolový extrakt měl mírně vyšší aktivitu. Devět z 16 testovaných kmenů salmonely mělo hodnoty MIC < 31,3 µg/ml pro methanolový extrakt[128]. Antibakteriální aktivita extraktu plodů schisandry byla také zkoumána *in vivo* na myších infikovaných *S. typhimurium*. Extrakt významně snižoval počet životaschopných *S. typhimurium* nacházejících se v myších výkalech a snižoval úmrtnost myší. U myší, kterým byl extrakt podáván, ukázala histologická analýza menší poškození orgánů (střeva, játra, ledviny)[128].

Antibakteriální vlastnosti schisandrinu, schisandrinu A, schisandrinu B, schisandrinu C, schisandrolu C a schisantherinu byly studovány na dvou příbuzných intracelulárních parazitech *Chlamydia pneumoniae* a *C. trachomatis in vitro* v lidských epiteliálních buňkách. Všech šest testovaných lignanů inhibovalo růst bakterií a také se u *C. pneumoniae* snížila schopnost tvorby inkluzí. Schizandrin B (MIC > 50 µm) inhiboval tvorbu inkluzí *C. pneumoniae* i při léčbě 8 hodin po infekci. Výsledky naznačují, že antichlamydiová aktivita není způsobena pouze antioxidačními vlastnostmi lignanů[129]. Přítomnost methylendioxy, methoxy- a hydroxylových skupin lignanů měla výrazný efekt na antichlamydiovou aktivitu[129, 130].

Schopnost plodů schisandry inhibovat růst patogenních bakterií v potravinách byla zkoumána na grampozitivních (*Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, B. subtilis*) a gramnegativních bakteriích (*Salmonella enterica* sérovar *Typhimurium, Enterobacter aerogenes*) a také u *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli.* Plody schisandry byly extrahovány jedním ze tří různých rozpouštědel (50% ethanol, 100% ethanol a destilovaná voda). Pomocí každého rozpouštědla byly připraveny jednotlivé extrakty o koncentracích 1 %, 5 % a 10 %. Extrakty vykazovaly antimikrobiální účinnost proti všem testovaným bakteriím, ethanolové extrakty měly nejsilnější aktivitu v závislosti na koncentraci. Antimikrobiální aktivita plodů *S. chinensis* je způsobena zejména organickými kyselinami, jako jsou kyselina citronová a kyselina jablečná. Desetiprocentní extrakt (zejména pomocí 100% ethanolu) významně snížil životaschopnost a tepelnou odolnost spor *B. cereus*. Vyšší účinnost byla pozorována proti grampozitivním bakteriím. Ethanolové extrakty významně inhibovaly *L. monocytogenes* a *S. aureus*[131]. Extrakty z plodů schisandry by mohly být používány jako přírodní konzervanty a dezinfekční činidla, vedoucí ke snížení kontaminace patogeny[131].

Antikarcinogenní účinek schisandry

Protikarcinogenní účinek schisandrinu C byl *in vitro* zkoumán ohledně cytotoxicity a vlivu na tři lidské rakovinné buněčné linie: hepatocelulární karcinom (Bel-7402), karcinom prsu (Bcap37) a nazofaryngeální karcinom (KB-3-1), buňky Bel-7402 byly nejcitlivější[132]. Intracelulární koncentrace schisandrinu C byla zjišťovaná pomoci HPLC a ukázalo se, že prochází přes buněčnou membránu do buňky. Schisandrin C (100 µM) vyvolává apoptózu buňky Bel-7402, tento fakt by mohl představovat významnou roli při léčbě karcinomu. Schisandrin C je bezpečný, toxicita pro zdravé buňky je nízká a je aktivní proti hepatocelulárnímu karcinomu, což by v budoucnu mohlo vést ke klinickému využití[132]. Přesný mechanismus schisandrinu C v inhibici tumoru při apoptóze není objasněn. Předpokládá se, že může ovlivnit signální transdukci a způsobovat změny při expresi genů. Schisandrin C má také inhibiční aktivitu proti transkripci nukleárního faktoru aktivovaných T-lymfocytů (NFAT)[133].

Inhibice P-glykoproteinu

Za mnohočetnou rezistenci k lékům (multi-drug resistance – MDR) je zodpovědný gen, který kóduje expresi membránového neselektivního kanálu, tzv. glykoproteinu P (P-gp), kterým se buňka může zbavovat cizorodých látek. MDR může zodpovídat za odolnost buněk k protinádorové léčbě tím, že se snižuje akumulace cytostatik v buňkách a jejich cytotoxický účinek. Podobně jako u syndromu MDR nádorových buněk i fyziologicky se P-gp chová jako efluxní pumpa, které aktivně pumpuje molekuly léčiva ven z buňky. Jednosměrný přenos substrátu, vždy z intracelulárního prostředí do extracelulárního, je pro tento druh přenašečů typický[134, 135].

Schisandrin B byl zkoušen na buněčných liniích rezistentních k adriamycinu: leukemické (K562/Adr), karcinomu prsu (MCF-7/Adr), a karcinomu kůže (KBv200 a Bcap37/Adr), s testováním citlivosti k doxorubicinu[136]. K testování účinku schisandrinu B na ovlivnění rezistence P-gp – léčivo, byly vybrány tři kategorie léčiv: substráty P-gp (taxol, doxorubicin, vinkristin), „chudý“ substrát P-gp (mitoxantron) a non-MDR léčivo (tedy léčivo, které není substrátem P-gp a u kterého akumulace a cytotoxická aktivita nezávisí na expresi P-gp, methotrexát). Schisandrin B byl zkoušen v dávce 10 µg/ml. Výsledky ukázaly, že schisandrin B zvrátil rezistenci u buněčných linií K562/Adr, KBv200 a MCF-7/Adr k taxolu, anthracyklinu, vinkristinu, ale ne k methrotrexátu. Dále zvýšil citlivost MDR buněk na mitoxantron. Léková rezistence byla potlačena u všech čtyř linií[136].

Protizánětlivé účinky

Schisandrin u myší vykazoval protizánětlivý účinek a snižoval plazmatickou koncentraci NO stimulovanou LPS. Také inhiboval edém tlapky a ovlivnil vaskulární permeabilitu indukovanou poleptáním kyselinou octovou (schisandrin 200 mg/kg). Vykazoval též ochranný účinek proti sepsím vyvolaným aplikací LPS. Protizánětlivé účinky schisandrinu (100 mg/kg) jsou výsledkem inhibice produkce NO, PGE_2, COX-2 a exprese iNOS. Schisandrin vykazuje antioxidační účinek *in vivo*[137].

Protizánětlivá aktivita schisandrin A, schisandrol, schisantherin A, schisandrin B, schisandrol B, schisandrin C, schisanhenol v dávce 2,5 a 5 µg/ml, byla hodnocena na buňkách SH-SY5Y lidského neuroblastomu vysta-

proLékaře.cz | 17.5.2024

vených poškození sérovými a glukózovými deprivacemi (SGD). K vyhodnocení velikosti poškození buněk byla stanovena jejich životnost, uvolňování laktátu dehydrogenasy a přítomnost proteinů související s apoptózou a zánětem. Schisantherin A, schisandrin C a schisandrol B mají silnější ochranné účinky proti poškození SGD než schisandrin A, schisandrin B a schisanhenol. Schisantherin A a schisanhenol snižoval hladiny NLRP3, kaspasu-1, IL-1β , NF-κB, pIkB/IκB. Schizandrin A a schizandrol B významně regulovaly hladiny NLRP3, kaspasy-1 a pIκB/IκB. Schisandrin B a schisandrin C také snižovaly hladiny NLRP3, kaspasy-1 a pIκB/IκB. Uvedené lignany vykazovaly protizánětlivý účinek. Schisandrol reguloval kaspasu-3, ale nevykazoval významný protizánětlivý účinek. Pro účinky lignanů může být důležitý počet a umístění hydroxylových a methylendioxy skupin[138)].

Gomisin A byl zkoumán z hlediska zásahu do kaskády tvorby kyseliny arachidonové a s cílem objasnit jeho efekt při některých jaterních onemocněních. Gomisin A potlačuje tvorbu leukotrienů, aktivity 5-lipoxygenasy a fosfolipasy A2 ovlivněny nebyly. Uvolňování kyseliny arachidonové z makrofágů stimulovaných fMet-Leu-Phe nebo Ca-lonofor A23187 bylo působením gomisinu A potlačeno[108)].

Sedativní a hypnotický efekt

Studie na myších, která byla provedena za účelem zjištění sedativních a hypnotických účinků extraktu *S. chinensis* získaného pomocí SFE, zjistila, že extrakt měl sedativní účinek a ovlivnil pohybovou aktivitu myší v závislosti na dávce (10–200 mg/kg). Intragastricky podaný extrakt vykazoval silný hypnotický účinek v synergii s pentobarbitalem, ovlivnil spánkovou aktivitu a omezil nespavost indukovanou kofeinem, *p*-chlorfenylalaninem a flumazenilem. Extrakt měl také synergický účinek s 5-hydroxytryptofanem (2,5 mg/kg, intraperitoneálně)[139)].

Schisandrin B (1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg a 5 mg/kg) významně snížil pohybovou aktivitu myší a zlepšil index kvality spánku. Zkrátil u nich délku usínání a prodloužil délku spánku. Schisandrin B může výrazně zvýšit hladinu kyseliny γ-aminomáselné (GABA) a zároveň snížit hladinu kyseliny glutamové (Glu) v periferní krvi myší, stejně jako v mozkové kůře, hipokampu a hypothalamu potkanů, což vede ke zvýšení poměru GABA/Glu. Pikrotoxin jako inhibitor GABA receptoru může antagonizovat účinek schisandrinu B na latenci a trvání spánku u myší ošetřených prahovou dávkou pentobarbitalu sodného. Navíc schisandrin B up-reguluje expresi genů $GABA_A$ *Rα1* a $GABA_A$ *Rγ2* v mozkové kůře, hipokampu a hypothalamu. Tyto výsledky dokazují sedativní a hypnotický účinek schisandrinu B[140)].

Interakce a vedlejší účinky

Molekula schisandrinu B neobsahuje atom dusíku a zároveň má methoxyfenolovou skupinu, která je u inhibitorů P-gp pozorována. Z toho vyplývá, že schisandrin B může představovat strukturně nový typ inhibitoru P-gp[136)].

Inhibiční účinek extraktu schisandry na cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) a cytochrom P450 3A5 (CYP3A5) představuje jeden z nejdůležitějších faktorů zodpovědných za možné lékové interakce. Inhibiční účinek na cytochrom P450 vykazují také gomisin G a gomisin C. Gomisin C s methylenedioxy skupinou v poloze 12 a 13 má téměř stejnou inhibiční aktivitu k CYP3A4 a CYP3A5. Gomisin G s methylendioxy skupinou v poloze 2 a 3 vykazoval silnější inhibici k CYP3A5 než CYP3A4. Rozdíl v interakci: π-π interakce mezi CYP3A4 a gomisinem C a interakce vodíkových vazeb mezi CYP3A5 a gomisinem G mohou vést k jejich různým inhibičním účinkům[141)]. Tato zjištění naznačují, že oba lignany vykazují vysokou možnost, tzv. herb-drug interakce[141)], což je interakce mezi bylinami a konvenčními léky[142)]. Výsledky studie na myších ukázaly, že třídenní podávaní schisandrinu B může zvýšit koncentraci a perorální biologickou dostupnost léčiva metabolizovaného přes CYP3A[143)]. U mužů schisandrin B může výrazně zvýšit koncentraci midazolamu v krvi a jeho perorální biologickou dostupnost[144)].

Intragastrické podání vysoké dávky schisandrinu B (1 g/kg) myším dokázalo jeho bezpečnost a nízkou toxicitu, která je také potvrzena dlouhodobým používáním v tradiční čínské medicíně[136)].

Schisandra může zvýšit účinek warfarinu[145)], schisandrin A je antagonistou PAF-receptorů[107)].

Plody schisandry a shoseiryuto (přípravek obsahující plod schisandry, nať chvojníku, skořicovou kůru) vykazují silný inhibiční účinek na CYP3A4[19, 146, 147)].

Pacienti se žlučovými kameny nebo trpící blokádou žlučových cest by schisandru neměli užívat, protože zvyšuje tok žluči. Opatrnost je nutná také při epilepsii, žaludečních vředech a vysokém krevním tlaku. Užívání schisandry v těhotenství není v současnosti doporučováno pro stimulující účinek na dělohu. Její podávání by mohlo ohrozit těhotenství[148)].

Polysacharidy schisandry

Polysacharidy patří mezi složky *S. chinsensis*, které se poslední dobou staly zájmem vědeckého bádání. Poznatky ohledně polysacharidů shrnuje článek z roku 2018[9)]. Polysacharidy se z plodů získávají tak, že se plody usuší, rozdrtí a přesejí. Surové polysacharidy se získají pomocí extrakce vroucí vodou a vysrážením absolutním ethanolem, posléze se odstraní lipidy a proteiny a poté proběhne lyofilizace[149)]. Surové polysacharidy se rozpustí ve vodě a centrifugací se odstraní nerozpustné nečistoty. Čištěné polysacharidy se získávají iontově výměnnou a gelovou chromatografií[149)]. Ultrasonická extrakce je nová metoda izolace polysacharidů. Síla a doba působení ultrazvuku může významně ovlivnit extrakci, což je prokázáno vyšší antioxidační aktivitou takových polysacharidových extraktů[150)]. V současnosti je známo přibližně 24 polysacharidů *S. chinensis*, ale u některých není ještě známý jejich přesný účinek a struktura. Stručný přehled polysacharidů schisandry a jejich účinků (tab. 4).

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 4. Vybrané polysacharidy a jejich účinky

Polysacharid	Složení polysacharidu (monosacharidové jednotky)	Biologický účinek	Popis studie/mechanismu účinku	Zdroj
BPS1-1	Rha, Ara, Man, Gal and Glc v molárním poměru 20,07 : 6,45 : 7,53 : 30,11 : 35,84	antioxidační	Test pomocí 1,1-difenyl-2-(2,4,6-trinitrofenyl)hydrazylu (DPPH)	151)
			BPS1-1 vykazoval aktivitu k vychytávání volných radikálů na DPPH. Scavenging efekt BPS1-1 byl v rozmezí 5,0–16,5 % v závislosti na koncentraci (od 0,067 do 0,333 mg/ml).	
SCP	Man, Glc, Gal a Ara v molárním poměru 1,32 : 54,41 : 44,10 : 0,17	protiúnavový	Testy na potkanech (tail-suspension test, Morissovo vodní bludiště, open-field test).	152)
			Po podání SCP dosahovali lepších výsledků oproti kontrolní skupině.	
SCPP11	Man, Glc a Gal v molárním poměru 1 : 11,38 : 3,55	imunomodulační a protinádorový	SCPP11 má vliv na aktivaci makrofágů přes TLR4. NO, tvořící se z L-argininu reakcí katalyzovanou iNOS, je krátkodobý volný radikál a může přispět k zabíjení nádorových buněk díky aktivaci imunitní odpovědi. U aktivovaných makrofágů byla produkována řada cytokinů, které mohou regulovat buněčné a humorální imunitní reakce. TNF-α může aktivovat apoptózu a tak inhibovat nádorový růst. SCPP11 významně zvyšuje uvolňování NO, TNF-α pomocí signální dráhy TLR4. SCPP11 také významně zvyšuje uvolňování IL-1 up-regulací příbuzného proteinu a expresí genu v buňkách RAW264.7. SCPP11 může inhibovat proliferaci buněk lidského karcinomu jater (Heps, Hep G2) stimulací RAW264.7 buněk. SCPP11 hraje důležitou roli v protinádorové aktivitě.	153-156)
			U myší s imunosupresí vyvolanou cyklofosfamidem byly hodnoceny sérové hladiny IgA, IgM, IgG a cytokinů (TNF-α a IL-2). Po podání SCPP11 došlo k významnému zvýšení hladin IgA a IL-2, což potvrzuje imunomodulační účinek SCPP11.	153,157)
			U myší s nádorem jater s Heps buňkami vykazoval SCPP11 v dávce 50 mg/kg významnou protinádorovou aktivitu. SCPP11 zvýšil hladiny IL-2 a TNF-α v krevním séru a v tymusových indexech *in vivo*, což vedlo ke zlepšení funkce imunitního systému. Také se zlepšily hematologické a biochemické indexy. U myší s nádorem došlo také ke zvýšení tělesné hmotnosti.	153,157)

proLékaře.cz | 17.5.2024

SCPP11	Man, Glc a Gal v molárním poměru 1 : 11,38 : 3,55	imunomodulační a protinádorový	Vyšší inhibiční nádorová účinnost byla při perorálním podání než u intraperitoneálního. SCPP11 významně inhibuje růst Heps bez zjevné toxicity. Zlepšení imunity je způsobené zvýšením fagocytózy a produkce NO v RAW264.7 buňkách. Kombinace SCPP11 a 5-fluorouracilu (5-FU) prokázala účinnější protirakovinový účinek, než jen u samotného 5-FU. U myší s nádorem SCPP11 také zvýšil v játrech aktivitu superoxid dismutasy (SOD) a snížil hladiny malondialdehydu (MDA). Bylo dokázáno, že SCPP11 antioxidační aktivitu a zmírňuje nežádoucí účinky 5-FU. SCCP11 by mohl být v budoucnu použit jako slibné adjuvans při léčbě hepatocelulárního karcinomu.	[153,157]
		antidiabetický	Antidiabetické účinky se zkoumaly na BRL (buffalo rat liver cells) buňkách. SCPP11 zvýšil v buňkách BRL proteinovou expresi proteinkinasy B (PKB neboli serin-threoninová kináza – Akt), 5-adenosin monofosfát aktivované proteinkinázy (AMPK), glukózového přenašeče 4 (GLUT-4). Navíc by SCPP11 mohl zvýšit mRNA expresi inzulin receptor substrátu (IRS-1), fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K), Akt, GLUT-4, AMPK α a receptorů PPAR-γ v BRL buňkách. Zlepšuje spotřebu glukózy vzhledem ke zvýšení exprese GLUT-4, které se nachází v inzulinové a AMPK signální dráze. SCP11 by mohl potencionálně zmírnit či zabránit inzulinové rezistenci.	[158]
ESCP	Rha, Ara, Xyl, Man, Glc, Gal v poměru 16,850 : 17,138 : 17,858 : 23,540 : 23,831 : 24,424	antiabetický	U myší trpících diabetem indukovaným alloxanem ESCP zlepšil metabolismus tuků a snížil sérové hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů, a HDL.	[159]

