

Z historie farmakochemie

Již různá **prehistorická společenství** objevila, že některé rostliny mohou léčit určitá onemocnění a poranění a jiné mohou způsobit nevolnost, halucinace nebo dokonce i zabíjet.

Dobří pozorovatelé si přitom všimli, že největší účinek mají určité části rostlin, že se při sušení neztrácejí účinné látky, takže rostliny nemusí být čerstvé, že účinné látky lze vyextrahovat a získat tak léčivé odvary a lektvary. Jejich přípravu nebo podání provázely magické obřady, které zvyšovaly víru pacientů v uzdravení a tím zlepšovaly účinnost o placebový efekt.

Znalost přírodních léčiv byla zprvu tajemstvím kouzelníků a šamanů, později se ale stala předmětem lékařských spisů a herbářů.



Vpravo je ukázka z „Ebersova“ papyru z asi r. 1550 př. n.l. (název je odvozen ze jména německého egyptologa, který jej na konci 19. stol. zakoupil pro lipskou knihovnu). Papyrus popisuje různé možnosti použití rostlinných léčiv (např. sušené listy myrty nebo extrakty z kůry topolů k potlačení bolesti a zánětů, ricinový olej jako projímadlo apod.).

Mnohé starověké recepty a praktiky mají odezvu i soudobé medicíně. Řekové a Peršané začali používat výtažky z máku jako analgetikum a z blínu (obsahuje skopolamin) jako uspávací. Indové začali již kolem roku 2000 př.n.l. používat k léčbě mj. kořeny *Rauwolfia* obsahující reserpin. Ten byl v letech 1950-1970 používán jako lék ke snižování krevního tlaku). Na druhé straně světa Mayové a Inkové objevili první doping, když používali listy koky ke zvyšování vytrvalosti běžců

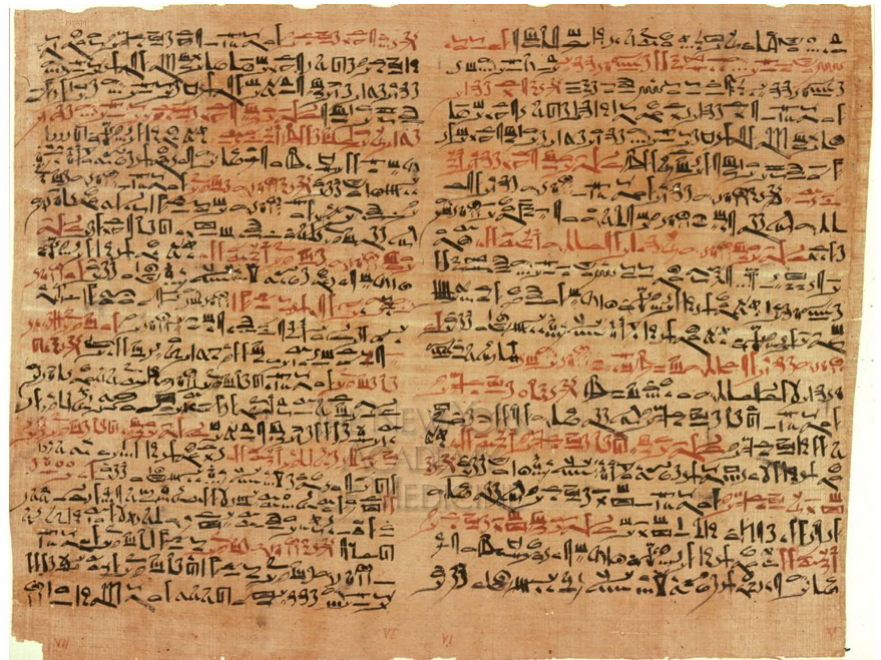
V Evropě se medicína začala rozvíjet ve starověkém Řecku.

Prvním známým lékařským spisem je asi 5000 let staré dílo Pen Ts'ao (ukázka vyobrazena vlevo) pocházející údajně od čínského císaře Šen Nanga a popisující rostliny, jejichž složky (např. efedrin) se používají dodnes.

Kolem roku 2750 byl egyptský lékař (a stavitel!) Imhotep po smrti prohlášen za boha. V chrámech budovaných na jeho počest egyptští lékaři léčili nemocné kombinací přírodních léků i magických praktik.

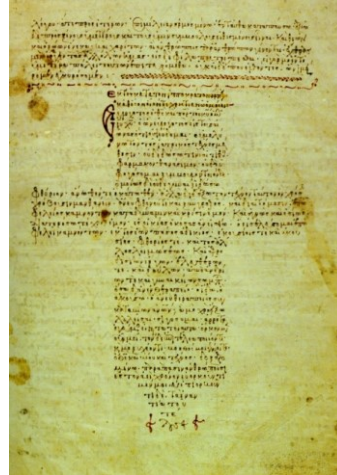
Někdy v letech 2200-2100 př. n.l. sepsal neznámý sumerský lékař klínovým písmem na hliněných tabulkách receptář, v němž je popsána příprava léků (bez uvedení nemocí, které se těmito léky mají léčit). Léky byly připravovány z rostlin, ale i anorganických látek (sůl, ledek).

Kolem roku 1500 př. n.l. byla v Indii sepsána Atharvavéda, jedna ze základních knih shrnujících poznatky indické medicíny, Ajurvědy. Atharavéda obsahovala přes stovku formulací popisujících léčbu různých nemocí pomocí léků připravovaných nejen z rostlinných surovin (skořice, kardamom aj.), ale i živočišných (mléko, kosti, žlučové kameny) a minerálních (síra, sloučeniny arsenu, olova, mědi apod.)





Hippokratés s bohem lékařství Asklépiem. Ten byl podle některých historiků původně vynikajícím lékařem, který byl později zbožštěn. Hippokratés byl jiným významným starořeckým lékařem



Hippokratova přísaha – dodnes skládaná lékaři (na obrázku je zápis z 12. století)

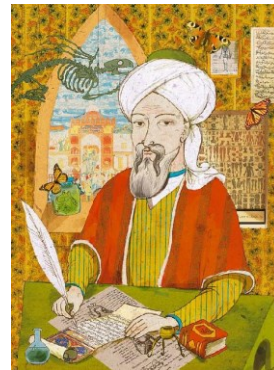
Až do 16. století se lékaři a léčitelé řídili pokyny sepsanými Hippokratem (460-377 př.n.l.), znalcem léčivých bylin Pedaniem Dioskoridesem (asi 40-asi 90), Galénem z Pergama (131-201) a arabským lékařem zvaným Avicenna (980-1037). Kromě některých sporných názorů obsahovala jejich díla řadu cenných poznatků o přírodních léčivech.



Pedanius Discorides



Claudius Galénos z Pergama



Avicenna (Abu Ali al Hussain ibn Sina)

Avicenna ve svém Kánonu medicíny popsal použití asi 760 léčivých rostlin. Na Avicenu navázali autoři středověkých herbářů, první herbář byl v Čechách sepsán již v 13. století. Mniši pěstovali pro své špitály léčivé rostliny v klášterních zahradách, kořenáři je sbírali v lesích a na loukách. Ve městech byly léčivé byliny a z nich připravované léky prodávány v lékárnách, které vznikaly od 13. století. Naše rostliny ale mají až na výjimky, jakými jsou např. náprstník obsahující digoxin (ten ale začal být používán k léčbě kardiaků až v 19. století) nebo ocún s kolchicinem (k léčbě dny) jen nízký obsah účinných látek nebo obsahují látky málo účinné. Účinné rostlinné přípravky (opium k tišení bolesti nebo později kúra chinovníku pro léčbu horečnatých stavů) pocházely z teplejších krajů. Byly sice dováženy, ale pro vysokou cenu se jimi mohli léčit jen bohatí.



Léčivé rostliny se pěstovaly v klášterních zahradách



Středověké vydání Dioskoridova spisu De materia medica



Stránka ze středověkého herbáře

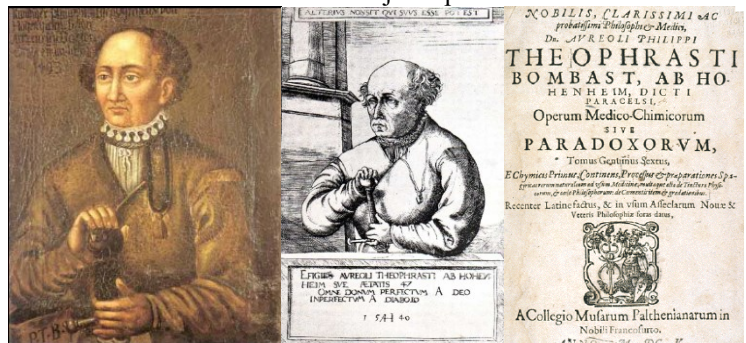
Až do 12. století byla medicína praktikována v kláštrech, pak zahájila éra „scholastické medicíny“ charakterizovaná výukou lékařství na nově vznikajících univerzitách. Univerzitní studium bylo zaměřeno na vnitřní lékařství, chirurgie byla tehdy považována jen za řemeslo. Výuka lékařů ale dogmaticky setrvala na Hippokratově, Galénově a Avicennově učení. Jednou z nejrozšířenějších léčebných metod bylo pouštění žilou.

