

## Historie antibiotik

**H**istorie antibiotik podle tradičního pojetí začíná rokem 1928, kdy Alexander Fleming objevil penicilin. Skutečnost je ale poněkud složitější. Abychom jí porozuměli, musíme se obrátit do vzdálenější minulosti. Vývoj antiinfekčních přípravků, které jsou schopné zahubit patogenní mikroby v lidském organismu, je možné rozdělit do několika linií:

- používání různých přírodních materiálů na základě prosté zkušenosti;
- využívání chemicky definovaných sloučenin;
- využívání antibioticky účinných substancí.

Tyto přístupy se v průběhu času podle okolností kombinovaly.

### Léčba infekcí založená na empirii

**Z**e starověku a středověku se dochovaly nepřesně datované zprávy o přikládání plesnivého chleba na nehojící se rány a také o používání rtuti a arzenu v různých sloučeninách při léčbě syfilidy a hnisavých infekcí. Vyšší účinnost měl extrakt z kůry chinovníku, který od 17. století prokazatelně používali jihoameričtí indiáni k léčbě malárie, anebo výtažek z ipecacuanhy, který se osvědčil v terapii amébozy. Všechny zmíněné postupy byly založeny na pozorování a zkušenosti předávané z pokolení na pokolení.

### Vědecky pojatá antiinfekční chemoterapie

**K**dyž byla v druhé polovině 19. století prokázána úloha mikroorganismů v patogenezi čtených obávaných nemocí, začali lékaři hledat prostředky, které by bylo možné proti těmto mikrobům uplatnit. Jako jedna z cest se nabízelo využití prudce se rozvíjejících znalostí v oblasti chemie a fyziologie.

**N**a konci 19. století již bylo známo, že některá barviva se váží jen na určité druhy buněk, a dále, že mrtvé buňky se barví jinými barvivy než buňky živé. Tato selektivita účinku přivedla německého imunologa a chemika Paula Ehrlicha k pozoruhodné myšlence, zda by v léčbě infekcí nebylo možné využít toxicky působících barviv, které by se specificky vázaly na patogenní bakterie nebo parazity. Ehrlich dal této představě název „*princip zázračné střely*“ - myšleno střely, která se sama nasměruje na žádoucí cíl. Motiv zázračné střely (v němčině *die zaubere Kugel*, v angličtině *magic bullet*) byl přitom převzat z opery K. M. von Webera

Čarostřelec. Podstata Ehrlichovy zázračné střely spočívala v tom, že toxický účinek léku měl zasáhnout pouze patogenní agens, nikoli vlastní organismus člověka.

**Ehrlich** nejprve vyzkoušel metylénovou modř v léčbě malárie (1891), později se svým japonským asistentem K. Shigou snažil léčit trypanozomiázu speciálně vyvinutým červeným barvivem, které nazvali trypanová červeň (1904). Oba tyto pokusy skončily neúspěšně, i když trypanová červeň slabou antiparazitární aktivitu vykazovala. Ve třetí sérii pokusů se Paul Ehrlich rozhodl použít oxid arzenu chemicky navázaný na anilín. Po vyčerpávajícím zkoumání se nakonec v roce 1909 dostavil úspěch: Ehrlichův postgraduální student Sahachiro Hata zjistil, že molekula s pořadovým číslem 606 (arsfenamin) je málo toxická pro pokusná zvířata i pro člověka a přitom dokáže účinně zabít syfilitické bakterie (*Treponema pallidum*). Tento nový zázračný přípravek byl pak následujícího roku uveden na trh pod názvem Salvarsan (obr. 1). V tomto názvu můžeme slyšet základ slova salvare (spasit, zachránit) a slova arzen. Později byla od Salvarsanu odvozena ještě další podobná molekula, která se vyznačovala snadnější přípravou a jednodušší aplikací. Nový lék byl pojmenován Neo-Salvarsan. Byla to v pořadí 914. zkoumaná sloučenina. Oba léky dosáhly značné obliby, mimo jiné i proto, že syfilida byla v té době velice rozšířenou nemocí, a to nejen mezi prostým lidem, ale zejména mezi mocenskými a kulturními elitami.

**Na** Ehrlichovy výzkumy navázal ve 20. letech dvacátého století další německý chemik a lékař, Gerhard Domagk. Tento nenápadný muž si našel zaměstnání ve firmě Bayer, která patřila ke koncernu IG Farben, a zde zkoumal antibakteriální účinky organických barviv. V roce 1932 konečně objevil příhodnou kombinaci vlastností u sloučeniny s pořadovým číslem 730, nazývané prontosil rubrum. Pokusná látka byla schopná ochránit pokusné myši před rozvojem streptokokové a stafylokokové infekce, na rozdíl od modernějších sulfonamidů však nepůsobila na enterobakterie. Pozdější výzkumy provedené ve Francii ukázaly, že prontosil působí jako prodrug, čili získává antibakteriální účinnost až po metabolizaci na aktivní formu, která má mnohem jednodušší strukturu (obr. 2 a 3).