proLékaře.cz | 17.5.2024

Tab. 4. Vybrané polysacharidy a jejich účinky

Polysacharid	Složení polysacharidu (monosacharidové jednotky)	Biologický účinek	Popis studie/mechanismu účinku	Zdroj
WSLSCP	Man, Glc, GlcUA v relativním molárním poměru 5,6 : 3,3 : 1	protinádorový	WSLSCP ovlivňuje imunitu podporou sekrece NO a TNF-α. Významně zlepšuje fagocytární schopnost makrofágů *in vitro*. Výsledky naznačují, že antilymfomový efekt WSLSCP může být spojený s jeho imunostimulačními vlastnostmi	[160]
			WSLSCP významně zvýšil míru přežití myší s nádorem a inhiboval proliferaci lymfomových buněk L5178Y *in vivo*.	
			Protinádorový účinek WSLSCP byl hodnocen *in vivo* na myších s lymfomy s ascity. Inhibiční účinek WSLSCP se projevil významným celkovým snížením počtu nádorových buněk a objemu ascitu v porovnání s kontrolní skupinou. Hodnoty inhibice nádorů WSLSCP byly 23,8 %, 52,2 % a 72,3 % v závislosti na dávce (100, 200 a 400 mg/kg), zatímco 5-FU (50 mg/kg) vykazoval inhibiční účinek 67,9 %, což je mírně nižší hodnota než u WSLSCP v dávce 400 mg/kg. U myší léčených s WSACP sérová hladina TNF-α se zvyšovala v závislosti na dávce.	
SCFP-1	Glc, Ara, Rib, Rha, Xyl, Gal, Man v relativním molarním poměru 302,2 : 133,6 : 11,9 : 2,7 : 1,7 : 1,4 : 1	antitusický	SCFP-1 vykazuje u morčat značný antitusický efekt a protizánětlivý účinek na dýchací cesty při syndromu hypersenzitivního kašle. Přítomnost ribózy v SCFP-1 možná patří mezi jeden z důvodu, že SCFP-1 může snížit zánět dýchacích cest u morčat, která byla vystavena cigaretovému kouři. Kromě toho má SCFP-1 příznivý vliv na chronický i akutní kašel. Inhibiční účinek SCFP-1 na kašel je srovnatelný s kodeinem.	[161]

proLékaře.cz | 17.5.2024

Závěr

S. chinensis se používá po staletí v tradiční čínské a asijské medicíně. V posledních desetiletích byly rozsáhle studovány její farmakologické účinky i chemické složení obsahových látek. *S. chinensis* a hlavně její *dibenzo*cyklooktadienové lignany mohou hrát důležitou roli jako významné adaptogeny, antioxidanty, hepatoprotektiva a v budoucnu i v protinádorové léčbě. Efekt schisandry může být způsoben i přítomností poměrně velkého množství polysacharidů. Výsledky celé řady experimentálních studií ukazují příznivý vliv *S. chinensis* na různá onemocnění, což naznačuje i její možné budoucí použití v klasické medicíně.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Wong M.** La Médecine chinoise par les plantes. Le Corps a Vivre series (1976). Éditions Tchou.
2. **Sharamon S., Baginski B. J.** Schizandra plod pěti živlů-léčivá roslina s povzbuzujícími účinky pro dobré zdraví. Ikar 2011.
3. **Nianhe X., Yuhu L., Saunders R. M. K.** Schisandreae. Law Yuwu, ed., Fl. Reipubl. Popularis Sin. 1996; 30(1), 231–269, 271–273.
4. **Szopa, A., Ekiert, R., Ekiert, H.** Current knowledge of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill (Chinese magnolia vine. as a medicinal plant species: a review on the bioactive components, pharmacological properties, analytical and biotechnological studies. Phytochem. Rev. 2017; 16, 195–218.
5. **Opletal L., Křenková M., Havlíčková P.** Fytoterapeutické aspekty onemocnění oběhového systému 8. Magnolka čínská (Schisandra chinensis (Turcz.) Baill) Produkce drogy a jejich hodnocení, léčivé a dietetické přípravky. Česká a slovenská farmacie 2001; 50, 219–224.
6. **Valíček P., Horák V.** Schizandra čínská. Remedia 1995; 5, 223–226.
7. **Opletal L., Křenková M., Havlíčková P.** Fytoterapeutické aspekty onemocnění oběhového systému 7. Magnolka čínská (Schisandra chinensis (Turcz.) Baill) Obsahové látky a jejich biologická aktivita. Česká a slovenská farmacie 2001; 50, 173–180.
8. **Hancke J. L., Burgos R. A., Ahumada F.** Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. Fitoterapia 1999; 70, 451–471.
9. **Li Z., He X., Wang J., Feng J.** A review of polysaccharides from Schisandra chinensis and Schisandra sphenanthera: properties, functions and applications. Carbohydr. Polym. 2018; 184, 178–190.
10. **Lee K. S., Lee B. H., Seong B. J., Kim S. I., Han S. H., Kim G. H., Park S. B., Kim H. H., Choi T. Y.** Chemical Components Composition on Different Parts of Fruit in Schisandra chinensis Baillon. J. Korean Food Sci. Nutr. 2016; 45, 851–858.
11. **Chen, X., Zhang, Y., Zu, Y., Fu, Y., Wang, W.** Composition and biological activities of the essential oil from *Schisandra chinensis* obtained by solvent-free microwave extraction. LWT Food Sci. Technol. 2011; 44, 2047–2052.
12. **Xue Y. B., Zhang Y. L., Yang J. H., Du X., Pu J. X., Zhao W., Sun H. D.** Nortriterpenoids and lignans from the fruit of Schisandra chinensis. Chem. Pharm. Bull. 2010; 58(12), 1606–1611.
13. **Huang S. X., Yang J., Huang H., Li L. M., Xiao W. L., Li R. T., Sun H. D.** Structural characterization of schintrilactone, a new class of nortriterpenoids from Schisandra chinensis. Org. Lett. 2007; 9(21), 4175–4178.
14. **Song Q. Y., Jiang K., Zhao Q. Q., Gao K., Jin X. J., Yao X. J.** Eleven new highly oxygenated triterpenoids from the leaves and stems of Schisandra chinensis. Org. Biomol. Chem. 2013; 11(7), 1251–1258.
15. **Harmatha J., Dinan L.** Biological activities of lignans and stilbenoids associated with plant-insect chemical interactions. Phytochem. Rev. 2003; 2, 321–330.
16. **Harmatha J.**Strukturní bohatství a biologický význam lignanů a jim příbuzných rostlinných fenylpropanoidů. Chem. Listy 2005; 99, 622–632.
17. **Balandin D. A.** Schizandrin-a new stimulant from Schizandra fruits. In: Lazarev N. V. (ed.) Materials for the Study of Stimulants and Tonics from Ginseng and Schizandra Roots. Vladivostok: Far East Branch of USSR Academy of Science 1951; 45–50.
18. **Lin C. H., Lin H. W., Wu J. Y., Houng J. Y., Wan H. P., Yang T. Y., Liang M. T.** Extraction of lignans from the seed of Schisandra chinensis by supercritical fluid extraction and subsequent separation by supercritical fluid simulated moving bed. J. Supercritic. Fluids 2015; 98, 17–24.
19. **Panossian A., Wikman G.** Pharmacology of Schisandra chinensis Bail. an overview of Russian research and uses in medicine. J. Ethnopharmacol. 2008; 118, 183–212.
20. **Lu Y., Chen D. F.** Analysis of Schisandra chinensis and Schisandra sphenanthera. J. Chromatogr. A 2009; 1216, 1980–1990.
21. **Gao J. P.** Comparative studies on *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*, Ph.D. Thesis. Shanghai: Fudan University 2003.
22. **Nakajima K., Taguchi H., Ikeya Y., Endo T., Yosioka I.** The Constituents of Schizandra chinensis BAILL. XIII. Quantitative Analysis of Lignans in the Fruits of Schizandra chinensis BAILL. by High Performance Liquid Chromatography. Yakugaku Zasshi 1983; 103, 743–749.
23. **Chinese Pharmacopoeia Commission.** Pharmacopoeia of the People's Republic of China, first ed. Beijing: Chinese Med. Scien. Technol. Press 2015.
24. **Fil'kin A. M.** About Schizandra chinensis (historical-literary information.. Aptechnojje Delo 1952; 2, 46–48.
25. **Chun J. N., Cho M., So I., Jeon J. H.** The protective effects of Schisandra chinensis fruit extract and its lignans against cardiovascular disease: a review of the molecular mechanisms. Fitoterapia 2014; 97, 224–233.
26. **Yuezhong H., Jinwen T., Zhaoguo L.** Science of prescriptions. Shanghai: Publishing House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine 2002.
27. **Mlčoch Z.** https://www.bylinkyprovsechny.cz/byliny-kere-stromy/182-schizandra-cinska-magnolka-cinska-ucinky-na-zdravi-pouziti-uzivani-vyuziti-co-leci. Datum citace: 18. 12. 2018.
28. **Turova A. D.** Medicinal Plants of the USSR and Their Use. 2nd ed. Moscow: Meditsina Publishing House 1974; 29–34.
29. **Turova A. D., Sapozhnikova E. N.** Medicinal Plants of the USSR and their Use. 3rd ed. Moscow: Meditsina Publishing House 1982, 31–33.
30. **Panossian A., Wikman G.** Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress protective activity. Pharmaceuticals 2010; 3, 188–224.

proLékaře.cz | 17.5.2024

31. **Avery G.** The research on the health and athletic benefit adaptogens. Peak Running Perfomance 1995; 5, 3–7.
32. **Farutina M. V.** Clinical investigation of tonic effects of pantocrine, and Ginseng and Schizandra tinctures. In: Lazarev N. V. (ed.) Materials for the Study of Stimulants and Tonics from Ginseng Roots and Schizandra. Vladivostok: Far East Branch of USSR Academy of Science 1951; 131–136.
33. **Galant I. B., Kuznetsova A. I., Suvorina N. A., Shikhova S. S., Gutschina I. S.** Experience in using *Schizandra chinensis* in psychiatric practise. In: Abstract Book of the Conference on Clinical Development and Therapy of Mental Diseases and Organization of Psychoneurological Assistance 1957. Ministry of Health of USSR, Moscow; 112–113.
34. **Romas R. S.** About the effect of Schizandra chinensis on higher brain structures of schizophrenia patients and chronic alcoholics. PhD Thesis. Vinnitsa, USSR: Faculty of Medicine, Pirogov's Medical Institute 1967; 1–19.
35. **Romas R. S.** Effect of Schizandra chinensis on reactivity of patients to some drugs. Vopr. Psykhonevrol. 1962; 30, 435–440.
36. **Panossian A., Oganessian A., Ambartsumian M., Gabrielian E., Wagner H., Wikman G.** Effects of heavy physical exercise and adaptogens on nitric oxide content in human saliva. Phytomedicine 1999; 6, 17–26.
37. **Lebedev A. A.** The effect of Schisandra seed tincture on morbidity rate among workers of Chirick shoe factory during the 1969 influenza epidemic.In: Brekhman I. I., Fruentov N. K. (eds.) Medicinal Products of the Far East. Far East Branch of the USSR Academy of Science. Khabarovsk: Medical Institute 1970; 115–119.
38. **Konoplev O. I.** Combined use of *Schizandra chinensis* and decaris in the treatment of chronic sinusitis.1989. In: Proceedings of the 7th Congress of Otorhinolaringologists of Ukraine, Ministry of Health of Ukrainian SSR, Kiev, May 26–27, 1989; 227–228.
39. **Rokhlin N. N.** *Schizandra chinensis* effect on the function of acoustic and vestibular analyzers under normal conditions and in cases of pathology. In: Belikov I. F., Brekhman I. I., Bykov V. T., Lazarev N. V., Serebryannik B. E., Sorokhtin G. N. (eds.) Materials for the Study of Ginseng and Schizandra Roots. Leningrad: Far East Branch of USSR Academy of Science 1958; 181–183.
40. **Pavlushchenko E. V.** Pneumonia in aged and old people in conditions of the monsoon climate of the southern Primorskij region. In: Bulanov A. E., Dardimov I. V., Li S. E. (eds.) New Data on Eleutherococcus and other Adaptogens. Vladivostok: Far East Branch of the USSR Academy of Science, Institue of Marin Biology 1981; 119–122.
41. **Amitina R. Z., Vodianova I. I.** *Schizandra chinensis* effect on the stomach secretion. In: Belikov I. F., Brekhman I. I., Bykov V. T., Lazarev N. V., Serebryannik B. E., Sorokhtin G. N. (eds.) Materials for the Study of Ginseng and Schizandra Roots. Leningrad: Far East Branch of USSR Academy of Science 1958; 184–186.
42. **Lapajev I. I.** The experience of treating patients with chronic gastritis using the Far East Schizandra. Clin. Med. 1958; 34, 109–112.
43. **Eglit N. Y., Zhukova V. V., Kuznetsova V. F., Kravchenko A. N.** About the stimulating effect of Schizandra chinensis and its use under physical loads. In: Materials of Scientific Meetings of Khar'kov Scientific Medical Society Zdirovya. Kiev 1965; 829–830.
44. **Lupandin A. V.** The use of adaptogens in sports. Modern problems of sport medicine. In: Proceedings of the 24th All-Union Conference on Sport Medicine. Moscow: Ministry of Health of USSR 1990; 56–61.
45. **Karo V. I.** The ergographic study of Schizandra stimulating effect. Scientific Papers of 3rd Year Students of the Naval Medical School 1945; 3, 30–33.
46. **Lazarev N. V.** Experimental data for the evaluation of the Far East Schizandra as a stimulant. In: Proceedings of the scientific medical board at the administration of medical-sanitary department of the USSR navy. Leningrad: Military Press of the Ministry of Armed Forces of USSR 1946; 1. 5. 17, 62–69.
47. **Lupandin A. V., Lapajev I. I.** Schizandra. In: Konovalov (ed.). Khabarovsk: Khabarovskoye Knizhnoye Izdatelstvo 1981; 127.
48. **Andrejev I., Georgijev V.** Ergographic study of *Schizandra chinensis* stimulating effect. In: Petkov V. V. (ed.) The study of Gin Seng and *Schizandra chinensis* in Bulgaria. Sophia: Bulgarian Academy of Science 1958; 78–82.
49. **Negoda V. I., Dogadova L. P., Syromyatnikova T. Y.** The effect of adaptogens on visual fatigue ability of operators. In: Abstract Book of the International Symposium on Nutrition of the 21st Century, Medical and Biological Aspects,Ways of Optimization: 7–9 October 1999. Vladivostok: Far East Branch of USSR Academy of Science 1999; 187–188.
50. **Berdyshev V. V.** Some specific effects od single doses of adaptogens. In: Valeology : Diagnosis, Means and Practise in Health care, Breckman II (ed.). Int. Collection Scien. Papers 2. Vladivostok, Dalnauka 1995; 105–117.
51. **Lapajev I. I.** Schizandra and its Curative Properties, 3rd ed. Khabarovsk: Khabarovskoye Knizhnoye Izdatelstvo 1998; 48.
52. **Lupandin A. V., Lapajev I. I.** Schizandra. In: Konovalov P. F. (ed.). Khabarovsk: Khabarovskoye Knizhnoye Izdatelstvo 1981; 1–89.
53. **Gubchenko P. P., Fruentov N. K**. A comparative study of effectiveness of Eleutherococcus and other plant adaptogens as agents for enhancing the working capacity of the flying personnel. In: Brekhman I. I., Dardimov I. V., Li S. E., Dobryakova A. I. (eds.) New Data on *Eleutherococcus*: Proceedings of the 2nd International Symposium on *Eleutherococcus* (Moscow 1984). Vladivostok: Far East Centre of Academy of Science of the USSR 1984; 171–178.
54. **Kormosh N., Laktionov K., Antoshechkina M.** Effect of a combination of extracts fromseveral plants on cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer. Phytotherapy Res. 2006; 120, 424–425.
55. **Lupandin A. V.** *Schisandra chinensis* seed effect on the development of the skin thermal reaction induced by local application of phenol in man. In: Brekhman I. I., Golikov P. P., Grinevich M. A., Dardimov I. V., Oranskaya A. N. (eds.) Eleutherococcus and other Adaptogens from Far East Plants. Materials of Studies of Ginseng and other Herbal Preparations of the Far East. Far East Branch of the Academy of Science of USSR. Vladivostok: Vladivostok Book Publishing 1966; 271–274.
56. **Trusov M. S.** The effect of Far East *Schizandra chinensis* on some visual functions. Voyenno-Medotsinskij Zhurnal 1953; 10, 57–62.
57. **Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D., Guo Z.** Medicinal plants in therapy. Bull. WHO 1985; 63, 965.
58. **Szołomicki S., Samochowiec L., Wójcicki J., Droździk M.** The influence of active components of Eleutherococcus senticosus on cellular defence and physical fitness in man. Phytother. Res. 2000; 14, 30–35.