Do zkoumání léčiv zasáhla ve středověku éra **alchymie**. Alchymisté se nezabývali jen transmutacemi kovů, ale v souvislosti s hledáním „elixíru života“ i zkoumáním biologických účinků látek. Význačnou postavou přitom byl lékař Theophrastus Bombastus von Hohenheim zvaný Paracelsus (1493?-1541), který požadoval, aby se alchymie přeměnila v lékařskou chemii, **iatrochemii**, (z řeckého *iatros* = lékař) a zabývala se přípravou léků. Se starou medicínou se rozloučil demonstrací, když v Basileji veřejně spálil lékařskou příručku s „bludy“ Galéna a Avicenny. Byl první, kdo pochopil význam dávky léčiva („všechny látky jsou jedy, není žádná, která by nebyla. Pouze na dávkě závisí, že se látka stane jedem“) a stal se v podstatě prvním toxikologem.



Vpravo: Ilustrace z alchymistické knihy *Mutus liber*
Dole: Paracelsus a jeho spis

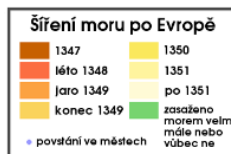
Paracelsus poznal, že klasické rostlinné léky mívají jen malou účinnost a zavedl proto do terapie sloučeniny rtuti, olova, arsenu a antimonu, většinou jako drastická projímadla a dávidla. Ta byla mnohdy účinná tak, že více škodila, než pomáhala. Někdy sice mohla pomoci (např. sloučeninami rtuti Paracelsus úspěšně léčil tehdy novou nemoc – syfilis), ale často pacienta spíše poškozovaly. Jako zajímavost lze uvést, že v r. 1537 působil Paracelsus v Moravském Krumlově jako osobní lékař Jana z Lipé.



Skutečně účinných a nepříliš toxických léků byl ve středověku nedostatek. Přitom zdravotní stav obyvatelstva nepříznivě ovlivňovaly životní podmínky, zejména nedostatečná hygiena.

Chudší vrstvy obyvatelstva často trpěly podvýživou, která narušovala imunitu. Hygiena byla neznámým pojmem, infekce měly více obětí než války. Obrovská byla kojenecká a dětská úmrtnost. Podle často citovaných zápisů z londýnské fary u kostela svatého Botolpha přeživalo v letech 1558 - 1626 ze 100 nově narozených dětí jeden den 93, měsíc 84, rok 70, pět let 48 a 15 let pouze 27.

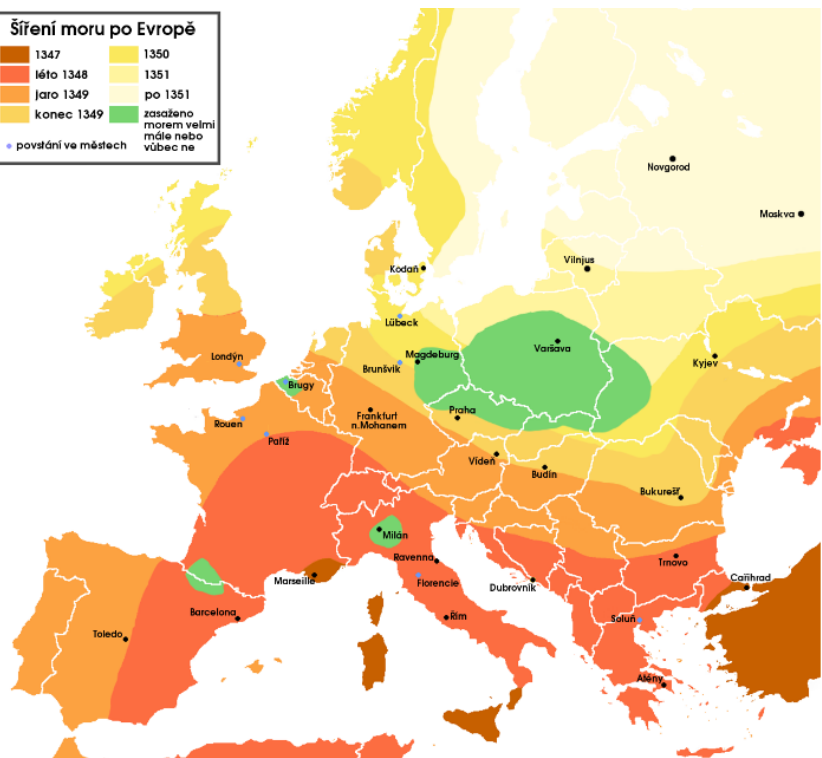
Rozvoj mořeplavby a obchodu zlepšil dostupnost účinných léčivých přípravků (byla např. dovážena kůra chinovníku), ale současně přispíval k šíření nemoci.



V r. 1330 vypukla v Číně epidemie moru, který pak byl v r. 1347 zavléčen do Evropy.



„Morový“ doktor – plátěný zoban s kořením, brýle a klobouk měly zabránit vniknutí infekce do těla.



Během 5 let pak v Evropě zemřelo na 25 mil. lidí, což tehdy byla asi třetina všech obyvatel našeho kontinentu. Opakující se morové epidemie trápily Evropu až do 18. století. U nás propukla první morová epidemie v r. 1349, poslední byla v letech 1711-1715. Jako léky se vesměs používaly neúčinné látky jako myrha nebo „arménská hlinka“, ale i perly a střelný prach. Větší úspěch v boji s morem přinášela spíše organizační opatření, jakými byla karanténa, soustředění nemocných do „morových“ domů, kde jim byly bezplatně poskytovány určité služby, povinné společné pohřby zemřelých a spalování jejich osobních předmětů.

Vedlejším důsledkem objevení Ameriky byla syfilida, kterou do Evropy přivezli Španělé. Ti ovšem také opačným směrem zavlekli do Ameriky jiné nemoci, zejména neštovice a chřipku, které pak během prvního století španělské nadvlády zahubily až 85% obyvatel původně velké Aztécké říše.

Situace se začala zlepšovat až v **19. století**. V tomto období se konstituovala chemie jako vědecký obor s experimentálním i teoretickým aparátem a medicína se začala rostoucí měrou spoléhat na léčiva místo na pouštění žilou nebo přikládání pijavic. Mezi chemickými léčivy zprvu sice ještě dominovala projímadla a dávidla, postupně se však chemici naučili izolovat složky přírodních léčiv, vyčistit je a identifikovat. Na přelomu 18. a 19. století byly získány „aktivní principy“ opia (morfin), kůry chinovníku (chinin), tabáku (nikotin), kávy (kofein) apod., které byly mnohem účinnější než původní extrakty nebo odvary. Léčiva původně připravená z přírodních zdrojů mají dodnes mezi významné postavení: na přelomu 20. a 21. století jich bylo devět z 20 nejdůležitějších léčiv.



Crawford Long



Semmelweis léčí horečku omladnic



Joseph Lister



Louis Pasteur

Objevy, které chemie v 19. století přinesla, přispěly k rozvoji medicíny i jinak než léčivy.

Průlom do chirurgie přineslo zavedení chemické anestezie. Patrně prvním lékařem, který operoval v anestezii, byl již ve 2. století čínský lékař Hua Tuo, který pacientům před operací podával přípravek „ma-fei-san“ připravovaný patrně z odvaru konopí. Indičtí lékaři používali k podobným účelům alkohol. Kolem roku 1800 podával japonský lékař Hanaoka Seišū operovaným pacientům cu-sen-san, odvar z některých jedovatých rostlin, který zřejmě obsahoval alkaloidy skopolamin, hyoscyamin, atropin a akonitin. V západních zemích nebyly praktiky východoasijských lékařů známé a tak pacienti museli na první bezbolestnou operaci čekat až do roku 1842, kdy americký lékař Crawford Long (1815-1878) odstranil nádor na krku pacienta, kterého uspal etherem. V r. 1845 začal dentista H. Wells při trhání zubů používat oxid dusný, který pro narkózu doporučil již o půl století dříve chemik Humphry Davy. O rok později jiný americký lékař W. Morton použil při extrakci zubů ether. Morton sice byl až druhý, kdo etherovou narkózu použil, ale veřejným předváděním ji zpopularizoval. V r. 1847 vedl J.Y. Simpson porod v chloroformové narkóze. Použití etheru, chloroformu nebo oxidu dusného k anestezii umožnilo chirurgům provádět operace, které při vědomí pacienta proveditelné vůbec nebyly.

Vedle anestezie přispěla k přeměně chirurgie na moderní medicínský obor chemická desinfekce. V r. 1848 prosadil Ignác Semmelweis (1818-1865), aby si porodníci myli ruce ve vodě s chlorovým vápnem. To vedlo k poklesu úmrtí rodičích žen na „horečku omladnic“, infekci přenášenou lékaři ve vídeňských porodnicích, z 18% na 1,2-1,3%. Joseph Lister (1827-1912) začal roku 1865 ošetřovat rány „karbolem“ (surový fenol). Do té doby umíraly více než tři čtvrtiny vojáků zraněných v bitvách na sepsi ran. Často byla proto tehdy smrtelná i malá zranění a ve vojenských lazaretech umíralo více vojáků než na frontě. Desinfekce ran rychle snížila počet úmrtí na desetinu.