**První** klinické použití nového přípravku nebylo plánované: Na základě výsledků získaných u zvířat se Gerhard Domagk rozhodl podat prontosil rubrum vlastní dceři, která právě prodělávala těžkou streptokokovou infekci. Lék se ukázal jako účinný a po nezbytných dalších testech byl uveden na trh pod názvem Prontosil.

**Klinické** využití Prontosilu se prosazovalo poměrně obtížně. Příčin bylo zřejmě několik. Je jisté, že se Domagk nepostaral o náležitou reklamu svého přípravku v odborných kruzích. V té době převládal názor, že k zvládnutí nejrozšířenějších bakteriálních infekcí jsou nejvhodnější antiséra. Dalším perspektivním terapeutickým nástrojem se zdály být nově objevené bakteriofágy. Lékařská veřejnost tedy nebyla na přijetí tohoto druhu léků připravena. Úspěch Salvarsanu byl sice zřejmý, jednalo se však o léčbu jediné nemoci, navíc nemoci s chronickým průběhem. Málokdo mohl tušit, že by chemoterapeutika dokázala zvládnout akutně probíhající těžkou bakteriální infekci nebo dokonce sepsi. Uplatnily se však

i politické vlivy: Nacistický režim choval k výzkumu chemoterapeutik nedůvěru, protože Domagkův předchůdce Paul Ehrlich byl Žid. Ostatně ani Gerhard Domagk se nepočítal mezi Hitlerovy stoupence.

**F**aktem zůstává, že nakonec se léčebné používání Prontosilu rozšířilo mnohem více ve Velké Británii a v USA než v Domagkově rodném Německu. Mezi americkou veřejností získal lék značnou popularitu poté, co jeho podání uzdravilo syna tehdejšího amerického prezidenta, F. D. Roosevelta. Rozšíření sulfonamidů v těchto i dalších zemích bylo usnadněno tím, že základní struktura sulfonamidové molekuly byla poprvé popsána už v roce 1909 (aniž by byl tehdy znám její léčebný potenciál), a proto ve třicátých letech již nebylo možné zavést na její výrobu patentová omezení.

**V** roce 1939 byl Gerhard Domagk za objev prontosilu nominován na Nobelovu cenu. Na nátlak gestapa však tuto poctu musel odmítnout. Nobelovu cenu proto dostal až v roce 1947, přičemž peněžní podpora spojená s udělením ceny mezitím propadla.

**V** této době antibakteriální využívání Prontosilu kulminovalo. Ukázalo se, že tento lék je možné vyrábět velmi levně a je také možné jej snadno obměňovat připojováním různých vedlejších řetězců. Tak vznikly desítky sulfonamidů, které se navzájem lišily spektrem účinku, ale také farmakokinetikou. Podle doby působení se rozlišovaly sulfonamidy s krátkým, středním a dlouhým poločasem, kromě toho byly připraveny i sulfonamidy nevstřebatelné z GIT (u nás např. Ftalazol Spofa). Ze sulfonamidového jádra byl syntetizován i izoniazid, dosud používaný k léčbě tuberkulózy.

**O**d sulfonamidů však byly odvozeny i četné další léky, které se používají v jiných indikacích, než je léčba bakteriálních infekcí. Jedná se především o diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid) a antidiabetika (deriváty sulfonylurey) a dále acetazolamid (léčba glaukomu), sulfasalazin (léčba idiopatických střevních zánětů), probenecid (inhibitor tubulární rezorbce i exkrece), darunavir (proteázový inhibitor, součást komplexní antiretrovirové léčby) nebo celecoxib (antiflogistikum, inhibitor cyklooxygenázy 2).

### **Objev antibiocy a první pokusy o její klinické využití**

**M**ezitím se pomalu začala rýsovat jiná cesta, která posléze vedla k objevu pravých antibiotik. Na jejím počátku stálo pozorování, že mezi některými druhy mikrobů panují antagonistické vztahy, čili růst jedněch zabraňuje množení jiných. Tohoto fenoménu si všimli mnozí bakteriologové již několik desetiletí před Flemingovým objevem. Ve staré lékařské literatuře je možné nalézt četné záznamy o těchto událostech:

- V roce 1871 popsali antibakteriální účinek plísní rodu *Penicillium* tři lékaři: Sir John Scott Burden-Sanderson, Joseph Lister (zakladatel antiseptiky) a Rus Vjačeslav Avksentjevič Manassein.

- V roce 1874 publikoval anglický lékař William Roberts článek o svých pozorováních, že plíseň *Penicillium glaucum* brání růstu bakterií v médiu a naopak. Tento antagonismus považoval za analogii Darwinova boje o přežití na úrovni mikroorganismů.
- V roce 1875 jiný Angličan, John Tyndall, navázal na Burden-Sandersonovy objevy a v sérii pokusů přesvědčivě dokázal, že plíseň rodu *Penicillium* inhibuje množení bakterií.
- V roce 1877 zkoumal Luis Pasteur se svým spolupracovníkem J. F. Joubertem ovce uhynulé na antrax a při této příležitosti popsali soutěž mezi bacilem antraxu a plísní.