proLékaře.cz | 17.5.2024

59. **Panossian A., Wagner H.** Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. Phytotherapy Res. 2005; 19, 819–838.
60. **Lebedev A. A.** Schizandra. Tashkent: Meditsina Publishing House of USSR 1971.
61. **Bodis S., Haregewoin A.** Evidence for the release and possible neural regulation of nitric oxide in human saliva. Biochem. Biophysic. Res. Commun. 1993; 194, 347–350.
62. **Persson M. G., Wiklund N. P., Gustafsson L. E.** Endogenous nitric oxide in single exhalations and the chazige during exercise. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148, 1210–1214.
63. **Iwamoto J., Pendergast D. R., Suzuki H., Krasney J. A.** Effect of graded exercise on nitric oxide in expired air in humans. Respir. Physiol. 1994; 97, 333–345.
64. **Chirpaz-Oddou M. F., Favre-Juvin A., Flore P., Eterradossi J., Delaire M., Grimbert F., Therminarias A.** Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. J. Appl. Physiol. 1997; 82, 1311–1318.
65. **Maroun M. J., Mehta S., Turcotte R., Cosio M. G., Hussain S. N.** Effect of physical conditioning on endogenous nitric oxide output during exercise. Appl. Physiol. 1995; 79, 1219–1225.
66. **Panossian A., Hambardzumyan M., Hovhanissyan A., Wikman G.** The adaptogens Rhodiola and Schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. Drug Target Insights 2007; 2, 39–54.
67. **Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A.** Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. Phytomedicine 2009; 16, 617–622.
68. **Olsson E. M. G., von Schéele B., Panossian A. G.** A randomized double-blind placebo controlled parallel group study of SHR-5 extract of Rhodiola rosea roots as treatment for patients with stress related fatigue. Planta Med. 2009; 75, 105–112.
69. **Aslanyan G., Amroyan E., Gabrielyan E., Nylander M., Wikman G., Panossian A.** Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. Phytomedicine 2010; 17, 494–499.
70. **Bogatova R. I., Shlykova L. V., Sal'nitskiĭ, V. P., Vikman G.** Evaluation of the effect of a single dose of phytoadaptogen on human's working ability during long-term isolation. Aviakosmicheskaia i ekologicheskaia meditsina 1997; 31, 51–54.
71. **Narimanian M., Badalyan M., Panosyan V., Gabrielyan E., Panossian A., Wikman G., Wagner H.** Impact of Chisan® (ADAPT-232. on the quality-of-life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non-specific pneumonia. Phytomedicine 2005; 12, 723–729.
72. **Leman M. F.** Treatment of reactive and asthenic states of exogenous etiology using the Far East Schizandra. J. Neuropathol. Psych. 1952; 52, 67–70.
73. **Sudakov V. N., Savinykh A. B., Agapov Y. K.** The role of adaptogens in the psychoprophylaxis of patients with borderline states of exogenous organic genesis. In: Goldsberg E. D., ed. Modern problems of pharmacology and search for new medicines. Vol 2. Tomsk: Tomsk State University Press 1986; 61–64.
74. **Zuzanova V. I., Bakhtina Z. D.** Dysentery treatment in children using Schizandra chinensis. Pediatria 1954; 3, 62–65.
75. **Pelishenko G. P.** A clinical study of Schizandra chinensis on treating patients with acute gastric and intestinal diseases. Medicinal Products of the Soviet Far East. Vladivostok: Far East Branch of the Academy of Sciences of the USSR 1972; 149–151.
76. **Golysheva M. A., Iroshnikova Y. S., Ado V. A.** Phytotherapy of patients with allergic dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii 1991; 12, 24–30.
77. **Walter V. G.** Preliminary data on the treatment of slowly granulating wounds and trophic ulcers using Schizandra chinensis. Transactions of the Khabarovsk Medical Institute 1955; 14, 124–128.
78. **Walter V. G.** Schizandra chinensis in a complex therapy of non--healingwounds and trophic ulcers. Dissertation for a Degree in Medicine. Khabarovsk: Khabarovsk Medical University 1956; 16.
79. **Gaistruk A. N., Taranovskij K. L.** The treatment of arterial hypotension in pregnant women using Schizandra chinensis. In: Urgent Problems of Obstetics and Gynecology. Lvov: Ministry of Health of Ukrainian SSR 1968; 183–186.
80. **Agejenko A. S., Komissarenko B. T.** Schizandra and its Therapeutic Administration. Sakhalinsk Book Press, Yuzhno-Sakhalinsk, 1960; 38.
81. **Balandin D. A.** Fatty oil from Schizandra seeds. Doclady Academii Nauk SSSR 1940; 26, 592–594.
82. **Pereslegin N. V.** About the essence of Schizandra chinensis effect. Farmakologiya i Toksikologiya 1944; 7, 11–13.
83. **Varlakov M. N.** On the stimulating effect of Schizandra chinensis. Pharmacia 1944; 6, 31–34.
84. **Senov P. I.** Materials on pharmacological and chemical analysis of some medicinal formulations produced from different parts of Schizandra chinensis. Aptechnoje Delo 1952; 3, 5–8.
85. **Tikhonova K. G.** The use of Schizandra chinensis cultivated in the Ukraine. In: Abstract Book of the Ukrainian Scientific Pharmacological Conference. Lvov: Ministry of Health of Ukrainian SSR 1957; 76–77.
86. **Park E. J., Chun J. N., Kim S. H., Kim C. Y., Lee H. J., Kim H. K., Jeon J. H.** Schisandrin B suppresses TGFβ1 signaling by inhibiting Smad2/3 and MAPK pathways. Biochem. Pharmacol. 2012; 83, 378–384.
87. **Chun J. N., Kim S. Y., Park E. J., Kwon E. J., Bae D. J., Kim I. S., So I.** Schisandrin B suppresses TGFβ1-induced stress fiber formation by inhibiting myosin light chain phosphorylation. J. Ethnopharmacol. 2014; 152, 364–371.
88. **Chen P., Pang S., Yang N., Meng H., Liu J., Zhou N., Tao Z.** Beneficial effects of schisandrin B on the cardiac function in mice model of myocardial infarction. PLoS One 2013; 8, e79418.
89. **Chiu P. Y., Luk K. F., Leung H. Y., Ng K. M., Ko K. M.** Schisandrin B stereoisomers protect against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and inhibit associated changes in Ca2+-induced mitochondrial permeability transition and mitochondrial membrane potential in H9c2 cardiomyocytes. Life Sci. 2008; 82, 1092–1101.
90. **Yim T. K., Ko K. M.** Schisandrin B protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing myocardial glutathione antioxidant status. Mol. Cell. Biochem. 1999; 1–2, 151–156.
91. **Chiu P. Y., Ko K. M.** Schisandrin B protects myocardial ischemia-reperfusion injury partly by inducing Hsp25 and Hsp70 expression in rats. Mol. Cell. Biochem. 2004; 266, 134–144.
92. **Ko K. M., Chiu P. Y.** Structural determinants of schisandrin B which enhance mitochondrial functional ability and glutathione status as well as heat shock protein expression in rat hearts and H9c2 cells. Mol. Pharm. Biochem. 2005; 276, 227–234.
93. **Chen N. A., Ko M**. Schisandrin B-induced glutathione antioxidant response and cardioprotection are mediated by reactive oxidant species production in rat hearts. Biol. Pharm. Bull. 2010; 33, 825–829.

proLékaře.cz | 17.5.2024

94. **Chen N., Chiu P. Y., Ko K. M.** Schisandrin B enhances cerebral mitochondrial antioxidant status and structural integrity, and protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. Biol. Pharm. Bull. 2008; 31, 1387–1391.
95. **Wang B., Wang X. M.** Schisandrin B protects rat cortical neurons against Aβ1–42-induced neurotoxicity. Pharmazie 2009; 64, 450–454.
96. **Giridharan V. V., Thandavarayan R. A., Bhilwade H. N., Ko K. M., Watanabe K., Konishi T.** Schisandrin B, attenuates cisplatin-induced oxidative stress, genotoxicity and neurotoxicity through modulating NF-κB pathway in mice. Free Rad. Res. 2012; 46, 50–60.
97. **Xu L., Grandi N., Del Vecchio C., Mandas D., Corona A., Piano D., Tramontano E.** From the traditional Chinese medicine plant Schisandra chinensis new scaffolds effective on HIV-1 reverse transcriptase resistant to non-nucleoside inhibitors. J. Microbiol. 2015; 53, 288–293.
98. **Casarin E., Dall'Acqua S., Šmejkal K., Šlapetová T., Innocenti G., Carrara M.** Molecular mechanisms of antiproliferative effects induced by Schisandra-derived dibenzocyclooctadiene lignans (+.-deoxyschisandrin and (−.-gomisin N in human tumour cell lines. Fitoterapia 2014; 98, 241–247.
99. **Wang X., Hu D., Zhang L., Lian G., Zhao S., Wang C., Yang J.** Gomisin A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in N9 microglia via blocking the NF-κB/MAPKs pathway. Food Chem. Toxicol. 2014; 63, 119–127.
100. **Song F., Zeng K., Liao L., Yu Q., Tu P., Wang X.** Schizandrin A inhibits microglia-mediated neuroninflammation through inhibiting TRAF6-NF-κB and Jak2-Stat3 signaling pathways. PloS One 2016; 11, e0149991.
101. **Geist B.** Psychologický slovník, 2. vydání. Praha: Vodnář 2000.
102. **Wiegant F. A., Surinova S., Ytsma E., Langelaar-Makkinje M., Wikman G., Post J. A.** Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in C. elegans. Biogerontology 2009; 10, 27–42.
103. **Samuel S. M., Thirunavukkarasu M., Penumathsa S. V., Paul D., Maulik N.** Akt/FOXO3a/SIRT1-mediated cardioprotection by n-tyrosol against ischemic stress in rat in vivo model of myocardial infarction: switching gears toward survival and longevity. J. Agric. Food Chem. 2008; 56, 9692–9698.
104. **Varlakov M. N.** On the stimulating effect of *Schizandra chinensis*. Pharmacia 1944; 6, 31–34.
105. **Lee S., Kim D. H., Jung J. W., Oh J. H., Park H. J., Park C., Ryu J. H.** Schizandra chinensis and Scutellaria baicalensis counter stress behaviors in mice. Phytother Res. 2007; 21, 1187–1192.
106. **Ip S. P., Poom M. K. T., Wu S. S., Che C. T., Ng K. H., Kong Y. C., Ko K. M.** Effect of schisandrin B on hepatic glutathione antioxidant system in mice: protection against carbon tetrachloride toxicity. Planta Med. 1995; 61, 398–401.
107. **Jung K. Y., Lee I. S., Oh S. R., Kim D. S., Lee H. K.** Lignans with platelet activating factor antagonist activity from Schizandra chinensis (Turcz.) Baill. Phytomedicine 1997; 4, 229–231.
108. **Ohkura Y., Mizoguchi Y., Morisawa S., Takeda S., Aburada M., Hosoya E.** Effect of gomisin A (TJN-101. on arachidonic acid cascade in macrophages.Japanese J. Pharmacol. 1990; 52, 331–336.
109. **Wang J. P., Raung S. L., Hsu M. F., Chen C. C.** Inhibition by gomisin C (a lignan from *Schizandra chinensis*) of the respiratory burst of rat neutrophils. British J. Pharmacol. 1990; 113, 945–953.
110. **Lu H., Liu G. T.** Anti-oxidant activity of dibenzocyclooctene lignans isolated from Schisandraceae. Planta Med. 2007; 58.04, 311–313.
111. **Wang C., Xu Y. Q.** Dimethyl bicarboxylate in the treatment of viral hepatitis, adjuvant or curative? Gastroenterol. Res. 2008; 1, 2–7.
112. **Kiso Y., Tohkin M., Hikino H., Ikeya Y., Taguchi H.** Mechanism of antihepatotoxic activity of wuweizisu C and gomisin A. Planta Med. 1985; 51, 331–334.
113. **Chiu P. Y., Tang M. H., Mak D. H., Poon M. K., Ko K. M.** Hepatoprotective mechanism of schisandrin B: role of mitochondrial glutathione antioxidant status and heat shock proteins. Free Rad. Biol. Med. 2003; 35, 368–380.
114. **Pan S. Y., Dong H., Zhao X. Y., Xiang C. J., Fang H. Y., Fong W. F., Ko K. M.** Schisandrin B from Schisandra chinensis reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. J. Pharm. Pharmacol. 2008; 60, 399–403.
115. **Kwan H. Y., Niu X., Dai W., Tong T., Chao X., Su T., Yu H.** Lipidomic-based investigation into the regulatory effect of Schisandrin B on palmitic acid level in non-alcoholic steatotic livers. Sci. Rep. 2015; 5, 9114.
116. **Xie J. X., Zhou J., Zhang C. Z., Yang J. H., Jin H. Q., Chen J. X.** Synthesis of schizandrin C analogs. II. Synthesis of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate and its isomers (author's transl). Yao xue xue bao= Acta Pharm. Sin. 1982; 17.1, 23.
117. **Li X. Y.** Bioactivity of neolignans from fructus Schizandrae. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 1991; 86, 31–37.
118. **Ip S. P., Yiu H. Y., Ko K. M.** Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. Mol. Cell. Biochem. 2000; 205, 111–114.
119. **Li X. J., Zhao B. L., Liu G. T., Xin W. J.** Scavenging effects on active oxygen radicals by schizandrins with different structures and configurations. Free Rad. Biol. Med. 1990; 9, 99–104.
120. **Zhang T. M., Wang B. E., Liu G. T.** Effect of schisandrin B on lipoperoxidative damage to plasma membrane of rat liver in vitro. Acta Pharmacol. Sin. 1992; 13, 255–258.
121. **Kim S. N., Kim S. Y., Yim H. K., Lee W. Y., Ham K. S., Kim S. K., Kim Y. C.** Effect of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'- dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB. on chemical--induced liver injury. Biol. Pharm. Bull. 1999; 22.1, 93–95.
122. **Fu T., Liu G.** Protective effects of dimethyl-4,4'-dimethoxy--5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate on damages of isolated rat hepatocytes induced by carbon tetrachloride and D-galactosamine. Biomed. Environ. Sci. 1992; 5, 185–194.
123. **Huber R., Hockenjos B., Blum H. E.** DDB treatment of patients with chronic hepatitis. Hepatology 2004; 39, 1732–1733.
124. **Joo S. S., Won T. J., Kim M. J., Hwang K. W., Lee D. I.** Interferon signal transduction of biphenyl dimethyl dicarboxylate/amantadine and anti-HBV activity in HepG2 2.2.15. Arch. Pharm. Res. 2006; 29, 405–411.
125. **Matsuzaki Y., Matsuzaki T., Takeda S., Koguchi S., Ikeya Y., Mitsuhashi H., Oyama T.** Studies on the metabolic fate of gomisin A (TJN-101). I. Absorption in rats. Yakugaku zasshi. J. Pharmaceutic. Society Japan 1991; 111, 524–530.
126. **Kim S. H., Kim Y. S., Kang S. S., Bae K., Hung T. M., Lee S. M.** Anti-apoptotic and hepatoprotective effects of gomisin

proLékaře.cz | 17.5.2024

A on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. J. Pharmacol. Sci. 2008; 106, 225–233.

127. **Shin S. S., Jung Y. S., Yoon K. H., Choi S., Hong Y., Park D., Yoon M.** The Korean traditional medicine Gyeongshingangjeehwan inhibits adipocyte hypertrophy and visceral adipose tissue accumulation by activating PPARα actions in rat white adipose tissues. J. Ethopharmacol. 2010; 127, 47–54.
128. **Lee M. H., Kwon H. A., Kwon D. Y., Park H., Sohn D. H., Kim Y. C., Lee J. H.** Antibacterial activity of medicinal herb extract against Salmonella. Int. J. Food Microbiol. 2006; 111, 270–275.
129. **Hakala E., Hanski L., Uvell H., Yrjönen T., Vuorela H., Elofsson M., Vuorela P. M.** Dibenzocyclooctadiene lignans from Schisandra spp. selectively inhibit the growth of the intracellular bacteria Chlamydia pneumoniae and Chlamydia trachomatis. J. Antibiot. 2015; 68, 609–614.
130. **Yim T. K., Ko K. M.** Methylenedioxy group and cyclooctadiene ring as structural determinants of schisandrin in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. Biochem. Pharmacol. 1999; 57, 77–81.
131. **Bai X., Park I. B., Hwang H. J., Mah J. H.** The ability of Schisandra chinensis fruit to inhibit the growth of foodborne pathogenic bacteria and the viability and heat resistance of Bacillus cereus spores. Int. J. Food Sci. 2015; 50, 2193–2200.
132. **Lu Y. H., Liang X. H., Wei D. Z., Wang Z. T.** Activity of Schisandrin C Isolated from Schisandra chinensis against Human Cancer Cell Lines. Pharm. Biol. 2008; 46, 906–913.
133. **Lee H. K., Dat N. T., Lee M. S., Kim J. W., Na D. S., Kim Y. H.** Lignans with inhibitory activity against NFAT transcription from Schisandra chinensis. Planta Med. 2003; 69, 63–64.
134. **Lehne G.** P-glycoprotein as a drug target in the treatment of multidrug resistant cancer. Curr. Drug Targets 2000; 1, 85–99.
135. **Ficková D., Vlček J., Topinková E.** Role P-glykoproteinového transportu v klinicky významných lékových interakcích. Remedia 2002; 3, 207–213.
136. **Qiangrong P., Wang T., Lu Q., Hu X.** Schisandrin B-a novel inhibitor of P-glycoprotein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 335, 406–411.
137. **Guo L. Y., Hung T. M., Bae K. H., Shin E. M., Zou H. Y., Hong Y. N, Kim Y. S.** Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of Schisandra chinensis Baill. Eur. J. Pharmacol. 2008; 591, 293–299.
138. **Tang M., Zhang X., Shi Y., Wang D., Gu Y., Li S., Wang C.** Protection of seven dibenzocyclooctadiene lignans from Schisandra chinensis against serum and glucose deprivation injury in SH--SY5Y cells. Cell Biol. Int. 2015; 9, 1418–1424.
139. **Zhu H., Zhang L., Wang G., He Z., Zhao Y., Xu Y., Zhang L.** Sedative and hypnotic effects of supercritical carbon dioxide fluid extraction from Schisandra chinensis in mice. J. Food Drug Anal. 2016; 24, 831–838.
140. **Li N., Liu J., Wang M., Yu Z., Zhu K., Gao J., Li H.** Sedative and hypnotic effects of Schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of GABA A in mice and rats. Biomed. Pharmacother. 2018; 103, 509–516.
141. **Zhao J., Sun T., Wu J. J., Cao Y. F., Fang Z. Z., Sun H. Z., Yin J.** Inhibition of human CYP3A4 and CYP3A5 enzymes by gomisin C and gomisin G, two lignan analogs derived from Schisandra chinensis. Fitoterapia 2017; 119, 26–31.
142. **Fugh-Berman A., Ernst E.** Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. Br. J. Clin. Pharmacol. 2001; 52, 587–595.
143. **Li W. L., Xin H. W., Yu A. R., Wu X. C.** In vivo effect of Schisandrin B on cytochrome P450 enzyme activity. Phytomedicine 2013; 20, 760–765.
144. **Xin H. W., Wu X. C., Li Q., Yu A. R., Xiong L.** Effects of Schisandra sphenanthera extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. 2009; 67, 541–546.
145. **Mu Y., Zhang J., Zhang S., Zhou H. H., Toma D., Ren S., Xie W.** Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (Schisandra chinensis Baill) and Gan Cao (Glycyrrhiza uralensis Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006; 316, 1369–1377.
146. **Makino T., Mizuno F., Mizukami H.** Does a kampo medicine containing Schisandra fruit affect pharmacokinetics of nifedipine like grapefruit juice? Biol. Pharm. Bull. 2006; 29, 2065–2069.
147. **Iwata H., Tezuka Y., Kadota S., Hiratsuka A., Watabe T.** Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in Schisandra fruit extract. Drug Metab. Dispos. 2004; 32, 1351–1358.
148. **Balch P. A.** Prescription for herbal healing: A practical A-Z reference to drug free remedies using herbs and herbal preparation. Avery Health Guides 2003; 121–122.
149. **Chi A., Zhang Y., Kang Y., Shen Z.** Metabolic mechanism of a polysaccharide from Schisandra chinensis to relieve chronic fatigue syndrome. Int. J. Biol. Macromol. 2016; 93, 322–332.
150. **Wang Y., Meng X.** Effect of ultrasonic treatment on antioxidant activity of polysaccharides from mature fruits of Schisandra chinensis. Food Sci. 2016; 37, 66–70.
151. **Chen S. H., Chen H. X., Wang Z. S., Tian J. G., Wang J.** Structural characterization and antioxidant properties of polysaccharides from two Schisandra fruits. Eur. Food Res. Technol. 2013; 237, 691–701.
152. **Chi A., Zhang Y., Kang Y., Shen Z.** Metabolic mechanism of a polysaccharide from Schisandra chinensis to relieve chronic fatigue syndrome. Int. J. Biol. Macromol. 2016; 93, 322–332.
153. **Zhao T., Feng Y., Li J., Mao R., Zou Y., Feng W., Wu X.** Schisandra polysaccharide evokes immunomodulatory activity through TLR 4-mediated activation of macrophages. Int. J. Biol. Macromol. 2014; 65, 33–40.
154. **Lee S. J., Rim H. K., Jung J. Y., An H. J., Shin J. S., Cho C. W., Lee K. T.** Immunostimulatory activity of polysaccharides from Cheonggukjang. Food Chem. Toxicol. 2013; 59, 476–484.
155. **Kim H. S., Kim Y. J., Lee H. K., Ryu H. S., Kim J. S., Yoon M. J., Han S. B.** Activation of macrophages by polysaccharide isolated from Paecilomyces cicadae through toll-like receptor 4. Food Chemic. Toxicol. 2012; 50.9, 3190–3197.
156. **Wang J., Zuo G., Li J., Guan T., Li C., Jiang R., Chen D.** Induction of tumoricidal activity in mouse peritoneal macrophages by ginseng polysaccharide. Int. J. Biol. Macromol. 2010; 46, 389–395.
157. **Zhao T., Mao G., Mao R., Zou Y., Zheng D., Feng W., Chen Y.** Antitumor and immunomodulatory activity of a water-soluble low molecular weight polysaccharide from Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. Food Chem. Toxicol. 2013; 55, 609–616.
158. **Jin D., Zhao T., Feng W. W., Mao G. H., Zou Y., Wang W., Wu X. Y.** Schisandra polysaccharide increased glucose consumption

proLékaře.cz | 17.5.2024

by up-regulating the expression of GLUT-4. Int. J. Biol. Macromol. 2016; 87, 555–562.