Francouzský chemik a mikrobiolog Louis Pasteur (1822-1895), který je mimo jiné také objevitelem chiralit, prokázal, že infekce jsou způsobeny mikroorganismy, které se mohou šířit vzduchem. Jako možnost zahubení choroboplodných zárodků zavedl sterilizaci teplem. Pasteur se také stal průkopníkem preventivní medicíny, když zavedl vakcinaci pacientů oslabenými bakteriemi a viry.

Objev vakcinace však nenáleží Pasteurovi, ale Edwardu Jennerovi (1749-1823), který již na sklonku 18. století objevil, že naočkování planými („kravskými“, vacca *lat.* = kráva) neštovicemi chrání před onemocněním pravými neštovicemi. To bylo obávané epidemické onemocnění, které 25-30% nemocných usmrcovalo a přežívající znetvořovalo. Vakcinace přitom nahradila tzv. variolaci, která spočívala v infikování zdravých jedinců malým množstvím viru pravých neštovic z puchýřku nemocného. To sice snižovalo úmrtnost pacientů, riziko, že pacient po variolaci onemocní nebo dokonce zemře, bylo však stále příliš vysoké. Přes svoji úspěšnost ale nebyla vakcinace přijímána jednoznačně pozitivně.



Edward Jenner



Dobová karikatura ilustrující obavy z vakcinace

Za určitý mezník ve formování chemie léčiv lze považovat vydávání lékopisů jako příruček pro lékaře a lékárníky. V 17. století jako první vznikly městské lékopisy, např. již v r. 1612 byl vydán Londýnský lékopis – London Pharmacopoeia. Na ně navázaly v 19. století národní lékopisy. První vydání lékopisu platného na našem území, Pharmacopoeia austriaca, které vyšlo v r. 1812, mělo 156 stran. Byl to soupis přes 300 tehdy používaných léčivých přípravků a asi 250 surovin pro jejich přípravu. Léčivé přípravky mohly být galenické, tedy směsi nezměněných surovin, nebo chemické, připravované chemickými reakcemi některých surovin (např. rozpouštěním oxidů nebo uhličitánů v kyselinách). Lékopisnými léčivy ale nebyly jen anorganické chemikálie, převažovaly látky rostlinného původu. Následná vydání lékopisu pravidelně vycházela v asi desetiletých intervalech s inovacemi v sortimentu léčivých přípravků i surovin. V 5. vydání z r. 1855 bylo popisováno 216 galenických a 114 chemických přípravků (včetně zkoumadel). Mezi galenickými přípravky byly „rotulky“, pokroutky připravené z roztavené cukrové směsi s léčivými látkami, „trocišky“, cukrátky, jejichž základ tvořil spolu s cukrem tragant (zaschlá šťáva keřovitých asijských rostlin) a už i „pilulky“, předchůdce dnešních tablet. Ty lékárníci vyráběli vyválením zvlhčené směsi léčivé látky s pomocnými látkami, rozřezáním válečku na kousky, jejich zakulacením a usušením. Převážná většina surovin byla nadále rostlinného původu, ale lékopis z r. 1855 již popisoval účinné látky, které byly izolovány z přírodních zdrojů (např. morfin, atropin, síran chininu nebo strychnin). Mezi chemickými surovinami byla např. kyselina chlorovodíková, ethanol nebo kolodium, roztok nitrátu celulózy v etheru, který byl používán na krytí ran.

Na izolaci účinných látek z léčivých rostlin navázalo určení jejich chemické struktury. To otvíralo cestu k syntetické přípravě přírodních léčiv a k jejich modifikaci na deriváty se zlepšenými vlastnostmi.

Takovým derivátem je mimo jiné aspirin, jehož příklad ilustruje cestu od přírodní látky k účinnému léčivu. Zahájil ji již Hippokrates, který k léčení bolestí hlavy a horeček používal prášek z vrbové kůry. V 18. století sloužila vrbová kůra jako náhrada drahé kůry chinovníku. V r. 1828 izoloval Buchner z kůry její účinnou složku – glykosid salicin. Ten o něco později Piria rozštěpil na glukosu a salicylaldehyd a jeho oxidací připravil kyselinu salicylovou. V r. 1853 syntetizoval francouzský chemik Gerhardt kyselinu acetylsalicylovou, jejímu využití však nevěnoval pozornost. V r. 1860 vypracoval Kolbe postup syntézy kyseliny salicylové z fenolu a oxidu uhličitého a později jej zavedl do výroby. V 80. letech 19. století pak zjistili anglický lékař MacLagan, Němec Stricker a Francouz See, že salicin nebo i kyselina salicylová mohou pomáhat nemocným trpícím revmatismem. Kyselinu salicylovou však mnozí pacienti nesnášeli. Chemik firmy Bayer Felix Hoffmann proto byl pověřen hledáním vhodnějšího derivátu. Hoffmann přitom vlastně znovu objevil kyselinu acetylsalicylovou. V r. 1897 pak vypracoval zjednodušený postup její syntézy a spolu se svým kolegou Dresserem zahájil preklinické zkoušení – na zlatých rybkách. Na rozdíl od kyseliny salicylové neměl její acetylderivát dráždivé účinky. Hoffmann pak látku s úspěchem vyzkoušel na svém otci, který trpěl revmatismem a kyselinu salicylovou nesnášel. V r. 1898 byla kyselina acetylsalicylová úspěšně vyzkoušena na 50 pacientech a o rok později byla zahájena její výroba. Nové léčivo pak dostalo název aspirin, údajně po svatém Aspirinovi, neapolském biskupovi, patronovi těch, kteří trpí bolestmi hlavy (název však byl navržen jako složenina: A-zkratka acetylu, -spir- od tužebníku jilmového, latinsky *Filipendula*, dříve *Spiralea ulmaria*, rostliny obsahující deriváty kyseliny salicylové a -in běžná koncovka názvů léčiv). Firma Bayer si aspirin zpatentovala a současně provedla první rozsáhlou reklamní akci v oblasti léčiv – rozeslala obsáhlou písemnou informaci o aspirinu tisícovkám lékařů z celé Evropy. Výsledkem byl obrovský komerční úspěch. Zprvu byl aspirin dodáván jako prášek v papírových sáčkích. V r. 1915 se pak na trh dostaly první tablety aspirinu, a to jako první hromadně vyráběné léčivo v této lékové formě. Jako zajímavost lze uvést, že v r. 1977 byla nalezena tři původní balení tablet aspirinu z r. 1919 a jejich analýza prokázala, že přes své stáří by stále ještě vyhovovaly moderním lékopisným požadavkům.

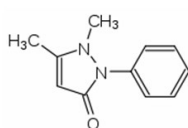


Felix Hoffmann a první balení aspirinu

Historie aspirinu měla zajímavé dozvuky. Kyselina acetylsalicylová je sice dodnes významným protizánětlivým léčivem, působí však nepříznivě na žaludeční sliznici. V druhé polovině 20. století byla připravena nová nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs). V r. 1971 ukázal John Vane, že tato léčiva inhibují aktivitu enzymů, které převádějí polynenasycené mastné kyseliny na mediátory zánětů prostaglandiny. V r. 1976 byla izolována a vyčištěna cyklooxygenasa mastných kyselin (COX), která katalyzuje dioxygenaci kyseliny arachidonové za vzniku prostaglandinu H_2 . O 15 let později byla prokázána existence dvou isoform COX. Obě isoformy jsou bifunkční membránové enzymy umístěné na povrchu endoplasmatického retikula a na vnitřní a vnější jaderné membráně. Jsou kódovány odlišnými geny, ale mají z asi 60% podobnou strukturu. Isoforma COX-1 je exprimována konstitutivně a zprostředkovává základní tělesné funkce, COX-2 je především indukibilní enzym (i když v některých tkáních jako je mozek nebo ledviny je exprimován také konstitutivně). Jeho tvorba je indukována cytokiny, mitogeny, endotoxiny a některými karcinogenními látkami. Ukázalo se, že protizánětlivé a antipyretické vlastnosti NSAID vyplývají z inhibice COX-2, zatímco inhibice COX-1 může vyústit ve vznik žaludečních vředů. Předpokládalo se proto, že COX-2 hraje roli jen v patofyziologických procesech, jako jsou záněty nebo i buněčná proliferace a že pokud budou nalezeny selektivní inhibitory COX-2 nepůsobící na COX-1, půjde o léčiva s významným protizánětlivým účinkem, která nebudou poškozovat žaludeční sliznici jako aspirin a další NSAID. Byly proto vyvinuty a do terapeutické praxe zavedeny coxiby, selektivní inhibitory COX-2, celecoxib, rofecoxib a valdecoxib a reklama o nich začala prohlašovat, že byly objeveny „**superaspiriny**“. Při klinických zkouškách se ukázalo, že tyto látky skutečně nejsou gastrotoxické a že dokonce mohou působit preventivně proti vzniku nádorů z prekancerózních polypů rostoucích ve střevech. Přesný mechanismus preventivního protinádorového účinku není znám, soudí se, že jde o potlačení angiogenese a podporu mechanismů buněčné smrti aktivitou COX-2. Zkoušky preventivního protinádorového působení inhibitorů COX-2 ale přinesly ve srovnání s kontrolou (placebem) 2-3 krát zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt, mozková mrtvice). Ukázalo se, že COX-2 nehraje roli jen v patologických procesech, ale že také má významnou fyziologickou úlohu v mozku, ledvinách a kardiovaskulárním systému. Pro závažné vedlejší účinky musel být rofecoxib (Vioxx, Merck) v r. 2004 stažen z trhu. Firma Merck musela od té doby čelit soudním žalobám skutečně i domněle poškozených pacientů a jejich rodin. V 11 případech vyhrála, v 5 prohrála. Nakonec souhlasila s mimosoudním vyplacením odškodného v celkové výši 4,85 mld USD. Valdecoxib (Bextra) stáhla firma Pfizer o rok později. Její celecoxib (Celebrex) sice na trhu zůstal, jeho použití bylo však významně omezeno. COX-2 ale nadále zůstává důležitou cílovou strukturou pro léčbu takových onemocnění jako je reumatoidní artritida, osteoartritida nebo i rakovina střev. Podávání dosavadních a zkoušky nových coxibů musí však být provázeny pečlivým porovnáváním přínosů a rizik s důrazem na kardiovaskulární bezpečnost. Jejich použití v terapii musí být lékaři pečlivě sledováno a při výskytu příznaků nežádoucích vedlejších účinků přerušeno.