159. **Zhao T., Mao G. H., Zhang M., Li F., Zou Y., Zhou Y., Wu X. Y.** Anti-diabetic effects of polysaccharides from ethanol-insoluble residue of Schisandra chinensis (Turcz.. Baill on alloxan--induced diabetic mice. Chem. Res. Chinese Universities 2012; 29, 99–102.

160. **Xu C. L., Li Y. H., Dong M., Wu X., Wang X. C., Xiao Y. S.** Inhibitory effect of Schisandra chinensis leaf polysaccharide against L5178Y lymphoma. Carbohydr. Polym. 2012; 88, 21–25.

161. **Zhong S., Liu X. D., Nie Y. C., Gan Z. Y., Yang L. Q., Huang C. Q., Zhong N. S.** Antitussive activity of the Schisandra chinensis fruit polysaccharide (SCFP-1) in guinea pigs models). J. Ethnopharmacol. 2016; 194, 378–385.

proLékaře.cz | 17.5.2024

ORIGINAL ARTICLE

Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™

Výběr technologických parametrů pro přípravu kombinovaného perorálního roztoku Maglycimet™

Daria V. Snehyrova • Liudmila G. Almakaieva • Olexandra S. Kran

Received April 21, 2019 / Accepted May 30, 2019

Summary

The problem of magnesium deficiency is an urgent issue of modern humanity. The population of many countries has a tendency to reduce the intake of this element in the daily diet. Its level decreases due to stress, inappropriate lifestyle, increased excretion from the body because of influence of medicines, etc. Therefore, creation of magnesium-containing medicines is a perspective scientific area. Currently at the pharmaceutical market, combination drugs with a multi-therapeutic effect are preferred. We have developed a technology for the preparation of the combined oral solution named Maglycimet™, which consists of the following active pharmaceutical ingredients: magnesium aspartate, magnesium glutamate, glycine, methylcobalamin. Technological parameters of the solution preparation were established. Temperature modes and the loading order of main and auxiliary substances were studied and determined. The valuable point of the preparation of this medicine was to obtain the salts magnesium aspartate and magnesium glutamate directly in the reaction mixture. Based on the theoretical and experimental studies, technological parameters for the preparation of these salts were chosen. In this experimental study, the main indicators of the quality of the solution at the preparation stage were evaluated: organoleptic properties, pH, density, quantitative content of magnesium, glycine, methylcobalamin. The results indicated the significance of further research for subsequent industrial production of the developed medicine by Ukrainian manufacturers.

Key words: magnesium deficiency • magnesium salts • technology • oral solution

Souhrn

Problém nedostatku hořčíku je naléhavou otázkou moderního lidstva. Populace mnoha zemí má tendenci snižovat jeho příjem v denní stravě. Pokles jeho hladiny je způsoben stresem, špatným životním stylem, zvýšeným vylučováním z těla v důsledku užívání některých léků atd. Proto je vývoj přípravků obsahujících hořčík perspektivní vědeckou oblastí. V současné době se dává přednost kombinovaným přípravkům s více terapeutickými účinky. Vyvinuli jsme technologii pro přípravu kombinovaného perorálního roztoku pod názvem Maglycimet™, který se skládá z následujících účinných farmaceutických složek: magnesium-aspartát, magnesium-glutamát, glycin, methylkobalamin. Byly stanoveny technologické parametry přípravy roztoku. Byly studovány teplotní režimy a pořadí zapracování účinných a pomocných látek. Důležitým bodem přípravy tohoto léku byl zisk solí magnesium-aspartátu a magnesium-glutamátu přímo z reakční směsi. Na základě teoretických a experimentálních studií byly zvoleny technologické parametry pro jejich přípravy. V této experimentální studii byly hodnoceny hlavní ukazatele kvality roztoku v přípravném stádiu: vzhled, pH, hustota, kvantitativní obsah hořčíku, glycinu a methylkobalaminu. Výsledky naznačují nezbytnost dalšího výzkumu pro následné zavedení přípravku do průmyslové výroby ukrajinskými výrobci.

Klíčová slova: nedostatek hořčíku • hořečnaté soli • technologie • perorální roztok

D. V. Snehyrova
Postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy
Medicines of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Liudmila Grigorievna Almakaieva (✉), Doctor of Pharmacy, Professor
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
Head of the Scientific and Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines of the National University of Pharmacy
61168 Kharkiv, Valentynivska str. 4
e-mail: almakaeva@ukr.net

O. S. Kran
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Introduction

Magnesium is one of the most important macroelement of the human body. It regulates the state of

proLékaře.cz | 17.5.2024

cell membranes and participates in trans-membrane transport of sodium and calcium ions. Also magnesium ions take part in many metabolic reactions connected with the formation, accumulation, transfer and utilization of energy, free radicals and their oxidation products, neurochemical transmission and other functions[1]. However, nowadays the population of many countries has an insufficient magnesium intake and content in the body[2–5]. As a result, well-known symptoms of this element deficiency occur: irritability, fatigue, insomnia, apathy, muscle spasms and cramps, dizziness, nausea, numbness. Further magnesium deficiency can lead to more serious health problems such as cardiovascular diseases, diabetes, osteoporosis, infertility. That is why it is necessary to take magnesium-containing medicines in order to return the amount of magnesium back to normal.

Combined medicines contain two or more active pharmaceutical ingredients. Their advantages include: polycomponent pharmacological action, rational combination of composition and dose, ease of usage, and economic benefits. Examples of combined magnesium-containing medicines at the Ukrainian pharmaceutical market are as follows: Magne-B_6® in the form of an oral solution (magnesium lactate dihydrate, magnesium pidolate, pyridoxine hydrochloride), Asparkam® in the form of tablets and injection solution (potassium aspartate, magnesium aspartate), Cardioargin-Zdorovye® in the form of syrup and injection solution (arginine aspartate, diarginine succinate, magnesium aspartate, potassium aspartate) and others[6]. Also multivitamin medicines belong to this group, for example, Vitacap®, Supradin®, Vitrum®. The largest part of the combined magnesium-containing medicines, proposed for the Ukrainian consumer, contain in their composition only one magnesium compound with other active ingredients[6–7].

Nowadays at the pharmaceutical market of Ukraine, magnesium-containing medicines are presented as the following dosage forms: nearly 60% – tablets, 24% – injection and infusion solutions, 15% – other forms (powders, suspensions, solution for internal use)[7]. Due to the fact that there is no domestic magnesium-containing combined medicine in the form of an oral solution with stress-protective activity, and only one is imported, we have developed a technology for producing a combined oral solution with magnesium salts, glycine and methylcobalamin. The composition of the medicine includes magnesium aspartate and magnesium glutamate, which were selected based on the scientific literature and exploratory pharmacological studies[8, 9]. According to the structure they are chelated complexes of magnesium and amino acids and provide high bioavailability of magnesium. Elements in chelates often possess thousand-fold higher activity compared to the activity of the metal in the ionic state. Also, chelate complexes are practically non-toxic, well dissolved in water, they are not destroyed by microorganisms, and show stability in a wide range of pH values.

The aim of the research was to select the technological parameters for the preparation of a combined oral solution based on magnesium salts with glycine and methylcobalamin with stress-protective activity named Maglycimet™.

Experimental part

Materials

Following initial substances and active ingredients were used in the process of the composition and technology development: for the magnesium aspartate preparation – magnesium oxide (Wuqiang Liche Opto Co., Ltd., China) and L-aspartic acid (Shanghai Synnad Fine Chemical Co., Ltd., China); for magnesium glutamate – magnesium oxide (Wuqiang Liche Opto Co., Ltd., China) and L-glutamic acid (Hezhong Biochemical Manufacture Co., Ltd., China); glycine (Tessenderlo Chemie NV, Belgium); methylcobalamin (Ningxia Kingvit Pharmaceutical Co., Ltd., China). All the initial components met the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU)[10] and/or the European Pharmacopoeia (EP)[11]. Methylcobalamin met the requirements of the Japanese Pharmacopoeia[12]. Sodium metabisulfite (AppliChem, Germany) was added as an antioxidant. Sodium saccharinate (Cuzhou Chemicals Co., Ltd., China) was used as a sweetener and potassium sorbate (Makrohim, Ukraine) as a preservative. Their quality corresponds to the requirements of the EP[11]. Food flavoring agents «cherry», (Aroma-Gold, Ukraine) corresponded to TU U 15.8-23788752-001-2001 (Tehnicheskie Usloviya Ukrainyi – Technical Conditions of Ukraine). Purified water obtaining according to the requirements of EP served as solvent[13].

Methods

The object of the investigation is the process of the preparation of the combined oral solution Maglycimet™.

In the pharmaceutical development of oral solution organoleptic, physicochemical methods were used according to the requirements of SPhU[10] and EP[11]. Using the potentiometric method (SPhU, EP, 2.2.3.), the pH of the solution was measured and the completeness of the reaction was monitored. For this, a pH-meter Mi-180 («MARTINI instruments», Romania) was used. The density of the solution (SPhU, EP, 2.2.5.) was determined using a pycnometer. Quantitative determination of glycine was performed by HPLC method (SPhU, EP 2.2.29.). 2,4-dinitrofluorobenzene was used as a modifier. Chromatography was performed on a liquid chromatograph «Waters» (USA) with a UV detector, a column Symmetry C18 (3.9 × 150) mm, size of particles 5 μm. Quantitative determination of methylcobalamin was performed by HPLC method (SPhU, EP 2.2.29.). Chromatography was performed on a liquid chromatograph brand «Waters» (USA) with a UV detector under the following conditions: a chromatographic column (250 × 4.6) mm in size with octadecylsilyl silica gel (C18), size of particles 5 μm. Quantitative determination of magnesium was performed by the complexometric method (SPhU, EP, 2.5.11.). We used an electronic scales PA 194C («OHAUS», China) and measuring dishes of class A. During the research, all

proLékaře.cz | 17.5.2024

laboratory and analytical equipment, which have passed metrological certification, were used.

Results and discussion

A medicinal preparation is a product of pharmaceutical science that has a certain composition, dosage form, packaging, expiration date. It is intended for administration into the human or animal body for the purpose of diagnosing, treating or alleviating the symptoms of the disease or changing the state of the physiological functions of the body, as well as for diseases prevention[14]. A medicine should correspond to a number of requirements: it must be effective, safe, non-toxic, must have an accuracy of dosing of active substances, and maintains its stability during storage.

We have developed the composition of the combined oral solution Maglycimet™ based on the magnesium aspartate and magnesium glutamate. Organic derivatives of magnesium and amino acids from the chemical point of view are special compounds, which are called chelate complexes. They exhibit low toxicity and mostly good solubility in water. These complexes are not destroyed by microorganisms and stay stable in a wide range of pH values. Moreover, they effectively increase the bioavailability of metal captured inside[15]. Amino acid glycine and vitamin B_{12} – methylcobalamin – were additionally introduced into the composition. Glycine readily penetrates inside body tissues (including the brain tissue) and is well metabolized. It acts as a neurotransmitter in the brain and spinal cord, participates in reflex coordination, sensory signal processing and pain, normalizes and activates the inhibition processes in the central nervous system, improves the metabolic processes in tissues. It exhibits an antioxidant, anti-toxic effect, reduces psycho-emotional stress, improves mood, etc. In the developed medicine, methylcobalamin was chosen as an active pharmaceutical ingredient due to its valuable properties and the ability to regenerate and protect the nervous tissue. The justification for the selection of active pharmaceutical and auxiliary ingredients is described in the article[16]. The qualitative and quantitative composition of the solution is given in Table 1.

To obtain magnesium salts (aspartate and glutamate) directly during the process of solution production is an important advantage of this medicine preparation. This fact allows avoiding several steps in its manufacture and subsequently reduces its production costs[17, 18].

Aspartic and glutamic acids are dicarboxylic aliphatic amino acids. Therefore, the reaction of obtaining salts with bivalent magnesium can proceed through one or two carboxyl groups, depending on the selected reaction conditions[19]. The salt formation reaction of magnesium aspartate, which was carried out for the developed drug, is presented in Figure 1.

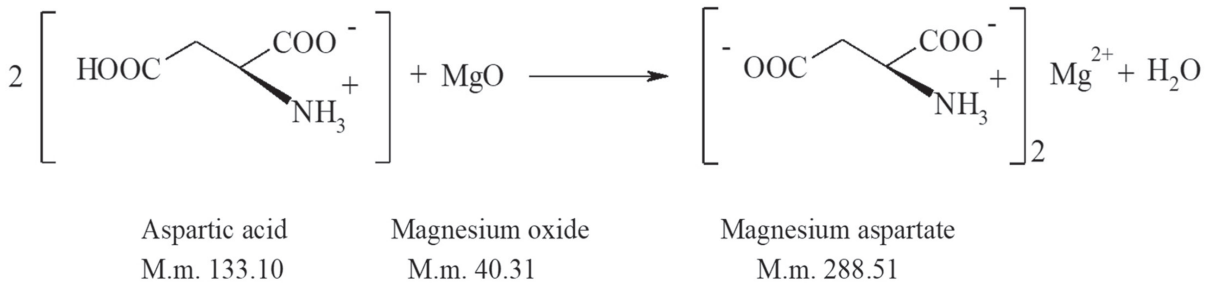


Fig. 1. The reaction of magnesium aspartate obtaining

Table 1. Composition of the oral solution

Substance	Quantity, g/100 ml	Role
Magnesium aspartate	8.313	Active ingredient
Magnesium glutamate	3.932	Active ingredient
Glycine	1.000	Active ingredient
Methylcobalamin	0.00025	Active ingredient
Sodium metabisulphite	0.150	Antioxidant
Sodium saccharinate	0.100	Sweetener
Potassium sorbate	0.150	Preservative
Flavoring agent «cherry»	0.600	Flavoring agent
Purified water	Up to 100 ml	Solvent

proLékaře.cz | 17.5.2024

According to the equation, aspartic acid reacts with magnesium oxide in a ratio 2 : 1. The formation of magnesium glutamate proceeds similarly. We took these data into account when calculating the quantitative composition of the developed medicine.

In order to obtain a high-quality and stable solution, we needed to choose optimal temperature conditions and reaction time for the production of the salts. We investigated the temperature regimes for magnesium aspartate and magnesium glutamate creation in an aqueous medium. Experimental data are presented in Table 2.

It was experimentally established that maintaining the temperature regime of the reaction significantly affected the process of salts formation. Therefore, the reaction mixture had to be maintained at a temperature of 100 °C for 10–15 minutes. At lower temperatures, the reaction course was not completed. The solution pH reaching in the range between 5.0–6.0 was considered as the criterion for the reaction termination. If necessary, pH correction with amino acid is possible.

Similar results were obtained in the study of magnesium glutamate: the complete dissolving of the input ingredients occurred at 100 °C after an interval of 10–15 minutes. The pH of the resulting transparent solution of magnesium salts of aspartic and glutamic acid reached the value of 5.3 ± 0.3.

One of the possible reasons of amino acids instability is their oxidation by atmospheric oxygen[20, 21]. In this case an oxidative deamination reaction probably undergoes[22, 23]. As a result of this reaction, the amino acid is converted to the corresponding keto acid and ammonia is released. To prevent such processes, the antioxidant sodium metabisulphite has been chosen and added to the solution immediately after obtaining the magnesium salts of amino acids. Since, at a temperature above 60 °C, the antioxidant can decompose with the release of sulfur dioxide[24], it was loaded after cooling the solution to a temperature 30 ± 5 °C.

Glycine is the simplest aliphatic amino acid[25, 26]. Like all amino acids, glycine is an amphoteric compound with a bipolar ionic structure. It exhibits strong pH dependence of the charge. In a strongly acidic medium it exists predominantly in the cationic form, and in the strongly alkaline form, in the anionic form. Glycine isoelectric point derived from the inflection point of its titration curve is 5.97. This point determines the conditions (acidity of the solution) under which almost all amino acid molecules exist in the form of zwitterions[27]. These simultaneously have both ionic states (ammonium a positively charged cationic group, a negatively charged anionic carboxyl group) and their net static charge is zero.

The amino acid glycine was added to the prepared solution of magnesium salts with sodium metabisulphite at pH 5.2 ± 0.5 and a temperature of 30 ± 5 °C.

Methylcobalamin is a bioavailable and metabolically active coenzyme form of B_{12} group vitamins. An important factor of the vitamin stability is the optimal pH, which ranges in an interval from 4 to 6[28]. This information was taken into account for technology developing. Vitamin was added to the solution after all other active pharmaceutical ingredients and sodium metabisulphite, eliminating a sharp shift in pH values. The pH value before adding B_{12} was 5.2 ± 0.5, which is in the range ensuring the substance stability. Separately, it should be noted that methylcobalamin is a photosensitive compound[28]. This should be taken into account when choosing packaging (primary, secondary) and determining the storage conditions of the medicine.