Aspirin je sice nejznámějším léčivem, které se zrodilo ještě v 19. století, nebyl však prvním průmyslově vyráběným syntetickým léčivem.

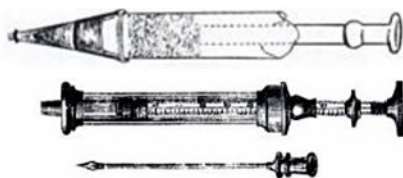
O toto prvenství jej připravil antipyryn (fenazon) s podobným účinkem proti horečnatým onemocněním. Antipyryn poprvé připravil Ludwig Knorr v r. 1883, který záhy rozpoznal jeho léčebný význam a podnítil jeho výrobu u firmy Hoechst. Knorr je proto považován za průkopníka průmyslové výroby léčiv.



Vzorec antipyrynu a jeho objevitel Ludwig Knorr

Vedle nových léčiv se v 19. století stal důležitým mezníkem pro rozvoj farmakochemie zdánlivě malý vynález z jiné oblasti: zkonstruování injekční stříkačky Woodem a Pravazem v r. 1844.

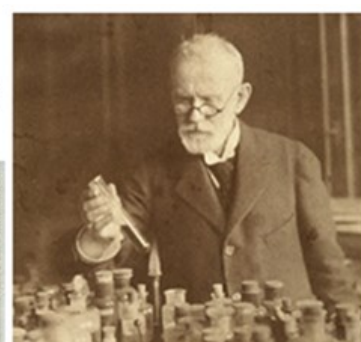
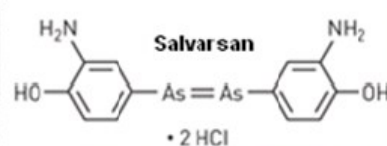
Možnost injekčního podání rozšířila paletu použitelných léčiv i o látky, které se v zažívacím traktu rozkládaly nebo nebyly absorbovány.



Alexandr Wood a Charles-Gabriel Pravaz, kteří nezávisle na sobě vynalezli injekční stříkačku a její první typy

Ve 20. století se rozvoj chemie léčiv nesmírně zrychlil. Do lékařské praxe byla postupně zaváděna řada nových účinných léčiv. Ta byla úspěšná zejména v případech, kdy onemocnění mělo jednoduchou příčinu, např. bakteriální infekci (sulfonamidy a pak antibiotika). Ve druhé polovině století se pak začala objevovat účinná léčiva i na nemoci způsobené souběhem více různých faktorů (onemocnění kardiovaskulárního a centrálního nervového systému, nádorová onemocnění apod.).

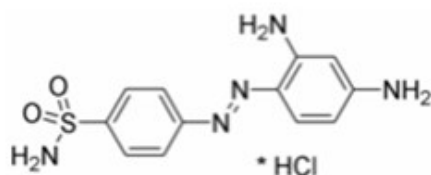
Významnou postavou dějin farmakochemie se na počátku 20. století stal **Paul Ehrlich** (1854-1915). Ehrlich byl vzděláním lékař, který se významně uplatnil v oblasti mikrobiologie, histologie a zejména imunologie. Za práci v oblasti imunologie mu byla v r. 1908 udělena Nobelova cena. Ehrlich, ačkoliv nebyl vzděláním chemik, se však stal také klíčovou osobností chemie léčiv. Jako první použil termín chemoterapie a pro cílovou strukturu léčiv zavedl název receptor. Již od své disertace razil zásady, které se staly základem moderního výzkumu léčiv: že je třeba studovat vztahy mezi strukturou léčiva a způsobem jeho účinku a také afinitu léčiva vůči těm buňkám, na nichž se účinek léčiva uplatňuje. Zavedl kvantitativní posuzování účinnosti chemických léčiv pomocí chemoterapeutického indexu, tj. poměru minimální dávky, která ještě má léčebný účinek, k maximální tolerované dávce léčiva (v současné době se podobně používá terapeutický index, který je definován jako poměr letální dávky, LD₅₀, k účinné dávce, která vyvolává terapeutickou odezvu u 50% testovaných organismů). Jako cíl práce v oblasti léčiv si Ehrlich vytkl nalezení „magických střel“, chemických látek s účinkem jen na patogenní organismy nebo nemocnou tkáň. Při své práci Ehrlich obměňoval strukturu základní molekuly a pak testoval účinnost i vedlejší účinky připravených látek. Spolu se svým japonským žákem Hatou se zaměřil na látky obsahující v molekule arsen. Obměnou molekuly atoxylu, léčiva proti spavé nemoci, připravil stovky sloučenin, které zkoušel jako léky proti syfilidě. Většina z nich byla nedostatečně účinná nebo naopak příliš toxická. Až 606. zkoušená látka, „Ehrlich-Hata 606“ (arsfenamin), později nazvaná „Salvarsan“, se stala prvním použitelným účinným léčivem. Salvarsan byl přes obtížné a bolestivé podání a závažné toxické vedlejší účinky používán k léčbě syfilidy až do poloviny 20. století, kdy byl nahrazen penicilinem.



Paul Ehrlich v pracovně i laboratoři a také na bývalé německé bankovce

V 30. letech 20. století, kdy byly objeveny **sulfonamidy**, se zdálo, že se podaří Ehrlichovu myšlenku magické střely uskutečnit.

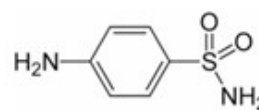
Gerhard Domagk testoval v laboratořích německého chemického koncernu I.G. Farbenindustrie na infikovaných myších řadu syntetických látek na jejich antimikrobiální účinnost. Účinný byl především prontosil rubrum, červené barvivo předtím připravené Josefem Klarerem a Fritzem Mietzschem a používané k barvení vlny.



Prontosil rubrum



Gerhard Domagk



Sulfanilamid

V r. 1933 prontosil zcela vyléčil desítiměsíční holčičku umírající na „otravu krve“ způsobenou streptokoky. Když pak v r. 1935 prontosil uzdravil 26 podobně postižených žen, začal být oslavován jako zázračný lék. V r. 1936 D. Bovet z Pasteurova ústavu zjistil, že barvivo prontosil, po jehož podání se pokožka pacientů zbarvila červeně, je jen „profarmakem“, tj. látkou, která je na skutečnou účinnou látku přeměněna až v organismu působením enzymů. Účinnou látkou byl amid kyseliny sulfanilové. Ten byl známý, takže nepatentovatelný. Následovala příprava a testování řady dalších antibakteriálně účinných sulfonamidů 2. generace. Z více než 5000 připravených látek se jich však dostalo do terapie jen kolem 15. V r. 1939 obdržel Domagk za svůj objev Nobelovu cenu.

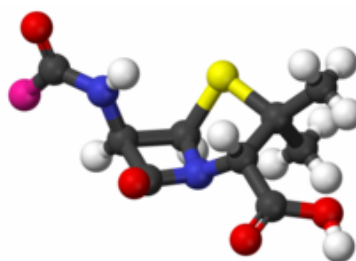
V druhé polovině 40. let byla éra sulfonamidů vystřídána érou antibiotik.

Zatímco úspěch sulfonamidů byl výsledkem systematického studia, u zrodu antibiotik, která sulfonamidy překonala, stála šťastná náhoda – Flemingův objev penicilinu v r. 1928. Fleming však nebyl první, kdo se setkal s antibakteriálním účinkem látek produkovaných plísněmi. Před ním to byl již v r. 1875 J. Tyndall a pak D.A. Gratia, ale jen Fleming dokázal rozpoznat význam tohoto objevu. Obával se však, že látka, která hubí mikroorganismy, bude pro člověka značně toxická. Svůj objev proto dále nerozvíjel. Flemingovy výsledky zveřejněné r. 1929 tak prakticky upadly v zapomenutí.

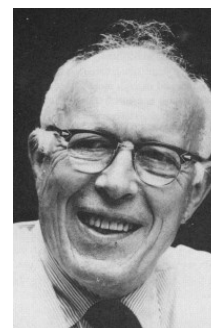
Prvním antibiotikem, jehož účinnost byla experimentálně prokázána zkouškami na zvířatech a které se mohlo používat v praxi, se tak stal tyrothricin. Ten izoloval v r. 1939 René Dubos z půdních bakterií. Používán však mohl být pouze lokálně, pro jinou aplikaci byl tyrothricin příliš toxický.



Alexander Fleming (na známce Farských ostrovů)



Model molekuly penicilinu



René Dubos

Deset let po zveřejnění Flemingova objevu se k pozapomenutému penicilinu naštěstí vrátili fyziolog H. Florey a chemik E. B. Chain z Oxfordu. Jejich práci uspořádala 2. světová válka se svojí vysokou poptávkou po antimikrobních látkách. Oba se nejprve začali zajímat o jiný Flemingův objev z r. 1921, enzymatický preparát lysozym z lidských slz, který rozpouštěl husté suspenze bakterií. Na publikaci o penicilinu přitom narazili vlastně jen náhodou. Nejprve si mysleli, že penicilin je také enzym, když jej však Chain izoloval a vyčistil, tak se ukázalo, že je to nestálá nízkomolekulární látka s poněkud neobvyklou β -laktamovou strukturou. Zkouškami na zvířatech bylo zjištěno, že penicilin je pro vyšší organismy jen velmi málo toxický. Florey pak přeměnil svoji laboratoř na improvizovanou továrnu na výrobu penicilinu. V r. 1941 byl s připraveným antibiotikem podniknut první klinický experiment – penicilin byl podán policistovi umírajícímu na celkovou sepsi. Policista, kterého bakteriální zánět už připravil o oko a z plic vykašlával hnis, se začal zázračně uzdravovat. Po 5 dnech však zásoba penicilinu došla, stav pacienta se znovu zhoršil a po měsíci policista zemřel. Přesto byl výsledek důležitý. Po vyrobení většího množství látky byla účinnost penicilinu prokázána úplným vyléčením dalších 5 pacientů. Florey pak odjel do USA, kde se dalšího vývoje chopila firma Pfizer. Technologicky obtížnou průmyslovou výrobu penicilinu se přitom podařilo během 3 let zvládnout. Postup výroby pak byl předán dalším firmám. V r. 1945 obdrželi Fleming, Florey a Chain za objev a vývoj penicilinu Nobelovu cenu.

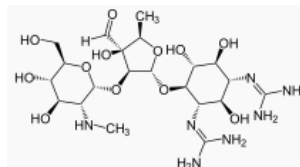
Za zmínku stojí, že na základě kusých informací o penicilinu se izolací antibiotik z plísní začali koncem války zabývat mikrobiologové české firmy B. Fragner. Podařilo se jim získat penicilinu podobné antibiotikum Mykoin BF510, které již v r. 1945 úspěšně použili k léčbě závažných infekcí. Jeho další vývoj však už nepokračoval, protože v akci UNRRA v rámci pomoci USA poválečné Evropě bylo dovezeno vybavení pro továrnu na penicilin v Roztokách.



Howard Florey na australské bankovce



Ernst Chain



Vzorec streptomycinu a Selman Waksman



Další Nobelovu cenu přinesla antibiotika v r. 1952 Selmanu Waksmanovi.

Waksman se svým žákem Albertem Schatzem studoval půdní bakterie, aktinomycety. Vycházel přitom z poznatku, že půda, která je plná bakterií, neobsahuje ani po hnojení fekáliemi lidské patogenní mikroorganismy a že tedy v ní musí být něco, co je hubí. V r. 1940 se Waksman podílel na izolaci aktinomycinu a v r. 1944 připravil pomocí slibných kmenů vytipovaných Schatzem streptomycin, který byl účinný proti bakteriím rezistentním na penicilin, zejména proti původci tuberkulózy. Výbor pro udělování Nobelových cen ocenil však pouze Waksmana a Schatzův přínos opomenul

Následovaly objevy dalších antibiotik, které přestaly být něčím nečekaným. Např. v r. 1948 byly připraveny cefalosporin, bacitracin a chlortetracyklin, první širokospektrální antibiotikum. Hledání nových antibiotik pokračuje dodnes, protože bakterie rychle získávají na dosavadní antibiotika rezistenci.

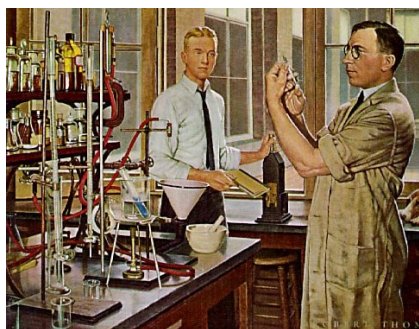
První poznatky o rezistenci se objevily již na sklonku 40. let při klinických zkouškách streptomycinu. Skupina 55 tuberkulózních pacientů byla léčena streptomycinem, druhá skupina 52 pacientů dostávala neúčinnou látku, placebo. U léčené skupiny se stav rychle zlepšil, ale po delším podávání streptomycinu získaly tuberkulózní bakterie na antibiotikum rezistenci a po 3 letech nebyly mezi zdravotním stavem pacientů obou skupin větší rozdíly. Z kontrolní skupiny zemřelo na TBC 35 pacientů, z léčené skupiny 32. Problém rezistence se pak podařilo překonat současným podáváním streptomycinu a jiného léku účinného proti TBC – kyseliny p-aminosalicylové (PAS), později byly použity kombinace dalších léků. U antibiotik s β -laktamovým seskupením, penicilinů a cefalosporinů, vzniká rezistence v důsledku tvorby zvýšeného množství enzymu β -laktamasy, který inaktivuje antibiotika rozštěpením β -laktamového kruhu. Kombinací antibiotik s inhibitory β -laktamasy, např. kyselinou klavulanovou, se podařilo rezistenci bakterií na β -laktamová antibiotika překonat.

Sulfonamidy a antibiotika byly skutečným průlomem do terapie infekčních chorob a přinesly obrovské snížení úmrtnosti pacientů.

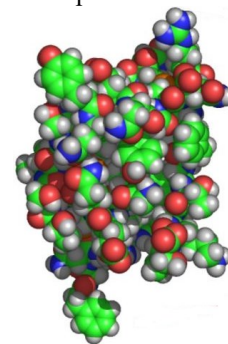
Např. v USA v r. 1900 umíralo ročně z 1 mil. obyvatel na infekční onemocnění 8.080 lidí. V éře sulfonamidů tento počet klesl na polovinu (např. v r. 1940 to bylo 4.410 pacientů z milionu) a po zavedení antibiotik se úmrtnost na infekční choroby řádově snížila: v r. 1990 zemřelo jen 410 pacientů z milionu, z toho 313 na zápal plic).

První polovina 20. století se do dějin farmakochemie nezapsala jen objevy antimikrobních léků, ale i přípravou dalších terapeuticky významných látek, zejména **hormonů**.

První hormon, adrenalin, byl izolován již v r. 1901. Průlomovým činem se ale stala izolace peptidického hormonu insulinu tvořeného dvěma spojenými peptidickými řetězci s 21 a 30 aminokyselinami. V r. 1921 se podařila Fredericku Bantingovi a jeho studentovi Charlesi Bestovi připravit v torontské MacLeodově laboratoři insulin ze zvířecích pankreatů.



Banting a Best



Model molekuly insulinu

Banting a Best za pomoci Jamese C. Collipa a s přispěním kanadské farmaceutické firmy Connaught Laboratories (dnes součást firmy Sanofi) a americké firmy Eli Lilly průmyslovou izolací hormonu rychle zvládli a insulin byl s obdivuhodnou rychlostí zaveden do terapeutické praxe.

Již v r. 1922 byl insulin použit jako léčivo ve Spojeném království, o rok později v USA a Kanadě a pak se rozšířil do dalších zemí. Injekce insulinu zachraňovaly životy mnoha diabetiků, kteří předtím mohli být léčeni pouze dietou. Za objev insulinu byla v r. 1923 Bantingovi a MacLeodovi udělena Nobelova cena. To vyvolalo spory, protože Banting považoval MacLeodův příspěvek k objevu za minimální a domníval se, že oceněn měl být spíše Best, se kterým se pak dokonce podělil o finanční odměnu. MacLeod se naopak domníval, že oceněn měl být i Collip.