In order to produce a solution with pleasant organoleptic characteristics, saccharin sodium as a sweetener and «cherry» flavoring agent were added. Saccharin sodium is a thermally stable and hydrolysis-resistant compound. However, if the sweetener is heated for a long period of time, it is possible that its imide ring will split, and sweetness will be decreased[29]. This was taken into account when introducing a sweetener into the medicine. The «cherry» flavoring agent is a thermo-stable substance with good solubility in water.

One of the main factors of the drug quality is the preservation of its microbiological stability during storage[30]. Since our medicine is an oral solution in a multi-dose vial of 100 ml, a preservative should be added to the solution. As a result of microbiological research, potassium sorbate was chosen as a preservative. On the one hand, the range of stability of this preservative is quite wide – pH from 2 to 6.5[31]. On the other hand, potassium sorbate is a thermally unstable compound[32]. Therefore, it was introduced into the solution at a temperature of 25 ± 5 °C.

Table 2. The effect of temperature and mixing time on the salt formation process (the data for reaction of magnesium aspartate creation)

Ingredients' loading order	№	Temperature (°C)	The time of mixing, minutes	Observations
Purified water L-aspartic acid Magnesium oxide	1.	40	15–20	turbid, the precipitate was present
			20–30	
	2.	60	15–20	turbid, the precipitate was present
			20–30	
	3.	80	15–20	almost transparent, there was a fine suspension
			20–30	
	4.	100	10–15	transparent solution

proLékaře.cz | 17.5.2024

Considering all above-mentioned information, we proposed the following technology for the combined oral solution Maglycimet™. Purified water is poured into the solution preparation reactor and at a temperature of 70 ± 5 °C, the calculated amount of L-aspartic acid and magnesium oxide is added while stirring. The solution is gradually heated to 95 ± 5 °C and maintained at this temperature for 10–15 minutes. Then the calculated amount of glutamic acid and magnesium oxide in order to obtain the magnesium glutamate should be loaded. The mixture is stirred for 10–15 minutes at a temperature of 95 ± 5 °C. The pH of the solution should stay in the value of 5.3 ± 0.3. After the solution cooling to 30 ± 5 °C, the calculated amount of sodium metabisulphite and glycine is added while stirring, then it should be stirred for 10–15 minutes. Methylcobalamin and saccharin sodium are also added while stirring. Then the solution should be cooled to 25 ± 5 °C. At the next step potassium sorbate and the «cherry» flavoring agent are added with stirring for other 5–10 minutes. Finally, the purified water is added to the required volume, the solution is stirred for 10–15 minutes, filtered and poured into the primary packaging.

At the stage of preparation of the oral solution, organoleptic characteristics, solution pH, density, quantitative content of magnesium, glycine and methylcobalamin were studied to evaluate the pharmaceutical quality of the prepared solution. The determination was carried out according to the developed specification for the MQC project (methods of quality control). Quantitative content of magnesium was performed by the complexometric method (SPhU/Ph.Eur. 2.5.11), the content of glycine and methylcobalamin was determined by HPLC (SPhU/Ph.Eur. 2.2.29). The obtained results of three series of oral solution prepared according to the above-described technology are presented in Table 3.

Conclusion

Technological parameters of preparation of the combined oral solution named Maglycimet™ have been developed: temperature and time preparation modes, the order for loading of the main and auxiliary substances have been studied and determined. Based on the theoretical and experimental investigations, the time and temperature regimes have been selected for the preparation of active pharmaceutical ingredients of magnesium aspartate and magnesium glutamate. The salts were obtained directly in the reactor for solution preparation at a temperature of 95 ± 5 °C after 10–15 minutes. The optimum pH value of the resulting solution of magnesium salts of aspartic and glutamic acids should be in the value of 5.3 ± 0.3. The order and temperature conditions for loading of the remaining active pharmaceutical and auxiliary ingredients into the oral solution were established: sodium metabisulphite, glycine, methylcobalamin, sodium saccharinate were added separately at 30 ± 5 °C, then potassium sorbate and «cherry» flavoring agent at 25 ± 5 °C. The optimal technology for preparing of the oral solution Maglycimet™ was theoretically and experimentally substantiated. It was also confirmed by the data of quantitative determination of active substances in accordance with the specifications for the MQC project. The results of the evaluation of the three obtained series of oral solution according to the above indicated technology confirm the correctness of the chosen parameters of the technological process. Thus, at this stage of the research a number of critical factors of the technological process are determined, which will be used in the future for validation. Research revealed great prospects for a further study of the stability of the medicine and the development of scientific and technical documentation that is necessary for the introduction of such combined oral solution based on magnesium salts into industrial production.

Acknowledgement

The work was carried as a part of research work: «Composition development, technology and biopharmaceutical research based on natural and synthetic raw materials» (State registration number in Ukraine 0114U000945).

Conflict of interest: none.

Table 3. The quality parameters of the oral solution at the preparation stage

Indicators (MQC project)	**Series number**		
	1261118	2261118	3271118
pH (SPhU/ *Ph.*Eur.,2.2.3): **(5.0–6.0)**	5.38	5.42	5.44
Colour (visually) **(light pink)**	Complies	Complies	Complies
Density (SPhU/ *Ph.*Eur., 2.2.5): 1.060–1.080 (d (20/20))	1.073	1.074	1.074
Quantitative composition:			
Glycine (SPhU/ *Ph.*Eur., 2.2.29): 9.50–10.50 mg/ml	9.835	9.840	9.843
Methylcobalamin (SPhU/ *Ph.*Eur., 2.2.29): 0.00225–0.00275 mg/ml	0.00253	0.00254	0.00258
Magnesium: (SPhU/ *Ph.*Eur., 2.5.11): 9.00–11.00 mg/ml	10.56	10.58	10.60

proLékaře.cz | 17.5.2024

References

1. **Tarasov E. A., Blinov D. V., Zimovina U. V., Sandakova E. A.** Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy. Terapevticheskii arkhiv 2015; 87(9), 114–122.
2. **DiNicolantonio J. J., O'Keefe J. H., Wilson W.** Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. Open Heart 2018. https://openheart.bmj.com/content/openhrt/5/2/e000775.full.pdf (20. 9. 2018.).
3. **Bertinato J., Wang K., Hayward S.** Serum magnesium concentrations in the Canadian population and associations with diabetes, glycemic regulation, and insulin resistance. Nutrients 2017; 296(3), 82–93.
4. **Naithani M., Bharadwaj J., Darbari A.** Magnesium: The fifth electrolyte. J. Med. Nutr. Nutraceut. 2014; 3(2), 66–72.
5. **Al Alawi A. M., Majoni S.W., Falhammar F.** Magnesium and human health: perspectives and research directions. Int. J. Endocrinol. 2018. https://pdfs.semanticscholar.org/8c1d/9bc1eff97b16284c45d5f97dcfe0a23a1e83.pdf (13. 9. 2018).
6. Kompendium. https://compendium.com.ua/ (25. 2. 19).
7. **Snegirev V. P., Iakovleva L. V., Snegireva D. V., Almacaeva L. G.** Soedineniya magniya: lekarstvennye sredstva, ikh potreblenie i perspektivy sozdaniya novogo preparata. Chast' 1. 100 magniysoderzhashchikh lekarstvennykh preparatov ukrainskogo farmatsevticheskogo rynka. Vestnik farmatsii 2017; 4, 33–43.
8. **Coudray C., et al.** Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. MAGNESIUM RES. 2005; 18(4), 215–223.
9. **Schuchardt J. P., Hahn A.** Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium-an update. Curr. Nutr. Food Sci. 2017; 13(4), 260–278.
10. **Derzhavna Farmakopeya Ukrayini: v 3 t.** Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likarskih zasobiv». – 2-e vid. – Harkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likarskih zasobiv» 2014–2015.
11. **European Pharmacopoeia, 9th ed.** European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016.
12. **Japanese Pharmacopeia, 16th ed.** The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan 2014.
13. **European Directorate for the Quality of Medicines.** European Pharmacopoeia. 9th Edition 2016; 3935.
14. **Pertsev I. M.** Likarskiy preparat. Farmatsevtichna entsiklopedIya. https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2078/likarskij-preparat (20. 2. 19.).
15. **Rylander R.** Bioavailability of magnesium salts – A review. J. Pharm. Nutr. Sci. 2014; 4, 57–59.
16. **Snehyrova D. V., Almakaeva L. G.** Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methylcobalamin. J. Pharm. Sci. Res. 2019; 2, 310–313.
17. **Adler C., et al.** Process development for active pharmaceutical ingredients following a developmental cascade. Chimia 2006; 60(9), 523–529.
18. **Bumpas J., Betsch E.** Exploratory study on active pharmaceutical ingredient manufacturing for essential medicines. Washington 2009.
19. **Volpin M. E., Yatsimirskiy K. B.** Neorganicheskaya biohimiya. Moskva: Mir 1978.
20. **Davies M. J.** Protein oxidation and peroxidation. Biochem. J. 2016; 473(7), 805–825.
21. **Kohen R., Nyska A.** Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. Toxicol. Pathol. 2002; 30 (6), 620–650.
22. **Komov V. P., Berezov T. T., Shvedova M. T.** Biologicheskaya himiya. Moskva: Yurayt 2014.
23. **Shanbhag V. M., Martell A. E.** Oxidative deamination of amino acids by molecular oxygen with pyridoxal derivatives and metal ions as catalysts. J. Am. Chem. Soc. 1991; 113(17), 6479–6487.
24. PubChem. Sodium metabisulphite. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium_metabisulfite (13. 2. 19.).
25. **Meerza A. R., Pathan S. B., Buddolla V., Senthilkumar R.** Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: A review. Oxid. Med. Cell. Longev. 2017; 2017, 1–8.
26. **Petrat F., Boengler K., Schulz R., Groot H.** Glycine, a simple physiological compound protecting by yet puzzling mechanism(s) against ischaemia–reperfusion injury: current knowledge. Br. J. Pharmacol. 2012; 165(7), 2059–2072.
27. **Zhang Z., Wang W., Kang Y., Zong L., Wang A.** Glycine-assisted evolution of palygorskite via a one-step hydrothermal process to give an efficient adsorbent for capturing Pb(II) ions. RSC Adv. 2015; 5(117), 96829–96839.
28. **Vandamme E. J.** Biotechnology of vitamins, pigments, and growth factors. England: Esliver science 1989; 257–261.
29. **Dhartiben B. K., Aparnathi K. D.** Chemistry and use of artificial intense sweeteners. Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci. 2017; 6(6), 1283–1296.
30. **Kommanaboyina B., Rhodes C. T.** Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999; 25(7), 857–868.
31. **Liebert M. A.** Final report on the safety assessment of sorbic acid and potassium sorbate. J. Am. Coll. Toxicol. 1988; 7(6), 837–880.
32. **Campos C. A., Alzamora S.M., Gerschenson L. N.** Sorbate destruction and non-enzymatic browning in model aqueous systems. Food Sci. Technol. Int. 1997; 6, 405–411.

proLékaře.cz | 17.5.2024

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

XLI. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP

Kouty u Ledče nad Sázavou, 22. až 24. května 2019

V termínu od 22. do 24. 5. 2019 byly pořádány XLI. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce v konferenčním hotelu Luna v Koutech u Ledče nad Sázavou. Konference byla rozdělena do několika odborných bloků týkajících se nových trendů a výzkumu v oblasti radiofarmak, radiofarmaceutických metodik a legislativy. Na akci bylo přítomno celkem 77 účastníků a bylo prezentováno 15 odborných sdělení.

V prvním dni byla přednesena sdělení z oblasti nových trendů v oblasti radiofarmak. Dr. J. Štěpán pěknou souhrnnou prezentací popsal detaily tzv. „uhlíkové chemie“ na bázi radionuklidu ^{11}C. Od jeho výroby na cyklotronu přes chemické syntézy, značení prekurzorů po některé aplikace. Nově bylo na konferenci zavedeno diskuzní sdělení „kulatý stůl“ moderovaný doktorkou K. Žilkovou, které se zaměřilo na problematiku aplikace pokynu LEK-17 na radiofarmaceutických pracovištích. Podrobně bylo rozebráno především guideline pro přípravu radiofarmak v čistých prostorách. Na tuto debatu ve čtvrtek také navazovala přednáška paní doktory Jungové ze SÚKLu, která doplnila a specifikovala požadavky LEK-17 z hlediska státní autority.

Druhý den konference byl zahájen přednáškou o radionuklidové cisternografii a průkazu likvorei v praxi. Magistrem I. Tichým byla popsána metodika tohoto vyšetření za pomocí přípravku ^{111}In-DTPA (Tichý I. Radionuklidová cisternografie a průkaz likvorei v praxi). V dopoledním programu byla prezentována nová metoda pro kontrolu kvality přípravku SESTAMIBI. Prezentace shrnovala rychlou metodu pro analýzu radiochemické čistoty pomocí tenkovrstvé chromatografie (Kukleva E. Nová rychlá metoda kontroly kvality SESTAMIBI aneb čistota MIBI za 10 minut bez chloroformu). Legislativní blok byl okořeněn vyzvanou zahraniční přednáškou doktora J. Šimečka, která rozebírala podávání neregistrovaných radiofarmak pro diagnostiku a terapii onkologických onemocnění v celosvětovém měřítku. Velmi vhodnou formou legislativních kazuistik popsal problematiku přípravy/výroby nových radiofarmaka v různých státech Evropy, blízkého východu, USA a Austrálie. Do kontrastu globální legislativy postavil problematiku příprav neregistrovaných přípravků v ČR. V oblasti výzkumu radiofarmak bylo prezentováno mnoho zajímavých poznatků, např. doktor P. Bárta přednesl sdělení týkající se značení anti-VEGFR2 monoklonální protilátky SPECT zářiči a *in vitro* testování její afinity k cílovému receptoru.

Na konferenci byl letos nově zařazen Edukativní blok, který seznamuje posluchače s novým tématem, se kterým se mohou ve své praxi v brzké době setkat. Pro letošní ročník bylo vybráno téma „Chemie ^{68}Ga: od přípravy po značení“, kterého se zhostili doktor M. Vlk a docent J. Kozempel. Tento blok byl doplněn o praktickou instruktáž eluce galiového generátoru a automatických modulů pro značení kitů.

Na společenském večeru při výkladu sládka z jednoho známého pivovaru a sklence speciálního piva se nesla plodná debata o různých spolupracích pracovišť na klinických, výzkumných nebo legislativních záležitostech.

Poslední den konference byl ozvláštněn očekávanou zvanou přednáškou doktorky M. Benešové, která hovořila o současnosti i budoucnosti kombinované diagnózy a léčby rakoviny. Ve své prezentaci podrobně shrnula tzv. „novou éru“ nukleární medicíny s přípravky na bázi PSMA a SSTR. Byly představeny jednotlivé studie s přípravky „Heidelberské série“ ^{68}Ga-PSMA-11 a ^{18}F-PSMA-1007 a další možná analoga značená konvenčními i nekonvenčními radionuklidy (^{44}Sc, ^{152}Tb, ^{213}Bi, ^{225}Ac, ^{177}Lu aj.)

Součástí konference bylo také Plenární zasedání členů Radiofarmaceutické sekce ČSNM, kde se rozebírala aktuální témata LEK-17, úhradová vyhláška, vzdělávání, pořádání dalších ročníků konference a jiné.

Pracovní dny byly nabité velmi pěknými odbornými přednáškami z výzkumu a aktuálního dění na poli radiofarmacie. Do příštích ročníků budeme usilovat o zvýšení počtu účastníku a udržení odborné úrovně akce.

Za finanční podporu akce děkujeme všem zúčastněným sponzorům, kteří prezentovali své přípravky, přístroje nebo výrobky na stáncích v průběhu celé konference.

PharmDr. Adam Čepa, Ph.D.

UHLÍK-11 V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ŠTĚPÁN J.
KRNM FN a LF MU, Brno
e-mail: stepan.jiri@fnbrno.cz

Úvod: Uhlík-11 je pozitrony emitující radionuklid zvláště cenný pro značení řady biologicky významných sloučenin pro zobrazování pozitronovou emisní tomografií, protože jeho zabudováním do organické molekuly se nemění její chemická struktura a biologické chování. Poločas přeměny uhlíku-11 je 20,4 min a přeměňuje se na stabilní bor-11 za emise pozitronu – antičástice elektronu.

Metodika: Literární zpracování uvedené problematiky.

proLékaře.cz | 17.5.2024

Výsledky: Přednáška uvádí výrobu C-11 pomocí cyklotronu, zamyšlení nad možnosti použití C-11 v chemické syntéze, značení chemických prekurzorů pro radiofarmaka uhlíkem-11, obecné úvahy pro práci s C-11, reakce radioaktivního značení.

Závěr: S 20,4minutovým poločasem C-11 je omezená dostupnost výchozích reagencií značených C-11. Nicméně chemie uhlíku je extrémně přizpůsobivá. V podstatě jakákoliv organická molekula se může značit uhlíkem-11 a studovat v těle bez pomoci biomimetických analogů, které se mohou chovat velmi rozdílně než jejich mateřské molekuly. Od sedmdesátých let 20. století a prvního použití radioaktivního indikátoru značeného C-11 pro zobrazování neuroreceptorů PETem bylo vyrobeno velké množství radiofarmak značených C-11. Tato všestrannost je velkou silou chemie uhlíku-11 a radiofarmak značených C-11 a budoucnost v této oblasti bude omezená jen tvořivostí chemiků a rozvojem znalostí biochemie *in vivo*.

SPECIFICKÉ MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZOVÁNÍ – ZNAČENÉ APTAMERY NA BÁZI NUKLEOVÝCH KYSELIN

ČEPA A., KOMÁREK P., SOLAR N., ZOGALA D.
RIP IKEM, Praha
e-mail: cepa@ikem.cz

Úvod: Molekulární zobrazování je nová diagnostická disciplína umožňující zobrazování, charakterizování a kvantifikování biologických procesů na molekulární úrovni. Radioaktivně značené aptamery se stávají novou generací molekulárních sond, které lze využít k velmi selektivní a přesné diagnostice/terapii.

Metodika: Sdělení se zaměřuje na aktuální novodobé molekulárně diagnostické sondy na bázi RNA a DNA aptamerů. Aptamery jsou látky mimikující vlastnosti protilátek, případně peptidů. Jejich velikou výhodou je vysoká teplotní a pH stabilita, absence imunogenicity, vysoká afinita k cílovému antigenu a relativně jednoduchá a rychlá produkce. Literatura popisuje celou řadu radioaktivně značených aptamerů, které byly použity pro molekulární zobrazování, ^{99m}Tc-NX21190 vázající se na neutrofilní elastázu, ^{99m}Tc-MAG-EGFRvIII s vysokou vazbou k EGFR, dále 64Cu-AS1411 s vysokou afinitou k nucelolinu a vysokou internalizační schopností. Aptamery byly také zkoušeny jako dopravníky různých genetických sond PSMA apt-siRNA128.