Insulin byl dlouho izolován z hovězích a prasečích pankreatů. Zvířecí hormony se od lidského insulinu liší v jedné nebo i více aminokyselinách. Všechny jsou účinné, liší se však nástupem a trváním účinku, mohou ale být pro některé pacienty imunogenní. V 60. letech byl synteticky připraven lidský insulin, syntéza však byla prakticky nepoužitelná. Úspěch přinesla až fermentační výroba rekombinantního lidského insulinu pomocí bakterie *Escherichia coli*, do jejíhož genomu byly vneseny geny kódující lidský insulin. Biotechnologicky přitom lze vyrábět každý z peptidických řetězců insulinu zvlášť a pak je spojit, přednost je však dávana výrobě proinsulinu s jediným peptidickým řetězcem, z něhož se pak odštěpí spojovací peptid. Rekombinantní lidský insulin byl laboratorně připraven v r. 1978 a po klinickém testování bylo již v r. 1982 povoleno jeho použití jako prvního rekombinantního léčiva. Ve stejném roce byla zavedena výroba semisyntetického lidského insulinu z prasečího insulinu pomocí enzymatické přeměny, uživatel této technologie (Novo Nordisk) však na konci 80. let minulého století dal rovněž přednost fermentační výrobě pomocí geneticky upravených bakterií.

Ve 20. a 30. letech byly izolovány také steroidy s hormonálním účinkem – ženské a mužské pohlavní hormony a kortikoidy, objasněna jejich struktura a navrženo terapeutické využití.

První ženský pohlavní hormon, estron, byl izolován Doisyem v USA a Butenandtem v Německu v r. 1929. V r. 1933 byl připraven hormon žlutého tělíska, progesteron, který řídí průběh těhotenství a v r. 1935 mužský pohlavní hormon, testosteron. Ve 30. letech minulého století bylo také zjištěno, že do skupiny steroidů patří i hormony kůry nadledvinek, kortikoidy. V následujících letech byly steroidní hormony syntetizovány. Kromě steroidních hormonů byly syntetizovány látky, které sice steroidní strukturu neměly, ale měly shodnou účinnost. Byl to např. v r. 1938 diethylstilbestrol, 5 x účinnější a mnohonásobně levnější než estradiol. Steroidní hormony a syntetické látky s podobným účinkem byly postupně úspěšně zaváděny do léčby různých hormonálních poruch, nádorů, jejichž růst je hormonálně ovlivňován, k řízení průběhu těhotenství a porodu; od 60. let minulého století jsou syntetické estrogény a progestiny používány k antikoncepci.

Při zavádění další skupiny steroidních hormonů, kortikoidů, do terapie sehrál určitou roli omyl i šťastná náhoda – a také 2. světová válka. Kortikoidy se dnes vyrábí synteticky, původně však byly získávány pouze izolací z nadledvinek. Jejich studium ukázalo, že mimo jiné zvyšují také odolnost pokusných zvířat proti stresu z nedostatku kyslíku. Když pak americká tajná služba zjistila, že Německo kupuje v Argentině velké množství nadledvinek a objevily se pověsti o tom, že piloti německé Luftwaffe používají hormony z kůry nadledvinek při létání ve vysokých výškách, začala armáda financovat rozsáhlý výzkum kortikoidních hormonů. Nakonec se sice ukázalo, že letcům nijak nepomáhají, ale to už byly kortikoidy dostupné pro rozsáhlé léčebné využití v jiných oblastech, především jako přípravky poskytující úlevu při zánětech a kožních alergických reakcích.

Velké úspěchy přinesl v první polovině 20. století také výzkum **vitaminů**.

Při vůbec první doložené kontrolované klinické zkoušce zjistil již roku 1747 skotský lékař James Lind, že ovoce obsahuje látku schopnou léčit kurděje, nemoc, která se projevovala krvácením z dásní a pod kůží, poruchami krvetvorby a snížením odolnosti vůči jiným onemocněním. Kurděje postihovaly především námořníky při dlouhých plavbách, při nichž se živili sušeným masem a suchary. Lind pro své zkoušky vybral 12 námořníků trpících kurdějí a rozdělil je do dvojic. Každá dvojice dostávala ke stejné základní stravě různé doplňky – jablečné víno, ocet, vitriolový olej (zředěnou kyselinu sírovou), mořskou vodu a také různé ovoce. Dvojice, která dostávala denně dva pomeranče a citron, se během 6 dnů uzdravila, stav ostatních se nelepšil. Po dalším ověření Lind výsledky v r. 1753 publikoval. Britská admirálita ale jeho doporučení dlouho ignorovala a přiděl citrusových plodů a jejich šťávy zavedla do stravy námořníků teprve v r. 1795.



James Lind léčí kurděje citrusovými plody



Umetaro Suzuki a vitamin B1



V 18. a 19. století byla provedena řada studií, při nichž bylo zjišťováno, jak některé potraviny mohou ovlivnit zdravotní stav. Postupně se ukázalo, že nejen kurděje, ale i některé jiné nemoci lze léčit zatím neznámými látkami, které jsou obsaženy v některých potravinách. Z rybího oleje byla izolována „antirachitická složka A“, která dokázala léčit křivici. V r. 1910 prokázal Umetaro Suzuki, že rýžové otruby obsahují látku léčící nemoc beri-beri. Už dříve přitom bylo známo, že tato nemoc postihuje jen bohaté, kteří si mohli dovolit konzumaci loupané rýže a ne chudé, kteří se museli spokojit s rýží neupravenou.

Na počátku 20. století byly tehdy zatím neznámé látky složky potravy, které byly důležité pro správnou funkci organismu, nazvány vitálními aminy – „vitaminy“. Ještě v první třetině 20. století ale někteří lékaři považovali vitaminy jen za hypotetické substance. Pak se však v poměrně krátkém období podařilo řadu vitaminů izolovat v čistém stavu, ztotožnit je s látkami z různých potravin léčícími různé nemoci, zjistit jejich chemickou strukturu a nakonec je připravit synteticky. I když se přitom ukázalo, že po chemické stránce to většinou nejsou aminy, název vitaminy jim zůstal. Různých vitaminů je dnes 13, řada dalších látek, které byly dříve označovány jako vitaminy, ale nebyly účinné, tento statut ztratila.

Výsledky výzkumu vitaminů i hormonů byly oceněny řadou Nobelových cen za chemii nebo medicínu. Pro farmakochemii bylo důležité i to, že jejich objevy podnítily výzkum dalších významných skupin léčiv. Účinek vitaminů spočívá v jejich participaci při enzymatických procesech probíhajících v buňce. Od konce 40. let navázal na studium vitaminů výzkum **antimetabolitů**, strukturních analogů přirozených látek, které vystupují jako metabolity při důležitých biosyntetických reakcích probíhajících v organismu. Antimetabolit se váže na enzym, který jej však nemůže (na rozdíl od přirozeného metabolitu) dále přeměnit. Enzym je tím zablokovaný, takže se jím katalyzovaná metabolická přeměna zastaví.

Na základě pozorování (dnes považovaného za chybné), že kyselina listová urychluje průběh rakoviny, byla připravena její analoga, která růst nádorů brzdila. Kyselina listová má v organismu důležitou roli při biosyntéze stavebních kamenů DNA, kterou je podmíněn růst a dělení buněk. Kyselina listová působí až po metabolické redukci na tetrahydrolistovou kyselinu. Redukci katalyzuje enzym dihydrofolátreduktasa. Analoga kyseliny listové jsou antimetabolity, které tento enzym inhibují. Jako první antimetabolit z řady analogů kyseliny listové byl připraven aminopterin. Ten sice byl účinný, ale vysoce toxický. Již v r. 1948 proto byl nahrazen methotrexátem, který se jako protinádorové léčivo (a nověji také jako antirevmatikum) používá dodnes. Antimetabolity jiných enzymů, analoga báží nukleových kyselin, připravili v letech 1948 – 1977 G. Elionová a G. Hitchings. Byly to např. 6-merkaptopurin a 6-thioguanin, které se dodnes používají k léčbě některých typů leukemie. Před jejich zavedením byly dětská leukemie onemocněním, které končovalo smrtí za 3–4 měsíce od stanovení diagnózy. Derivát 6-merkaptopurinu azathioprin se stal prvním imunosupresivem potlačujícím odmítnutí cizorodé tkáně organismem. Umožnil tak první transplantace ledvin od nepříbuzných dárců. Jiné antimetabolity z jejich laboratoře se osvědčily při léčbě malárie (pyrimethamin), dny (allopurinol), onemocnění způsobených herpetickými viry (acyklovir) a bakteriálních infekcí močových cest (trimethoprim).

Výzkumem antimetabolitů z řad analogů složek nukleových kyselin se mimo jiné úspěšně zabývali i vědci Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV. Výsledkem jejich práce byly mimo jiné celosvětově úspěšné protinádorové léky, jako je 5-azacytidin a 2'-deoxy-5-azacytidin (decitabin) připravené poprvé Pískalou, která však začala být široce využívána až půlstoletí po jejich první přípravě a pak zejména účinná virostatika, jako je tenofovir, adefovir a cidofovir vyvinuté profesorem Holým. Profarmaka tenofoviru pronikající přes buněčnou membránu tenofovir dipropoxil a nověji tenofovir alafenamid jsou účinnou složkou léku Viread a kombinovaných přípravků Truvada, Atripla a Quad, které jsou používány v terapii infekcí HIV, adefovir dipivoxil léčí žloutenku typu B a cidofovir infekce očí cytomegalovirem, které často provázejí AIDS.

Současně s antimetabolity byly jako léčiva připraveny **antagonisté buněčných receptorů**. Když s receptorem interaguje určitá látka (např. hormon), která se obecně nazývá agonista, vyvolá to v buňce kaskádu enzymatických reakcí. Antagonista se na receptor sice váže, buněčnou odezvu však nevyvolává a receptor může dokonce zablokovat pro příjem signálu od agonisty.

Průkopníkem tohoto směru chemoterapie se stal J.W. Black. Navázal přitom na hypotézu o receptorech, kterou formulovali Ehrlich a Behring a dále ji rozvíjeli zejména Langley, Clark a Stephenson. Black studoval možnosti ovlivnění receptorů pro adrenalin a histamin. Přitom připravil propranolol, antagonistu β adrenergických receptorů („betablokátor“), který snižoval krevní tlak a úmrtnost po infarktu a cimetidin, antagonistu H_2 histaminového receptoru, který snižuje produkci žaludečních šťáv a tím i možnost vzniku žaludečních vředů.

Za objevy „důležitých principů medikamentózní léčby“ byli Elionová, Hitchings a Black v r. 1988 společně oceněni Nobelovou cenou.



Sir James W. Black



Gertrude B. Elion



George H. Hitchings



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1988

"for their discoveries of important principles for drug treatment"

Antimetabolity a antagonisté buněčných receptorů byly objeveny na základě předpokladů o mechanismu účinku. Jejich objevy znamenaly změnu zaměření výzkumu a vývoje nových léčiv. Velké úspěchy byly dosaženy při léčbě onemocnění srdce a cév. Po propranololu byly připraveny další β -blokátory, dále blokátory vápníkových kanálů z řady dihydropyridinů a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a nakonec statiny snižující hladinu cholesterolu. Na Blackův objev cimetidinu navázal vývoj ranitidinu, dalšího léku proti žaludečním vředům, který byl tak úspěšný, že svého času přinášel svému výrobcovi největší tržby ze všech léčiv.

Odedávna bylo známo, že různými látkami, jako je alkohol nebo opium, lze ovlivnit duševní stavy. Revoluci v psychiatrii ale přinesly až objevy psychofarmak v 2. polovině 20. století.

Již v r. 1857 zjistil sir Charles Locock, že bromidem draselným lze zmírnit epileptické křeče. O 7 let později připravil Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, zakladatel známé farmaceutické firmy, kyselinu barbiturovou. V r. 1903 syntetizovali Emil Fischer a Joseph von Mering veronal, diethylbarbiturovou kyselinu, kterou se jim podařilo uspat psa. Pak firma Bayer zavedla na trh fenobarbital pod názvem Luminal. Ten se osvědčil nejen jako prostředek pro spaní, ale i jako přípravek proti epileptickým křečím, který nahradil málo účinný bromid draselný. Ve 40. letech byly ve firmě Rhône-Poulenc (dnes součást koncernu Sanofi) syntetizovány aminoderiváty fenothiazinu promethazin a chlorpromazin. Ten zesiloval účinky barbiturátů, měl antihistaminické (protialergické) a antiemetické (proti zvracení) účinky. Na počátku 50. let se chlorpromazin začal úspěšně používat jako první přípravek proti schizofrenickým halucinacím. Ve stejné době přispěla šťastná náhoda k objevu libria, prvního z řady psychotropních léčiv z řady benzodiazepinů, které nahradily návykové barbituráty.

Významnou osobností zabývající se vývojem nových psychofarmak byl mimo jiné český vědec Miroslav Protiva, autor kolem 550 původních prací a 800 patentů, který mj. vyvinul celosvětově úspěšný lék dosulepin (Prothiaden) a řadu dalších tricyklických antidepresiv, antihistaminik a dalších léčiv.

Vedle farmakoterapie prošly velkými změnami v 19. a 20. století i další způsoby léčby. Z ranhojičství se vyvinula moderní chirurgie, která dnes dokáže transplantovat i velmi složité orgány. Šamanské praktiky, vymítání d'ábla a zpověď nahradila psychoterapie. Jako léčebná i preventivní metoda se rozvinula imunoterapie, velký pokrok zaznamenala fyzikální terapie, která zahrnuje mimo jiné léčbu ozařováním. V blízké budoucnosti možnosti léčby některých onemocnění zřejmě rozšíří i genová a buněčná terapie. Různé léčebné metody si nekonkurují, ale vzájemně se kombinují a ovlivňují. Pokroky v chirurgii i dalších oblastech medicíny katalyzují rozvoj farmakoterapie a naopak nová léčiva umožňují rozvoj nových medicínských postupů.

Příkladem léčiva, které umožnilo rozvoj transplantační chirurgie, je cyklosporin. Je to cyklický peptid tvořený 11 zčásti nepřírozenými aminokyselinami, který je produkován půdními plísněmi. Připraven a zkoušen byl nejprve jako nové antibiotikum. V tomto směru sice zklamal, úspěšně se však prosadil jako lék potlačující imunitní reakce, které vedou k odmítání cizí tkáně organismem. Na trh byl uveden v r. 1983 švýcarskou firmou Sandoz. Jako zajímavost lze uvést, že vynikajícího producenta cyklosporinu objevili v kmenu houby *Topocladium niveum* zkoušeného k hubení housenek škodlivého hmyzu pracovníci českobudějovického Entomologického ústavu ČSAV Mat'ha a Jegorov. Výsledky jejich práce byly využity při průmyslové výrobě prvního generického cyklosporinu v tehdejší farmaceutické firmě Galena v Opavě. Galena se pak stala díky originální technologii výroby cyklosporinu středem zájmu zahraničních firem. Jejím majitelem se stala nejprve americká firma Ivax, kterou později i s Galenou koupila izraelská Teva.

Moderní chirurgie potřebuje i nová anestetika, imunosupresiva a léky proti bolesti. Podávání léků proti srážlivosti krve snížilo riziko pooperačních embolií, jindy naopak podávání preparátů, které srážlivost krve zvyšují, snížilo riziko vykrvácení pacienta. Radioprotektiva chrání zdravé tkáně pacientů před škodlivými účinky ozáření a tím umožňují aplikovat vyšší dávky záření při radioterapii nádorových onemocnění. Antidepresiva pomáhají při psychoterapii pacientů, kteří přežili pokusy o sebevraždu. Výhodná může být i kombinace léků určených pro různé indikace – např. některé protinádorové léky mohou být podávány ve vyšších účinnějších dávkách jen díky tomu, že se po jejich aplikaci nasadí léky potlačující symptomy vedlejších účinků chemoterapie, např. léky podporující krvetvorbu nebo potlačující zvracení.

Na konci 20. století se paleta vyráběných léčiv značně rozrostla. Prohloubil se **racionální charakter výzkumu a vývoje léčiv**.

Byly vyvinuty přípravky účinné léčící závažná a předtím i smrtelná onemocnění, jako je rakovina nebo některá infekční onemocnění (AIDS), objevila se však také „léčiva životního stylu“ (lifestyle drugs) určená k léčení poruch nebo stavů neohrožujících, ale pouze znepríjemňujících život (přípravky proti plešatění, impotenci, inkontinenci, antikoncepční přípravky, léky regulující chuť k jídlu apod.).

Nová léčiva mají vyšší účinnost a méně nežádoucích účinků, jsou ale vesměs dražší. Současně s nárůstem cen roste i spotřeba moderních léků, což zdravotní systémy i pacienty značně zatěžuje.

Změny v přístupu k výzkumu a vývoji léčiv umožnily především obrovské pokroky molekulární a buněčné biologie, ale i možnosti modelování interakcí léčiv na výkonných počítačích, vypracování vysoce účinných analytických separačních metod (HPLC, CE) a postupů analýzy biopolymerů (NMR, MS, rtg. krystalografie, genomika, proteomika, další „-omiky apod.), vysokokapacitní screening a v neposlední řadě i vývoj nových postupů organické syntézy, jako jsou nové postupy spojování molekul C-C vazbami, asymetrické syntézy, chemoenzymatické postupy, kombinatoriální syntéza vytvářející naráz celé „knihovny“ sloučenin a další moderní postupy a metody umožňující přípravu i tak složitých léčivých látek, jako jsou peptidy, protilátky, komplementární (protisměrné, „antisensní“) oligonukleotidy nebo syntetické vakcíny. Významnou roli hraje „bioinformatika“, která se zabývá shromažďováním a analýzou obrovských souborů různých údajů z elektronických zdravotních záznamů, „velkých dat“. Moderní výzkum a vývoj léčiv se stal oborem, který poznatky zmíněných oborů integruje. Nemůže již být prací jednotlivce, byť geniálního, ale velkých komplexních týmů odborníků z různých oblastí.