Výsledky: Literatura popisu velkou variabilitu využití radioaktivně značených RNA/DNA aptamerů radionuklidy použitelnými pro SPECT či PET zobrazování (^{99m}Tc, ^{111}In, ^{64}Cu, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{89}Zr aj.). Díky svým vlastnostem podobným protilátkám, přesné chemické specifikaci struktury, snadné konjugaci s chelátory, menší molekulové hmotnosti a rychlé biodistribuci se zdají být tyto látky novou generací molekulárních sond.

Závěr: Z podrobných preklinických studií značených aptamerů je zřejmý vysoký potenciál těchto prób pro diagnostiku, terapii nebo teranostiku v nukleární medicíně.

TERANOSTICKÉ RADIONUKLIDY A RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ULLMANN V., HAVEL M., KOLÁČEK M., KRAFT O., GOLISOVÁ J.
Klinika nukleární medicíny, FN Ostrava
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

Teranostika je medicínská strategie, která cíleně kombinuje diagnostiku s terapií. Molekulární zobrazení v nukleární medicíně a biologicky cílená radionuklidová terapie umožňují integrovat individuální (personalisovanou) diagnostiku a cílenou terapii do společného oboru, pro který se nově začal používat název teranostika či teragnostika.

Radionuklidy vhodné pro teragnostiku mohou být v zásadě trojího druhu:

1. Jeden „monoteranostický“ radionuklid se smíšenou radiací beta$^-$ + gama, beta$^-$ + beta$^+$, alfa + gama nebo alfa + beta$^+$, kterým je se označí příslušné biologicky cílené radiofarmakum. Gama či pozitronová emise umožňuje scintigrafické zobrazení planární/SPECT nebo PET. Emitované elektrony beta nebo částice alfa způsobují radiobiologický terapeutický efekt požadované likvidace patologických buněk v cílové tkáni, kde se radiofarmakum vychytalo.

Nejznámějším příkladem takového „monoteranostického“ radionuklidu je klasický radiojód ^{131}I, jehož gama záření energie 364 keV umožňuje provést scintigrafii (planární či SPECT), zatímco elektrony beta$^-$ mohou vykonávat terapeutický účinek – při podstatně vyšší aplikované aktivitě. Používá se již celá desetiletí v tyreologii. Nověji se používá i monoklonální protilátka tositumomab značená jódem-131 (Bexxar) pro terapii lymfomů. Další „monoteranostické“ radionuklidy se smíšenou radiací jsou lutetium ^{177}Lu, experimentálě terbium ^{149}Tb se smíšenou radiací alfa-beta.

2. Dva radioizotopy téhož prvku, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta$^+$ pro scintigrafickou diagnostiku, druhý izotop vyzařuje elektrony beta$^-$ nebo alfa-částice pro terapeutický účinek. Takovými dvojicemi mohou být jód ^{123}I pro scintigrafii a jód ^{131}I pro terapii (používá se především v tyreologii), zatím experimentálními dvojicemi teranostických radionuklidů je pozitronový izotop ^{64}Cu pro zobrazení PET a beta$^-$ izotop ^{67}Cu pro terapii, podobně skandium ^{64}Sc/^{67}Sc nebo dvojice ytrium ^{86}Y pro PET diagnostiku a ^{90}Y pro beta-terapii.

3. Dva různé radioizotopy různých prvků, z nichž jeden emituje fotony gama či pozitrony beta$^+$ pro scintigrafii, druhý radionuklid je zářičem beta$^-$ nebo alfa pro terapii.

Jako nosiče *teranostického* účinku u nádorových onemocnění jsou nejvhodnější **radioimunokonjugáty** monoklonálních protilátek vzhledem k možnosti navázání diagnostických a následně terapeutických radionuklidů.

V přednášce rozebíráme fyzikální vlastnosti radionuklidů pro značení monoklonálních protilátek pro scintigrafickou diagnostiku (^{99m}Tc, ^{111}In, ^{123}I, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{89}Zr) a biologicky cílenou radionuklidovou terapii (^{90}Y, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{223}Ra, ^{227}Th, ^{225}Ac) – rozpadová schémata a změře-

proLékaře.cz | 17.5.2024

ná spektra na našem pracovišti. Některé alfa radionuklidy s rozpadovým řetězcem fungují jako „*in vivo generátory*"; analyzujeme možnosti úniku dceřiných radionuklidů z monoklonální protilátky.

Více informací na:
http: //www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm
http: //www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#BiologTerapie
http: //www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklTerapie

RADIONUKLIDOVÁ CISTERNOGRAFIE A PRŮKAZ LIKVOREI V PRAXI

TICHÝ I., BERNÁTEK J., BENEDA A., KOČICOVÁ V., POPELKA K.
ONM, Nemocnice Kyjov, příspěvková organizace
e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

Úvod: Radionuklidová cisternografie jako jedno z méně častých nukleárně medicínských vyšetření umožňuje zobrazení intrakraniálního subarachnoidálního prostoru pomocí radiofarmak. Likvorea je odtékání mozkomíšního moku v důsledku komunikace mezi subarachnoidálním a extrakraniálním prostorem.

Metodika: Radiofarmakem první volby je v současnosti ^{111}In-DTPA ($T_{1/2}$ = 67 hod., 20–40 MBq). Průkaz likvorei vyžaduje multidisciplinární spolupráci několika odborníků. Ve spolupráci s neurologem je RF aplikováno lumbální punkcí do páteřního kanálu. Otorinolaryngolog provede tamponádu uší a nosu. Scintigrafické zobrazení se provádí za 4 až 6 hodin, další za 24, popř. 48 nebo i 72 hodin po aplikaci. Následující den se provede proměření tampónů ve studnovém detektoru a porovnání aktivit identického objemu vzorků tekutiny získané z jednotlivých tampónů se vzorkem séra z krve pacienta. Za pozitivní nález se považuje takový, kdy hodnota aktivity tekutiny z tampónu je nejméně 3–5krát vyšší než aktivita séra identického objemu.

Výsledky: Na příkladu dvou pacientů vyšetřených v letošním roce pro suspektní likvoreu bylo demonstrováno využití laboratorní centrifugy (3000 otáček/min, 3 min) při získání vzorků tekutiny z jednotlivých tampónů a séra pacientů.

Závěr: Radionuklidová cisternografie zůstává i přes nástup nových zobrazovacích modalit (CT, MR) spolehlivým pomocníkem při zobrazování likvorových prostorů a zejména při průkazu úniku mozkomíšního moku nosem (rinorea) nebo uchem (otorea).

NOVÁ RYCHLÁ METODA KONTROLY KVALITY SESTAMIBI ANEB ČISTOTA MIBI ZA 10 MINUT BEZ CHLOROFORMU

KUKLEVA E., SUCHÁKOVÁ P.
FJFI ČVUT, Praha
e-mail: ekaterina.kukleva@fjfi.cvut.cz

Úvod: Cílem této práce bylo zjednodušení, zrychlení a snížení množství organického odpadu při kontrole kvality ^{99m}Tc značeného radiofarmaka SESTAMIBI. V současné době je využívanou metodou kapalinová extrakce chlorofor : fyziologický roztok, při které je vyšší riziko kontaminace pracovního prostoru a personálu. Známé chromatografické metody neposkytují dostatečné rozdělení radiofarmaka a nečistot a navíc jsou časově náročné.

Metodika: Na základě několika studovaných metod byly zvoleny dvě doplňující se chromatografické metody. Pro separaci hydrofilního a lipofilního SESTAMIBI se ukazuje jako nejvýhodnější metoda chromatografický papír Whatman 4 (W4) s mobilní fází methylethylketon (MEK). Pro stanovení technecistanového aniontu lze použít ITLC-SG s mobilní fází fyziologický roztok (FR).

Výsledky: Při stanovení W4: MEK bylo zjištěno, že hydrofilní SESTAMIBI spolu s koloidním techneciem zůstává na startu, avšak lipofilní SESTAMIBI s technecistanem putuje s čelem. Čas vzlínání po dráze 6 cm byl 4–6 minut. V případě ITLC-SG: FR technecistan putuje s čelem na rozdíl od SESTAMIBI a ostatních nečistot, které zůstávají na startu. Čas analýzy při délce dráhy 6 cm byl také 4–6 minut. Kombinací obou metod lze docílit důkladné kontroly čistoty studovaného radiofarmaka.

Závěr: Jedná se o kombinaci rychlých metod, které používají běžně se vyskytující mobilní a stacionární fáze. Tyto metody poskytují snadnou detekci nečistot za využití chromatografického skeneru, přičemž lze jednoduše uchovávat získaná data. Další výhodou těchto metod je výrazné rozdělení jednotlivých složek, což zabezpečuje jednoduché vyhodnocení získaných výsledků a předchází falešně pozitivním výsledkům.

MOŽNOSTI MODALITY PET/CT S FLUOROCHOLINOM-F18 U PACIENTOV S KARCINÓMOM PROSTATY, JEJ KLINICKÉ VYUŽITIE A POTENCIÁLNY VPLYV NA ROZHODOVANIE O LIEČBE V PROTON THERAPY CENTER

KALISKÁ L., MÁCA P.
Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Praha
e-mail: lucia.kaliska@hotmail.com

Úvod: Karcinóm prostaty (KP) je najčastejším malígnym nádorom u mužov. Pre voľbu optimálnej liečby je nutné presné stanovenie rozsahu ochorenia. Vyšetrenie pozitrónovou emisnou tomografiou (PET) je v onkologickej praxi dobre etablovanou zobrazovacou modalitou. Najčastejšie používané rádiofarmakum pre PET, fluorodeoxyglukóza-F18, nie je dostatočne citlivé pre detekciu karcinómu prostaty a jeho metastáz. Z palety známych pozitrónových rádiofarmák určených k celotelovej detekcii lézií KP bol v ČR do roku 2018 jediným registrovaným a dostupným prípravkom fluorocholine-F18 (FCH).

Metodika: Pacienti s KP predstavujú v Proton Therapy Center Czech (PTC) početnú skupinu pacientov liečených rádioterapiou protónovým lúčom. Cieľom príspevku je priniesť prehľad o možnostiach modality PET/CT s FCH v rôznych klinických situáciách karcinómu

proLékaře.cz | 17.5.2024

prostaty a zároveň na praktických príkladoch prezentovať vplyv vyšetrenia na ďalší manažment pacientov s KP. PET/CT s FCH je v PTC používaná: 1. k stagingu stredne a vysoko rizikového KP pred zamýšľanou kuratívnou liečbou u lokalizovaného ochorenia, 2. k detekcii recidívy ochorenia pri biochemickom relapse, 3. k monitorovaniu efektu liečby u diseminovaného kastračne naivného aj kastračne rezistentného KP.

Výsledky: PET/CT s FCH predstavuje 20–25 % všetkých PET/CT vyšetrení v PTC. Počty vyšetrení majú celkove vzostupný trend a v súčasnosti je viac ako polovica vyšetrení indikovaná z externých pracovísk. Počet vyšetrení sa výrazne zvýšil najmä v posledných 3 rokoch – 2016, 2017, 2018, čo činí 173, 353, 513 vyšetrení ročne. Približne štvrtina vyšetrení je realizovaných ako iniciálny staging, menej ako 5 % predstavuje monitorovanie efektu liečby pri diseminovanom ochorení. Najväčšiu skupinu predstavuje lokalizácia recidívy pri biochemickom relapse, kde je známa limitácia modality detegovať ložisko recidívy pri hodnotách PSA nižších ako 5 µg/ml.

Závěr: Podľa našich skúseností predstavuje PET/CT s FCH efektívnu zobrazovacia modalitu pri detekcii uzlinového postihnutia, kostných aj viscerálnych metastáz karcinómu prostaty a čiastočne aj pri hodnotení lokálneho postihnutia. Môže významne ovplyvniť rozhodovanie o liečbe u pacientov s KP tak pri iniciálnom stagingu, ako aj pri recidíve ochorenia. Pri lokalizácii recidívy KP pri biochemickom relapse stúpa pravdepodobnosť záchytu recidívy s rastúcou hladinou PSA, pričom pri nižších hodnotách nemusí byť recidíva pomocou FCH detekovateľná.

ZNAČENÍ ^{111}IN-OXINEM

ŽILKOVÁ K.
Oddělení nukleární medicíny, FN Hradec Králové
e-mail: katerina.zilkova@fnhk.cz

Nukleární medicína, kromě standardních zobrazení pomocí radiofarmak, umožňuje i značení krevních elementů pomocí radionuklidů. Značené krevní elementy se používají pro sledování jejich biologické distribuce, funkce a doby přežívání. V tuto chvíli již není dostupný ^{51}Cr a výběr radionuklidů na značení se omezil v podstatě na použití ^{99m}Tc a ^{111}In.

^{111}In-oxine není specifické agens pro některý z krevních elementů a je použitelný pouze pro *in vitro* značení. ^{111}In-oxine je neutrální komplex, jeho lipofilita umožňuje průchod přes buněčnou membránu. V buňce poté ^{111}In vytvoří chelátovou vazbu se subcelulárními složkami, která je výrazně pevnější než s oxinem.

Do *in vitro* značení krevních elementů vstupuje spousta faktorů, které mají vliv na výsledek. Na jedné straně je stav pacienta. Jeho onemocnění může mít vliv na počty krevních buněk, vliv na sedimentaci. Sedimentaci také mohou ovlivnit léky, které pacient užívá. Na straně druhé jsou faktory, které ovlivňují vlastní značení radionuklidem. V první řadě je to poměr a výběr antikoagulačních a sedimentačních činidel. Jako antikoagulační činidlo se vždy používá ACD roztok a to v poměru 1 ml na 6 ml plné krve. Jako sedimentační médium je používán HES roztok v 6% nebo 10% koncentraci a v poměru 1 ml na 10 ml plné krve. Nejdůležitější vliv na efektivitu značení má pH. Pro většinu elementů je potřeba pH 7,2–7,4, pro značení trombocytů je výhodnější nižší pH 6,5–7, které zamezí jejich spontánní agregaci. A v neposlední řadě má vliv na značení i použití značícího a promývacího média. Plazma bez buněk je krevním elementů nejbližší, nicméně při značení může dojít k navázání radionuklidu i na proteiny plazmy a snížit tak efektivitu značení. Proto se používá i promývání fyziologickým roztokem nebo fosfátovým pufrem. Je vždy nezbytné značený element správně separovat a při odebírání jednotlivých vrstev dbát na to, aby nedošlo k jejich promísení. Jinak opět hrozí snížení účinnosti značení při navázání ^{111}In na jiné struktury a na snímcích by mohly působit jako vysoké pozadí.

Po značení je potřeba vždy provést kontrolu účinnosti značení a ověřit viabilitu buněk. Viabilita konečného produktu může být ovlivněna i při zpětné aplikaci pacientovi. Nejčastěji špatnou manipulací či použitím špatné velikosti jehly.

Při značení ^{111}In-oxinem se jednotlivé metody značení uvaděné v SPC, guideline EANM, Technologist's Guide of Radiopharmacy EANM, Sampson's Textbook of Radiopharmacy atd. vždy liší alespoň v jednom z faktorů výše uvedených. Nejčastěji v použití látek pro promývání nebo v použitých otáčkách při centrifugaci. Ať už zvolíme jakýkoliv postup, je nezbytné jej validovat. A při jakékoliv změně parametrů či činidel upravit SOP a validaci opakovat.

SOUČASNÁ LEGISLATIVA V OBLASTI RADIOFARMAK – NÁZORY A PŘIPOMÍNKY

KOMÁREK P. †
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Radioizotopové pracoviště IKEM, Praha

Úvod: Veškerá činnost ve všech oblastech je řízena předpisy, mezi něž náleží zákony, vyhlášky a další nařízení. To platí i pro oblast zdravotnictví, kde jsou rozděleny podle oborů a specializovaných činností, včetně požadavků na vzdělávání, výkonů praktické činnosti a udržování úrovně celoživotních zdravotnických služeb.

Metodika: Zákony, vyhlášky a nařízení pro postgraduální vzdělávání člení MZ ČR podle činností lékařů a farmaceutů a nelékařských zdravotnických pracovníků.

Výsledky: V oblasti organizačních, metodických, ekonomických a legislativních aspektů je potřeba přizpůsobit činnosti související s reálnou praxí v radiofarmacii, nejen v oblasti lékových forem, ale i řetězcem výzkum, výroba/příprava, použití. To vyžaduje materiální, personální a technické vybavení v souladu s potřebami moderní zdravotnické péče.

proLékaře.cz | 17.5.2024

Řada zákonných a podzákonných předpisů je již schválena a v současné době probíhají i nové návrhy na uspořádání legislativy v oblasti radiofarmak a jejich schvalování na úrovni Ministerstva zdravotnictví ČR.

Závěr: Otázky a poznámky:

1. Je současná radiofarmaceutická legislativa přínosná jak pro teoretickou i praktickou činnost a podporu rozvoje a vývoje v oblasti radiofarmak?
2. Bude podle nové legislativy odpovídat personální vybavení pracovišť pro přípravu radiofarmak?
3. Na řadě pracovišť je potřeba aktuální řešení optimalizace prostorového vybavení.

PŘÍPRAVA A PODÁVÁNÍ NEREGISTROVANÝCH RADIOFARMAK

ŠIMEČEK J.
Isotope Technologies Garching GmBH
e-mail: jakub.simecek@itg-garching.de

Podávání neregistrovaných radiofarmak pro diagnózu a terapii onkologických onemocnění na odděleních nukleární medicíny je až na výjimky celosvětově běžnou praxí. Jednak v této kategorii neexistuje mnoho registrovaných léčiv, jednak je komplikované centrálně vyrábět a dále distribuovat radiofarmaka s krátkým poločasem. Na druhou stranu je často poměrně snadné připravit např. ^{68}Ga, ^{177}Lu, ^{225}Ac, ^{64}Cu či ^{89}Zr radiofarmakum přímo na oddělení – a to buď prostým smícháním z SVP konformních komponent, nebo jiných výchozích látek charakterizovaných dle ověřených metod na základě současného stavu vědeckého poznání.

V ČR se přes vysoký standard vybavení a nesrovnatelně vysokou úroveň personálu v laboratořích při nukleárně medicínských zařízení bohužel nedaří rozšířit standard nabízené péče o cílená radiodiagnostika/terapeutika, a zařadit se tak na úroveň nejenom našich západních a jižních sousedů, ale dohnat v tomto smyslu země jako Indie, Pákistán, Střední východ či oblasti Střední a Jižní Ameriky.