Účinná terapie je také podmíněna včasným zjištěním příznaků a odhalením příčin onemocnění, kterým se zabývá **klinická diagnostika**.

Klinická diagnostika, jejíž podstatnou část lze považovat za specifické odvětví analytické chemie a biochemie, má rovněž za sebou vývoj od pouhého pozorování až po uplatňování exaktních metod využívajících automatické klinické analyzátoři, sofistikované biočipy a další moderní pomůcky bioanalýzy.

Nové poznatky biologických a medicínských věd začaly být úspěšně přenášeny, „překládány“ do výzkumu a vývoje léčiv. Naopak, poznatky o nových léčivech jsou rychle a úspěšně převáděny do medicíny. Hovoříme proto o **translačním výzkumu** (“translational research”) nebo o translační medicíně.

Publikací a patentů popisujících nová syntetická, izolovaná nebo biotechnologicky připravovaná léčiva neustále přibývá. Zvyšují se ale také požadavky na průkaz jejich bezpečnosti a účinnosti. To ovlivňuje zaměření i organizaci preklinického i klinického zkoušení. Přínosy nových léčiv nebo nových terapeutických postupů musí být spolehlivě prokázány, což zajišťuje „**medicina založená na důkazech**“ (evidence-based medicine). Před povolením nových léčiv jsou porovnávány jejich přínosy se skutečnými nebo potenciálními riziky. Některá léčiva proto při klinickém zkoušení neobstojí. S tím vším ale současně rostou i náklady na výzkum a vývoj léčiv. Navzdory zvýšenému úsilí a rostoucím investicím do výzkumu, vývoje a výroby léčiv se proto počet nově povolovaných léčiv nijak výrazně nezvyšuje.

V druhé polovině 20. století tak začaly být empirie a náhoda nahrazovány racionálním přístupem k objevování nových léčiv založeným na studiu vztahů mezi strukturou látek a jejich účinkem. Farmakochemie se tím stala specifickým a svébytným oborem chemie. Výsledkem farmakochemického výzkumu a vývoje byla velká řada nových léčiv úspěšně léčících různé nemoci.

Na počátku 20. století byla většina léčivých látek prodávána lékárnám, kde z nich byly podle předpisu lékaře připravovány léčivé přípravky pro pacienty. Většinou šlo jen o prášky rozvažované do malých sáčků. Hotové léčivé přípravky byly spíše výjimkou (aspirin). Po nástupu sulfonamidů se však stále více firem začalo zabývat hromadnou výrobou hotových finálních forem léčivých přípravků.

Požadavky hromadné výroby léčivých přípravků přinesly zrod **farmaceutické technologie** jako samostatné disciplíny. Farmaceutický průmysl, který je na jejím využití založen, se stal jedním z nejdynamičtěji rostoucích průmyslových odvětví. S rozvojem farmaceutické technologie se do popředí dostaly otázky **kvality a bezpečnosti léčiv**.

Ve 20. století byla nedostatečně vyzkoušená léčiva nebo jejich toxické složky příčinou řady tragických událostí.

Výsledkem bylo přijetí lékové legislativy, nejprve v USA a pak v dalších zemích. Na kvalitu a bezpečnost léčiv začaly dohlížet národní i nadnárodní lékové autority jako je americký Úřad pro potraviny a léčiva FDA (Food and Drug Administration) nebo Evropská agentura pro léčiva EMA (European Medicines Agency).

Požadavky na kontrolu bezpečnosti a účinnosti léčiv se zpříšňovaly. Kvalita léčiv začala být kontrolována standardními postupy předepsanými v národních i mezinárodních lékopisech. Bezpečnost a účinnost léčiv byla prokazována kontrolovanými klinickými zkouškami probíhajícími podle přísně formulovaných zásad. Výroba léčiv mohla být uskutečňována jen za schválených podmínek a důraz byl kladen na řádné zdokumentování všech provedených úkonů.

Požadavky na bezpečnost a standardnost výroby léčiv vyústily ve formulaci zásad a požadavků „**správných praxí**“.

Nejprve to byly zásady „správné výrobní praxe“, SVP (angl. zkratka GLP, Good Manufacturing Practice), kterými se musí řídit všichni výrobci léčiv. Podobně byly postupně formulovány zásady „správné laboratorní praxe“, SLP, které musí respektovat vývojové a kontrolní laboratoře a „správné klinické praxe“, které určují způsoby provádění a kontroly klinických zkoušek a dokonce i pravidla „správné distribuční praxe“ specififikující podmínky cesty léků od výrobce k pacientovi.

Současným trendem ve farmakoterapii je nahrazování rizikových léků s nežádoucími vedlejšími účinky za léky selektivnější s lepším terapeutickým indexem, tzv. **cílenými léky**. Snaha o lepší zacílení, tj. zvýšení selektivity a specifity léků, se mimo jiné projevuje stále širším zaváděním „**biologických**“ léčiv, terapeutických biopolymerů, např. monoklonálních protilátek, do terapie. Nový, již využívaný směr „biologické“ léčby představuje **imunoterapie**, podávání látek, které aktivují imunitní systém pacienta pro boj s nemocí a v nepříliš vzdálené budoucnosti lze očekávat i prosazení **genové a buněčné terapie**.

„Biologická“ léčba je ale značně nákladná a v době, kdy se zdravotnické systémy prakticky na celém světě dostávají do finančních problémů, je její zajištění pro všechny pacienty, kterým může pomoci, mimořádně obtížné. Určité řešení problémů může přinést úzké propojení terapie a diagnostiky.

Rozvoj biochemické diagnostiky už nyní v řadě případů umožňuje, aby se předem zjistilo, jak určitý lék bude působit na organismus určitého konkrétního pacienta. Vhodné diagnostické vyšetření je předpokladem zavedení **personalizované terapie** (také nazývané **individualizovaná** nebo **precizní terapie**), kdy se jak výběr léků a jejich dávkování, tak i způsob terapie je odvozen z genetického a proteomického profilu pacienta.

V terapii „multifaktoriálních“ onemocnění, jejichž příčiny mohou být i při stejných symptomech různé, dosud převládá přístup charakterizovaný rčením „jeden stříh šatů sluší všem“. Různým pacientům jsou předepisovány stejné léky, aniž by jejich přínos pro konkrétního pacienta byl jasný. Dávkování se určuje podle vnějších znaků (hmotnost, pohlaví, stáří) a intuice lékaře. Personalizovaná terapie, podávání léků „na míru“ by měla být účinnější a také efektivnější. Tam, kde z bioanalytického testování vyplývá, že podání určitého léku pacientovi nepomůže, by měly být voleny jiné možnosti terapie. Některé léky by vůbec neměly být použity, jestliže se ukáže, že pro daného pacienta budou představovat nepříjemné riziko výskytu vedlejších účinků. Asi 6,5% hospitalizací pacientů je v některých zemích (údaje z ČR nejsou k dispozici) vyvoláno potřebou léčit vedlejší účinky, projevy vedlejších účinků a jejich léčba zvyšují náklady na léčbu asi o pětinu. Individualizace terapie tak může snížit náklady na léčbu i dopady vedlejších účinků podávaných léčiv.

Kombinace diagnostiky a terapie by také měla v budoucnosti umožnit správnější dávkování léčiv – náhradu odhadu dávky podle hmotnosti a věku a dalších vnějších znaků dávkováním podle pacientova genetického a proteomického profilu.

Ze známého genetického profilu bude moci ošetřující lékař vyvodit, jak bude pacientův organismus na to či ono léčivo reagovat, jak je bude absorbovat, metabolizovat a eliminovat a podle toho určit dávkování. Zavedení individualizované terapie ale bude vyžadovat rozšíření současné palety diagnostických vyšetření, což bude spojeno s dalšími náklady, ty by však mělo kompenzovat snížení nákladů terapie. Moderní léky jsou drahé a někdy i omezeně dostupné. Měly by proto být k dispozici především pro ty, které mohou zachránit nebo jim alespoň významně pomoci. Některá nová léčiva jsou proto uváděna na trh spolu s doprovodnými diagnostickými testy (companion diagnostics), jimiž se zjišťuje předpokládaný účinek na jednotlivé pacienty.

Vzhledem k tomu, že je výhodnější nemocem předcházet, než je léčit, lze v budoucnosti také očekávat větší posun od chemoterapie k **chemoprevenci**, podávání přípravků, které místo léčení nemoci brání jejímu vzniku.

Imunoprevence, kterou je vakcinace, se při předcházení nemocem osvědčuje již od dob Jennera a Pasteura. Velkým přínosem pro prevenci byly objevy vitaminů a hormonů. Chemoprevence závažných onemocnění podáváním syntetických léků se začala uplatňovat až v druhé polovině 20. století. Její úspěchy lze ilustrovat např. výrazným snížením počtu úmrtí na kardiovaskulární příhody preskripcí léků snižujících krevní tlak a hladinu cholesterolu. Jiným příkladem může být chemoprevence nádorů prsu u rizikových skupin žen podáváním tamoxifenu. Tento druhý příklad (viz samostatný soubor Tamoxifen) ale ukazuje, jak může být zavádění chemoprevence kontroverzní.