Problematickým bodem na cestě k personalisované medicíně je legislativa, která na rozdíl od jiných regionů neumožňuje odborné posouzení, diskuzi s pacientem a konečně podání farmaka ošetřujícím lékařem. Naopak rozhodnutí, resp. doporučení, vydává SÚKL, který se musí vyrovnat s břemenem odpovědnosti a ve své ostražitosti tak vyžaduje pro látky experimentálního charakteru (čistě formální výraz vzhledem k existenci dat z desítek tisíců vyšetřených pacientů) dokumentaci srovnatelnou se třetí fází klinického testování, což v reálných podmínkách (relativně nízká četnost onemocnění) není proveditelné. Přičemž rizika použití jsou minimální vzhledem k nepatrným množstvím podávaného léčiva. Navíc existují četná doporučení odborných společností ať už ze zemí EU, USA či např. Austrálie.

Při posuzování neregistrovaných radiofarmak je třeba vzít v potaz jejich specifika (množství, specificita, selektivita, poločas fyzikální i biologický), tolik odlišná od běžných léčiv. Dále je čas oprostit se od zakořeněného byrokratického hodnocení a přenesení odpovědnosti do rukou odborníků a umožnit tak českým lékařům využití nikoliv pouze schválené a hrazené, ale té nejlepší dostupné léčby.

GA-68 ZNAČENÉ PYOVERDINY PRO ZOBRAZOVÁNÍ INFEKCÍ ZPŮSOBENÝCH *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

PETŘÍK M.[1], UMLUFOVÁ E.[1],RACLAVSKÝ V.[2], PALYZOVÁ A.[3],HAVLÍČEK V.[3], NOVÝ Z.[1], HAJDÚCH M.[1],DECRISTOFORO C.[4]
[1]Ústav molekulární a translační medicíny, UP Olomouc
[2]Mikrobiologický ústav, UP Olomouc
[3]Mikrobiologický ústav, AV ČR, Praha
[4]Oddělení nukleární medicíny, Innsbruck
e-mail: milospetrik@seznam.cz

Úvod: Infekční onemocnění způsobené bakterií *Pseudomonas aeruginosa* (*P. a.*) se v posledních letech staly závažným problémem zejména u imunokompromitovaných pacientů. Vývoj nových terapeutických a diagnostických postupů infekcí způsobených *P. a.* je předmětem intenzivního výzkumu. Jednou ze slibných diagnostických strategií pro detekci *P. a.* by mohlo být využití jejich sideroforů ze skupiny pyoverdinů. Siderofory jsou nízkomolekulární látky produkované většinou mikroorganismů sloužící k vychytávání esenciálního železa. Nahrazení železa v sideroforech vhodným radionuklidem, jako je např. Ga-68, otevírá přístupy pro cílené zobrazování mikrobiálních infekcí pomocí PET. V této práci jsme se zaměřili na testování ^{68}Ga-pyoverdinů pro zobrazování *P. a.* infekce.

Metodika: Radioaktivní značení pyoverdinů Ga-68 bylo prováděno v acetátovém pufru. Byla stanovena základní *in vitro* charakteristika testovaných pyoverdinů zahrnující stabilitní studie, vazbu na plazmatické proteiny a hodnoty rozdělovacího koeficientu. *In vitro* vychytávání ^{68}Ga-pyoverdinů bylo testováno v různých kmenech *P. a. In vivo* chování studovaných ^{68}Ga-pyoverdinů bylo sledováno v infikovaných a neinfikovaných laboratorních zvířatech za použití PET/CT a *ex vivo* biodistribučních studií.

Výsledky: Studované pyoverdiny byly označeny Ga-68 s vysokou (> 95%) radiochemickou čistotou. Výsledné komplexy vykazovaly hydrofilní vlastnosti (logP ~ –3), nízkou vazbu na plazmatické proteiny (< 5%) a vysokou stabilitu v lidském séru (> 95%). *In vitro* vychytávání ^{68}Ga-pyoverdinů bylo vysoce závislé na kmeni *P. a.* V neinfikovaných myších vykazovaly všechny studované Ga-68 značené pyoverdiny podobné výsledky projevující se rychlou farmakokinetikou s renální exkrecí. PET/CT zobrazování ^{68}Ga-pyoverdinů ve zvířatech infikovaných vybraným kmenem *P. a.* korespondovalo s výsledky získanými z *in vitro* studií.

Závěr: Pyoverdiny bylo možné označit Ga-68 s vysokou radiochemickou čistotou. ^{68}Ga-pyoverdiny vykazovaly uspokojivé a velmi podobné *in vitro* charakteristiky. *In vitro* vychytávání ^{68}Ga-pyoverdinů v různých

proLékaře.cz | 17.5.2024

kmenech *P. a.* se významně lišilo. Všechny testované ^{68}Ga-pyoverdiny ukázaly vynikající farmakokinetické vlastnosti a jedna z testovaných látek prokázala vysokou akumulaci v místech infekce způsobené vybraným kmenem *P. a.*

Práce byla podpořena grantem NPU No. LO1304, TAČR No. TE01020028 a GAČR No. 19-10907S.

ZNAČENÍ ANTI-VEGFR2 MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY SPECT ZÁŘIČI A *IN VITRO* TESTOVÁNÍ JEJÍ AFINITY K CÍLOVÉMU RECEPTORU

BÁRTA P.[1], JANOUŠEK J.[2], TREJTNAR F.[2]
[1]Katedra biofyziky a fyzikální chemie, FaF Hradec Králové
[2]Katedra farmakologie a toxikologie, FaF Hradec Králové
e-mail: pavel.barta@faf.cuni.cz

Úvod: Ačkoliv je proces angiogeneze důležitým fyziologickým dějem, který zajišťuje zásobování tkání živinami, je současně i nezbytnou složkou zhoubného procesu z hlediska nutričního zásobení nádorové tkáně a její následné proliferace. Na angiogenezi se podílí komplexní systém signálních molekul, mezi nimiž vynikají vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF). Jejich vliv na cílové buňky zprostředkovává specifický receptor VEGFR. Rodina VEGFR receptorů s tyrosin-kinázovou aktivitou zahrnuje tři typy receptorů, z nichž hlavním pro proces angiogeneze je VEGFR2. Specifické zaměření na VEGFR2 se tak jeví jako možná metoda pro zobrazení nádorového procesu anebo dokonce jeho potlačení. Kromě různých inhibitorů tyrosin-kinázové aktivity lze funkci VEGFR2 regulovat i pomocí monoklonálních protilátek (mAb). Jednou z novějších anti-VEGFR2 specifických mAb, je lidská mAb ramucirumab (RAM). Cílem této studie bylo úspěšně označit RAM radionuklidem pro SPECT, ověřit radiochemické parametry a zachovalost afinity připravených radioimunokonjugátů na VEGFR2.

Metodika: Protilátka RAM byla značena SPECT radionuklidy galium-67, technecium-99m a yttrium-90 nepřímou metodou s využitím bifunkčních chelátorů DFO (galium-67), DOTA (yttrium-90), DTPA (technecium-99m a yttrium-90) a HYNIC (technecium-99m). Kontrola radiochemické kvality a stability připravených radioimunokonjugátů byla provedena metodou ITLC a HPLC. Testování schopnosti radioaktivně značené mAb vázat se na buněčné VEGFR2 byla testována na dvou lidských nádorových buněčných liniích pomocí manuální saturační techniky.

Výsledky: Výsledkem značení byla příprava následujících forem RAM:
^{67}Ga-DFO-RAM, ^{99m}Tc-DTPA-RAM, ^{99m}Tc-HYNIC-RAM, ^{90}Y-DOTA-RAM a ^{90}Y-DTPA-RAM. Připravené radiopreparáty vykazovaly téměř 100% radiochemickou čistotu dle analýzy HPLC a ITLC. Pomocí manuální saturační metody byla testována afinita radioaktivně značené protilátky, která byla vyjádřena pomocí rovnovážné disociační konstanty KD. Afinita radioaktivně značené mAb k receptoru zůstala u všech radiopreparátů zachována, ačkoliv došlo k nárůstu nespecifické vazby protilátky. Hodnoty KD pro jednotlivé radiopreparáty byly řádově stejné (^{90}Y-DTPA-RAM) anebo o řád vyšší (^{67}Ga-DFO-RAM, ^{90}Y-DOTA-RAM, ^{99m}Tc-DTPA-RAM a ^{99m}Tc-HYNIC-RAM) než je KD nativního RAM.

Závěr: Výsledky prezentované studie potvrdily vhodnost použitých metod pro značení RAM pomocí SPECT radionuklidů. Nicméně, výsledkem značení byl i menší pokles afinity značené protilátky a zejména nárůst její nespecifické vazby, což bylo potvrzeno *in vitro* experimenty. Použitelnost připravených radiopreparátů bude dále ověřována v *in vivo* podmínkách.

CHEMIE ^{68}GA: OD PŘÍPRAVY PO ZNAČENÍ

VLK M.[1,2], ADÁMEK K.[1], FIALOVÁ K.[1], VALOVÁ V.[1], SHASHKOVÁ E.[1], ŠEBESTA F.[1], KOZEMPEL J.[1]
[1]Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha
[2]KNME, FN Motol, Praha
e-mail: vlkmarcin@gmail.com

Úvod: V posledních letech úspěšně proniká do praxe ^{68}Ga ($T_{1/2}$ = 68 min), které je využíváno v PET. Galium-68 se rozpadá s poločasem 68 minut emisí pozitronu (87,9 %) a elektronovým záchytem (8,7 %) na ^{67}Zn. Kromě cyklotronové přípravy ^{68}Ga jsou jako zdroj na ONM a laboratořích využívány galiové generátory. Cílem této přednášky je obeznámit se základními aspekty práce s galliem od přípravy terče, zpracování mateřského germania do kolonky generátoru, eluce generátorů až po značení azamakrocyklických ligandů.

Metodika: Galliový generátor představuje kolonku naplněnou určitým množstvím sorbentu (např. TiO_2, SnO_2, CeO_2, SiO_2), uzavřenou porézními přepážkami. Mateřský nuklid ^{68}Ge je imobilizován na sorbentu a postupnou elucí dochází k vymývání dceřiného ^{68}Ga, přičemž aktivita obou radionuklidy je svázána trvalou radioaktivní rovnováhou v přiměřeném pozorovacím čase. Kvalita eluátu je ovlivněna nečistotami, které v něm mohou být obsaženy a mohou pocházet jak z průniku či rozpadu radionuklidů (^{68}Ge, ^{68}Zn), tak i z použitého sorbentu nebo elučního roztoku (Fe, Ni, Sn, Ti atd.) K navázání ^{68}Ga jsou využívány zejména makrocyklické ligandy, které jsou kovalentně vázány k cílící molekule (vektoru) prostřednictvím můstku. Vektorem mohou být Fab fragmenty protilátek, nanočástice nebo růstové faktory.

Výsledky: Současná technická řešení generátorů vykazují zajímavé rozdíly především v kvalitě galiového eluátu, nejvíce v průniku mateřského ^{68}Ge do eluátu, který je z pohledu lékopisné kvality sledovaným parametrem, kdy se radionuklidová čistota eluátu z generátoru stanovuje gama spektrometrií a nejvyšší dovolený limit pro nečistoty je 0,001 %. Průnik ^{68}Ge kolonkou je závislý na koncentraci použité eluční směsi kyseliny chlorovodíkové, přičemž k průniku ^{68}Ge < 10–3 % dochází při

proLékaře.cz | 17.5.2024

koncentracích 0,1–1 M HCl, většímu průniku (> 10–3 %) při vyšších koncentracích nebo dlouhodobém užívání či stání generátoru. Za hlavní nečistoty lze považovat přítomný neradioaktivní $^{68}Zn^{2+}$. Dále je jako obecná nečistota přítomno železo ve formě Fe^{3+} a další kovové ionty. Procedura značení ^{68}Ga získaným elucí radionuklidového generátoru zahrnuje jak jeho posteluční úpravu (zachycení na katexu/anexu a desorpci), tak i v případě využití frakcionované eluce úpravy pH vhodnými pufry (např. citrátovy, acetátovy apod.), samotné značení, případnou purifikaci a následnou analýzu preparátu.

Závěr: Jak ukazují dosavadní experimentální zkušenosti, některé ligandy koordinují ^{68}Ga velmi rychle (10–30 min) již za laboratorní teploty, jiné za zvýšené teploty v konkrétním rozmezí pH. Celkově je tedy příprava galliového radiofarmaka proveditelná velmi rychle a efektivně s vysokými radiochemickými výtěžky. Konstrukce generátorů je vyřešena velmi dobře a umožňuje získávání eluátu $^{68}Ga^{3+}$ ve farmaceutické čistotě pro přípravu farmak na odděleních nukleární medicíny.

VÝSKUM A VÝVOJ HYDROXYAPATITU AKO NOSIČA RÁDIOFARMAK PRE NUKLEÁRNU MEDICÍNU

SAKMÁR M., KUKLEVA E., SUCHÁNKOVÁ P., VLK M., NYKL E., NYKL P., KOZEMPEL J.
Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVÚT, Praha
e-mail: sakmamic@fjfi.cvut.cz

Úvod: Hydroxyapatit Ca10(PO4)6(OH)4 je ako biokompatibilný materiál využívaný pre mnohé biomedicínske aplikácie či už na reparáciu častí skeletu, alebo ako nosič liekov s predlženým uvoľňovaním. Častice hydroxyapatitu môžu byť rovnako využívané aj pre účely nukleárnej medicíny. V súčasnej dobe je študovaných niekoľko rádionuklidov, ktoré môžu byť naviazané na HAp – či už diagnostické (^{18}F, ^{68}Ga, ^{99m}Tc) alebo terapeutické (^{90}Y, ^{153}Sm, ^{223}Ra, ^{225}Ac). Kombinácia rôznych druhov rádionuklidov robí z hydroxyapatitu potencionálny teranostický nosič. Avšak obmedzenia, ako je veľkosť pripravených častíc a ich následná agregácia, bránia ich väčšiemu využitiu.

Metodika: Nanočastice hydroxyapatitu boli pripravované zrážaním $Ca(NO_3)_2$ s $(NH_4)_2HPO_4$ pri pH = 11. Značenie prebiehalo s využitím rádionuklidov (^{18}F, ^{68}Ga, ^{99m}Tc, ^{223}Ra, kde bol roztok príslušného rádionuklidu pridávaný k nanočasticiam HAp a táto zmes bola inkubovaná po dobu 30 minút za vhodného pH. Rádionuklidy ^{68}Ga, ^{99m}Tc, ^{223}Ra boli získané z príslušných generátorov a ^{18}F bol získaný komerčne vo forme [18F]fluoridu sodného (UJV Řež). Stabilizácia pripravených nanočastíc prebiehala pomocou rôznych organických zlúčenín a polymérov, pričom bola zmeraná distribúcia veľkosti pripravených častíc a ich ζ-potenciál pomocou DLS (dynamický rozptyl svetla). *In vitro* experimenty prebiehali vo fyziologickom roztoku, krvnom sére, krvnej plazme a 5% roztoku albumínu. Na štúdium fytoextrakcií bola využitá kukurica siata a ovos siaty, ktorým bol do živného média pridaný roztok [223Ra]HAp a [32P]HAp, pričom bola sledovaná distribúcia rádionuklidov v koreňoch a v nadzemných častiach rastliny.

Výsledky: Štúdium kinetiky adsorpcie ^{99m}Tc, ^{223}Ra na HAp ukázalo, že už po 45 min. je na HAp naviazaných viac než 90 % vstupnej aktivity. Výťažky značenia HAp s ^{68}Ga, ^{99m}Tc, ^{223}Ra sa pohybovali v rozmedzí od 90–95 % a s ^{18}F okolo 85 %. Pri *in vitro* experimentoch bolo zistené, že uvoľňovaná aktivita je najnižšia vo fyziologicko, roztoku (< 10 %), a naopak najvyššia v krvnej plazme (> 50 %). Stabilizáciou fosfónovými kyselinami sa podarilo v niektorých prípadoch dosiahnuť veľkosť častíc pod 100 nm.

Záver: Boli pripravené nanočastice HApu, ktoré boli spektrálne charakterizované (FTIR, XRPD, TEM). Následne prebiehala štúdia adsorpcie ^{99m}Tc, ^{223}Ra na HAp v závislosti na čase a pH. Značenie prebiehalo aj s využitím PET rádiofarmak ^{18}F, ^{68}Ga. Stabilizácia pripravených nanočastíc bola uskutočnená pomocou rôznych fosfónových kyselín a polymérov. *In vitro* experimenty s ^{99m}Tc a ^{223}Ra prebiehali na vybraných kompozitných časticiach vo fyziologickom roztoku, krvnom sére, krvnej plazme a 5% roztoku albumínu. *In vivo* štúdie boli realizované na myšiach s nádorovými bunkami HT-29. Na záver prebehli fytoextrakčné štúdie s využitím [223Ra]HAp.

HYDROXYAPATITOVÉ NANOČÁSTICE ZNAČENÉ TECHNECIEM-99M JAKO POTENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA SOLIDNÍCH TUMORŮ

[1]NOVÝ Z., [3]LOBAZ V., [2]VLK M., [2]KOZEMPEL J., [1]GURSKÁ S., [3]HRUBÝ M., [1]HAJDÚCH M., [4]DRYMLOVÁ J., [4]NAVRÁTIL R., [1]PETŘÍK M.
[1]Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc
[2]Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVÚT, Praha
[3]Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha
[4]Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc
e-mail: novy.zbynek@gmail.com

Úvod: Cílem této studie bylo nepřímé označení nově připravených hydroxyapatitových (HAP) nanočástic pomocí ^{99m}Tc ve formě klinicky používaného radiofarmaka ^{99m}Tc-HDP, dále následné ověření stability takto připravených nanočástic *in vitro* a zejména zmapování jejich biodistribuce jak ve zdravých, tak i v nádorových myších – a to metodami *ex vivo* a SPECT/CT. K experimentům bylo použito několik různých typů hydroxyapatitových nanočástic (HAP-NP) na povrchu modifikovaných biokompatibilními polymery.

Metodika: Značení nanočástic probíhalo pomocí ^{99m}Tc-HDP za pokojové teploty. Následně se prováděla kontrola radiochemické čistoty pomocí iTLC a stability. Byly provedeny *ex vivo* biodistribuční studie na zdravých myších i nádorových myších (1 h, 6 h, 24 h p.i.). Bio-

proLékaře.cz | 17.5.2024

distribuce značených nanočástic byla taktéž monitorována pomocí µSPECT/CT systému 1 h, 3 h, 6 h a 24 h po jejich podání, a to pro dva různé aplikační přístupy (*in vitro* označené nanočástice a ^{99m}Tc-HDP podáno s různým časovým odstupem po nanočásticích). Rovněž byl zkoumán vliv antiangiogenní terapie bevacizumabem na změnu biodistribuce nanočástic u myší nesoucích nádor odvozený od HT-29 buněk.

Výsledky: Označené nanočástice vykazovaly vysokou radiochemickou čistotu a dostatečnou stabilitu pro *in vivo* aplikace. *Ex vivo* biodistribuční studie ukázaly dominantní akumulaci sledovaných látek v játrech a slezině. V případě nádorových myší byl zjištěn příznivý poměr akumulace nanočástic nádor/krev. Pomocí SPECT/CT byly vizualizována zejména játra a slezina. U nádorových myší léčených bevacizumabem nebyla pozorován signifikantní změna akumulace nanočástic v nádoru.

Závěr: Testované nanočástice lze relativně snadno označit pomocí ^{99m}Tc-HDP. Jejich *in vitro* stabilita je též na dobré úrovni. Biodistribuční studie ukazují výraznou akumulaci nanočástic ve slezině a v játrech. Tyto výsledky potvrzuje i SPECT/CT zobrazování ve zdravých i nádorových myších. V případě dvojfázového přístupu v aplikaci se ukazuje jako funkční odstup 3–6 hodin mezi podáním nanočástic a ^{99m}Tc-HDP. Modelové nádory se pomocí označených nanočástic nepodařilo na SPET/CT vizualizovat.

Projekt byl spolufinancován z prostředků projektu AZV ČR 16-30544A.

SOUČASNOST A BUDOUCNOST KOMBINOVANÉ DIAGNÓZY A LÉČBY RAKOVINY

BENEŠOVÁ M.
German Cancer Research Center (DKFZ), Research Program Imaging and Radiooncology
Resear Group Molecular Biology of Systemic Radiotherapy, Heidelberg,Germany
e-mail: martina.benesova@t-online.de

Somatostatinový receptor (SSTR) a prostatický specifický membránový antigen (PSMA) jsou v současné době považovány za jedny z nejdůležitějších milníků ve vývoji teranostických radiofarmak, které umožnily vznik „nové éry“ nukleární medicíny. SSTR je znám jako specifický marker pro neuroendokrinní rakovinné onemocnění, PSMA je často spojován s rakovinou prostaty.

Přednáška se především soustředí na preklinický vývoj diagnostických a teranostických PSMA radiofarmak a jejich následnou aplikaci v klinické nukleární medicíně. Hlavní část bude věnována PSMA inhibitoru známému jako PSMA-617, který se momentálně nachází ve třetí fázi klinického testování (GOV: NCT03511664). PSMA-617 je aplikováno nejen pro diagnostické účely (Sc-44-, Ga-68- a Tb-152-PSMA-617), ale také pro „beta“ (Y-90- a Lu-177-PSMA-617) či „alfa“ (Bi-213- a Ac-225-PSMA-617) endoradioterapii, a to především u pacientů v pokročilých stadiích rakoviny prostaty, kteří již bezúspěšně vyčerpali všechny ostatní dostupné terapeutické možnosti. Spolu s tímto radiofarmakem budou také krátce představeny jeho neméně důležité diagnostické analogy Ga-68-PSMA-11 a F-18-PSMA-1007 z tzv. „Heidelbergské série“ a další teranostická PSMA radiofarmaka v různých fázích klinického testování (např. I-123-, I-124- a I-131-MIP-1095 a Ga-68-, In-111- a Lu-177-PSMA I&T).

Ve druhé části přednášky budou rovněž představeny další slibné teranostické koncepty vcetně radiofarmak zaměřených na GRPr (RM2, DOTA-NeoBOMB1), antigen CD20 (Zevalin®, Bexxar®), CXCR-4 (Pentixafor, Pentixather), CA-IX (G250), GLP-1 (DO3A-VS-Cys40 -exendin-4), CCK2R (PP-F11N), FAP (FAPI-2, FAPI-4), anti-CAE (Abetuzumab) a konečně také ligandy na bázi bisfosfonátů (BPAMD).

proLékaře.cz | 17.5.2024

ZPRÁVY

Zemřel pan docent RNDr. Pavel Komárek, PhD.

† 8. července 2019

Narodil se v Praze 1. ledna 1944 v rodině lékárníka a podle rodinné tradice v roce 1968 absolvoval Farmaceutickou fakultu Univerzity Komenského v Bratislavě. Následující rok zde obhájil doktorát z přírodních věd a v roce 1978 získal doktorský titul z farmaceutických věd. Krátkou dobu pracoval jako technolog v NP Léčiva Praha. V roce 1971 nastoupil do Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, kde byl v letech 1992–2018 vedoucím Katedry farmaceutické technologie a kontroly léčiv. Byl garantem vzdělávacích programů Radiofarmaka a Příprava radiofarmak, čímž se zasloužil o výchovu několika generací farmaceutů a specialistů pro přípravu radiofarmak. Paralelně až do současnosti byl radiofarmaceutem na Radioizotopovém pracovišti Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, kde se věnoval přípravě radiofarmak, vědecké a praktické pedagogické činnosti. Vědecko-pedagogickou hodnost docenta v oboru galenické farmacie obhájil na Univerzitě Karlově v roce 1987.

Byl členem Vědeckých rad obou farmaceutických fakult FaF UK v Hradci Králové a VFU v Brně. Přes 25 let působil jako vedoucí redaktor časopisu Česká a slovenská farmacie a doposud byl členem jeho redakční rady. Byl také členem české lékopisné komise pro obor Radiofarmaka.

Pan docent Komárek byl národním poradcem pro radiofarmaka v rámci EANM, členem Evropské federace farmaceutických věd (Council delegate 1990–2002). V letech 1990 až 2002 byl předsedou České farmaceutické společnosti ČLS J. E. Purkyně, v letech 2002 až 2004 jejím místopředsedou. V České společnosti nukleární medicíny byl předsedou radiofarmaceutické sekce (1980 až 2010). Za své zásluhy v oboru nukleární medicína byl oceněn řadou vyznamenání a čestným členstvím v ČFS a ČSNM ČSL JEP. Jeho publikační činnost je velmi rozsáhlá v zahraničních i tuzemských časopisech a knihách.

Jak charakterizovat osobnost pana docenta – slušnost, čestnost, pracovitost a skromnost. Odešla významná osobnost nukleární medicíny, jeden ze zakládajících otců české radiofarmacie, kolega, přítel a člověk.

Čest jeho památce.

spolupracovníci
RIP IKEM, Praha

proLékaře.cz | 17.5.2024

Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP a
Farmaceutická fakulta VFU Brno – Ústav technologie léků
Vás zve na pracovní den, který se koná
4. 9. 2019 v 14:00 hodin v areálu VFU Brno, Palackého tř. 1, budova 44, na téma

POKROKY VE FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGII

AKCE byla schválená a zaregistrovaná pod číslem 19493 a
byla ohodnocena 14 body

PROGRAM (14:00– 20:00)

Půlitenost tablet – vliv formulačních a technologických parametrů na obsahovou stejnoměrnost polovin tablet získaných rozlomením tablety s půlicí rýhou
Doc. Ing. Petr Zámostný, Ph.D., Vysoká škola chemicko-technologická Praha

Může dynamika konsolidace pomoci v odhadu úhlu vnitřního tření?
Mgr. Žofie Trpělková, doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph. D., Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Průtočná disoluce
RNDr. Ludmila Butzková, Ing. Iva Martincová, Zentiva k.s., SOTAX Pharmaceutical Testing s.r.o.

Biologická léčba
MUDr. Eva Dokoupilová, Vedoucí lékařka soukromé revmatologické kliniky MEDICAL PLUS, Uherské Hradiště

Lékové formy pro dětského pacienta
Doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D., Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Modelování dýchacích cest jako nástroj pro účinnější inhalační léčbu
Ing. František Lízal, Ph.D. Odbor termomechaniky a techniky prostředí, Fakulta strojního inženýrství, Vysoké učení technické v Brně

Filmové krytí na rány s dexpanthenolem
PharmDr. Kateřina Tenorová, doc. PharmDr. Ruta Masteiková, Ph.D., Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph. D.- předsedkyně sekce
doc. PharmDr. Ing. Radka Opatřilová, Ph.D., MBA – děkanka FaF VFU

proLékaře.cz | 17.5.2024

POKYNY PRO AUTORY ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

Česká a slovenská farmacie uveřejňuje po kladném posouzení recenzentů či po úpravách podle jejich připomínek: přehledy a odborná sdělení, původní práce, krátká sdělení. Dále zveřejňuje práce z dějin farmacie, zprávy o činnosti farmaceutických společností, o sjezdech, konferencích, sympoziích a jiných důležitých událostech, příspěvky z farmaceutické praxe, recenze knih a krátké informace (excerpta) ze zahraniční literatury. Uveřejňuje také limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností. Počet a rozsah abstrakt je předem nutné dohodnout s redakcí časopisu.

Redakce přijímá pouze práce a příspěvky, které nebyly dosud uveřejněny ani zaslány k otištění jinému časopisu.

Časopis Česká a slovenská farmacie nezpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů, stejně jako jazykovou korekturu anglického textu.

Všechny články v plném znění spolu s anglickými a českými souhrny jsou zveřejňovány i na internetových stránkách časopisů ČLS JEP (www.cls.cz). Příspěvky časopisu Česká a slovenská farmacie jsou volně dostupné z databáze PUBMED (po zobrazení abstraktu odkaz na FULL TEXT vpravo nahoře).

Úprava prací

1. Nadpis výstižně a stručně vyjadřuje obsah práce. U sérií je nutné v poznámce pod čarou citovat předcházející sdělení.
2. Autoři – křestní jméno a příjmení, bez titulů (např. Jan Janák).
3. Pracoviště – nezkrácený název, sídelní město, příp. země.
4. Úvod o předmětu prací a studované problematice – zařazuje se pouze u původních prací.
5. Pokusná část – podrobný popis použitého materiálu a metod. Postupy známé z literatury se nepopisují, stačí příslušný odkaz. Rovněž se neuvádějí běžné, obecně používané metody.
6. Výsledky – stručné a výstižné shrnutí dosažených výsledků, které je rovněž možné uspořádat formou tabulek a grafů. Duplicitní informace je nepřípustná.
7. Diskuze – kritické hodnocení dosažených výsledků a jejich konfrontaci s údaji literatury.
8. Závěr je možné formulovat jako samostatnou kapitolu pouze, liší-li se podstatně od souhrnu.
9. Souhrn (u původních prací, krátkých sdělení, přehledů a prací z historie farmacie) v češtině/slovenštině a angličtině umožňuje pochopení podstaty a výsledků práce, napomáhá publicitě práce prostřednictvím internetu. Píše se ve 3. osobě, rozsah maximálně 200 slov 3 až 5 klíčových slov.
10. Literatura – pouze aktuální literární zdroje nejlépe impaktované, použité prameny se uvádějí v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Citace časopisu se uvádějí s plným zněním názvu článku a se všemi autory.
    Vzor citace časopisu [1], knihy [2, 3], přednášky [4], webu [5, 6].
    [1] **Haxon K. J., Burt H. M.** Polymeric drug delivery of platinumloaded anticancer agents. J. Pharm. Sci. 2009; 98, 2299–2316.
    [2] **Perlík F.** Základy klinické farmakologie. 1. vyd. Praha: Galén 2008; 192 s.
    [3] **Hauser W. A., Annegers J. F.** Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw, J. P., Richens, A., Chadwick, D. eds. Textbook of epilepsy, 4th ed. New York: Churchill-Livingstone 1992.
    [4] **Barták N., Zámečník J., Adlerová K.** Nové poznatky o intoxikaci kobaltem. In: Sborník XIII. Xenobiochemického sympozia. Praha: ČSBMB 1995; s. 18.
    [5] **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. http://www.ceskahepatologie.cz/index.php?node=43 (21. 12. 2009)
    [6] **Felton L. A.** Characterization of coating systems. AAPS PharmSciTech. 2007; 8(4) Article 112. http://aapspharmscitech.org.
11. Autor – celé jméno s tituly, korespondenční adresa, telefon, fax a e-mailová adresa.
12. Krátká sdělení – předběžná, stručná prezentace nových významných výsledků bez diskuze. Souhrn a klíčová slova viz
    bod 9; rozsah textu 1200–1500 slov max. se 3 tabulkami nebo obrázky a max. se třemi literárními citacemi.
13. Střet zájmů (uvádět před seznamem literatury):
    – např. příslušnost pracoviště nebo některého z autorů k firmě sponzorující publikovaný výzkum (netýká se grantových projektů)
    – v případě, že není: žádný

Požadavky na rukopis

Rukopisy se zasílají pouze elektronicky. Na literaturu se odkazuje číselným indexem nahoře se závorkou, např. Tomíček [34].

Je třeba respektovat názvosloví organické chemie podle IUPAC. Odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám, zejména SI.

Fotografie, chemické vzorce, grafy a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, jpg a eps (z důvodů kvality nejlépe kompresní poměr 10–12). **Barevnou reprodukci obrázků si hradí autoři sami** (2000 Kč za tiskovou stranu bez DPH).

Práce předaná redakci se považuje za definitivní, imprimované znění schválené ke zveřejnění vedoucím příslušného pracoviště. Před zveřejněním obdrží autoři text ke korektuře. **Korektury je nutné vrátit obratem do data určeného redakcí.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel. Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text.

Z výrobních důvodů není možné zajistit autorům separátní otisky. První autor obdrží jeden výtisk časopisu zdarma (netýká se zpráv, diskuzí, recenzí knih apod.).

Časopis, jakožto nevýdělečný, neposkytuje honoráře za otištěné příspěvky s výjimkou těch, které si redakce zvlášť vyžádá.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.
Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: kubovak@vfu.cz

proLékaře.cz | 17.5.2024

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS FOR THE JOURNAL ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE (CZECH AND SLOVAK PHARMACY)

Česká a slovenská farmacie publishes after approval of referees or modifications according to their comments: reviews and professional communications, original papers, and short communications. It also publishes papers on the history of pharmacy, reports on the activities of pharmaceutical societies, information concerning congresses, conferences, symposia, and other important events, contributions from pharmaceutical practice, book reviews, and short pieces of information (excerpts) from foreign literature. It also publishes a limited number of abstracts from professional events organized by the Czech Pharmaceutical Society. The number and extent of abstracts is to be negotiated with the editors in advance. Only the papers and contributions are accepted that have not been published or submitted for publication to some other journal.

The journal Česká a slovenská farmacie does not charge fees for the publication of papers with dedications of grant-funded or otherwise financially supported research and development from public resources as well as language correction of English texts.

The full versions of all papers including English and Czech/Slovak summaries are published on the Internet pages of the journals of the Jan Evangelista Purkynje Czech Medical Society – ČLS JEP (www.cls.cz). Papers from the journal Česká a slovenská farmacie are freely available from the PUBMED database (after the appearance of the Abstract use the reference to the FULL TEXT in upper right corner).

Lay-out of the manuscripts

1. The title accurately and briefly expresses the content of the paper. In series a footnote must cite the previous communication.
2. Authors – first name and surname, without degrees (e.g. Jan Janák).
3. Facility – full name, location, possibly country.
4. Introduction on the subject of the paper and the issues under study – only in original papers.
5. Experimental Part – a detailed description of the employed materials and methods. Procedures known in the literature are not described, a pertinent reference is enough. Common, routinely used methods are not described either.
6. Results – a short and apt summary of achieved results, which can be also presented in the form of tables and figures. Duplicity information is inadmissible.
7. Discussion – critical evaluation of achieved results and their confrontation with the literature data.
8. Conclusion can be formulated as a separate chapter only if it differs substantially from the Summary.
9. Summary (in original papers, short communications, review papers, and papers on the history of pharmacy) in Czech/Slovak and English enables to understand the gist and results of the paper and aids to publicize the paper on the Internet. It is written in the third person in an extent of maximally 200 words with 3 to 5 key words.
10. References – only topical literary sources with IF, the sources are listed in the order in which they are cited in the text. Journal citations are presented with the full title of the article and the names of all authors. Do not use automatic numbering of citations and names of authors or titles of papers copied from the web! They can be lost when making up the page for printing.
    Sample citations of a journal[1)], a book[2, 3)], a lecture[4)], a web[5, 6)].
    [1)] **Haxon K. J., Burt H. M.** Polymeric drug delivery of platinumloaded anticancer agents. J. Pharm. Sci. 2009; 98, 2299–2316.
    [2)] **Perlík F.** Základy klinické farmakologie. 1. vyd. Praha: Galén 2008; 192 s.
    [3)] **Hauser W. A., Annegers J. F.** Epidemiology of epilepsy. In: Laidlaw, J. P., Richens, A., Chadwick, D. eds. Textbook of epilepsy, 4th ed. New York: Churchill-Livingstone 1992.
    [4)] **Barták N., Zámečník J., Adlerová K.** Nové poznatky o intoxikaci kobaltem. In: Sborník XIII. Xenobiochemického sympozia. Praha: ČSBMB 1995; s. 18.
    [5)] **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. http://www.ceskahepatologie.cz/index.php?node=43 (21. 12. 2009)
    [6)] **Felton L. A.** Characterization of coating systems. AAPS PharmSciTech. 2007; 8(4) Article 112. http://aapspharmscitech.org.
11. Author – full name with degrees, address for correspondence, phone, fax and e-mail address.
12. Short communications – preliminary, short presentation of new research results without discussion. For Summary and Keywords see item 9; extent of text 1200–1500 words maximally with 3 tables or figures and maximally with three references.
13. Conflict of interest (is to be presented before References):
    – e.g. affiliation of the facility or some of the authors to the firm sponsoring the published research (not in the case of grant projects)
    – in case there is none: none

Requirements for the manuscript

Only electronic submissions are acceptable. The literature is referred to by a number index above with a bracket, e.g. Tomíček [34)].

The IUPAC organic chemistry terminology is to be used. Professional terminology, abbreviations and symbols must be in conformity with valid standards, in particular SI.

Photographs, chemical formulae, graphs and outputs from devices are accepted in the tif, jpg and eps formats (for the sake of quality best in the compression ratio 10–12). **The costs of colour reproduction of pictures are covered by the authors** (2000 CZK for a printed page without VAT).

The paper sent to the editors is considered to be the definitive version with imprimatur, approved for publication by the head of the pertinent facility. Prior to publication, the authors will receive the text for proofreading. **Proof sheets are to be returned immediately by the date determined by the editors.** Later author's corrections cannot be taken into consideration due to time limits. It is not allowed to change or supplement the proofread text.

Due to the production reasons, the authors cannot receive separate reprints. The first author will receive one copy of the journal free of charge (this does not apply to news, discussions, book reviews, etc.).

As the journal is unprofitable, it does not pay royalties for printed contributions excepting those requested by the editors.

Manuscripts complying with the above-mentioned requirements should be sent to the following address:
doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.
Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno,
Farmaceutická fakulta
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: kubovak@vfu.cz