**V**ětšina uvedených zpráv se sestávala z popisu náhodně zjištěného antagonismu mezi různými mikroby, případně z jednoduchých pokusů, které tento inhibiční vztah potvrzovaly v podmínkách in vitro. O klinické využití antibiocy se zřejmě pokusil jedině Lister, který v roce 1884 léčil hluboký gluteální absces lokálním podáním kultivačního média, v němž rostla plíseň rodu *Penicillium*.

**D**alší postavou, kterou při výčtu zasloužilých osobností nelze pominout, je francouzský student vojenského lékařství Ernest Duchesne. Tento student ve věku 22 let v rámci své diplomové práce nejprve studoval inhibiční účinek plísně *Penicillium glaucum* na kulturu *Escherichia coli*. V další fázi výzkumu provedl několik pokusů na morčatech a potvrdil, že *Penicillium* podané v injekční formě dokáže ochránit zvířata před infekcí způsobenou podáním letální dávky *Salmonella typhi*. Jeho práce byla publikována v roce 1897 pod názvem *Contribution á l'étude de la concurrence vita-le chez les micro-organismes: antagonisme entre les moisissures et les microbes*. Ernest Duchesne se nezabýval bádáním o příčinách inhibičního účinku plísně, neuvažoval o antibioticky působící substanci, nicméně zkoumal praktické využití mikrobiálního antagonismu. Z tohoto hlediska se dostal dále než Alexander Fleming o 31 let později. Byl však příliš mladý a neznámý a po ukončení školy musel nastoupit k armádě, kde mu další výzkum nebyl povolen. Jeho výsledky proto nezbudily žádný zájem a náležitou pozornost se jim dostalo teprve dodatečně, po zavedení penicilinové léčby - čili řadu let po Duchesnově smrti.

**K** předchozím údajům je potřeba dodat, že druhová klasifikace plísní rodu *Penicillium* nebyla v 19. století ustálená. Jako *Penicillium glaucum* mohly být označovány různé izoláty, které se nepodařilo zařadit vhodněji. Kmen, se kterým pracoval E. Duchesne a který na rozdíl od Flemingova *Penicillium notatum* inhiboval růst enterobakterií, se samozřejmě nedomochoval.

**Z** dalších badatelů, kteří popsali antagonismus mezi plísní rodu *Penicillium* a bakteriemi, jsou v literatuře a na wikipedii uváděni zejména Vincenzo Tiberio (Itálie, 1895), André Gratia a Sára Dath (Belgie, 1920) a Clodomiro Picado Twhight (Nikaragua/Kostarika, 1923). Jejich práce na tomto poli však zapadly bez povšimnutí.

**V** historických pramenech obvykle není věnována pozornost faktu, že antagonismus nebyl zjišťován jen mezi bakteriemi a plísněmi, ale i mezi bakteriemi navzájem.

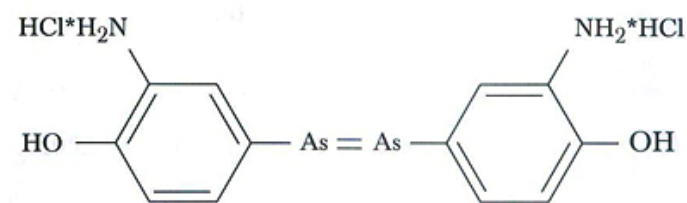
- V roce 1888 zveřejnil **Jaroslav Hlava**, zakladatel české patologie, studii o konkurenci mezi původci tyfu a záškrtu.

- V roce 1899 publikovali němečtí lékaři Rudolf Emmerich a Oscar Lów důkazy o tom, že extrakt z kultury *Bacillus pyocyaneus* (dnes nazývaný *Pseudomonas aeruginosa*) zabíjí bacily cholery, tyfu, záškrtu a antraxu. Baktericidní působek tvořený touto bakterií nazvali pyocyanáza.

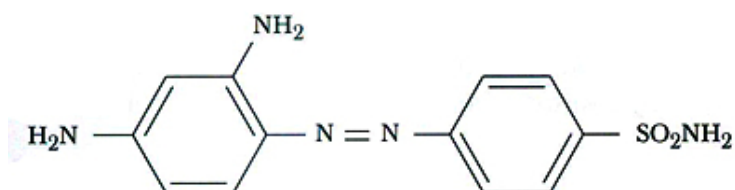
České čtenáře by mělo zajímat, že ještě o rok dříve (1898) byl v Rozpravách České Akademie uveřejněn článek dvou pražských lékařů, bakteriologa **Ivana Honla** a dermatologa **Jaroslava Bukovského**, nazvaný *Léčení vředů bércových proteidy bakteriálními*. Podstatu tohoto výzkumu lze popsat následovně: Autoři nejprve kultivovali *P. aeruginosa* v tekutém médiu a poté extrakt z tohoto média, který obsahoval mykotické bílkoviny, přikládali pacientům několikrát denně na chronické povleklé a nekrotizující bércové vředy. Ve většině případů dosáhli vyčištění vředů a podpory růstu granulační tkáně. Přípravek nevykazoval žádné známky toxicity vůči lidským buňkám.

Na tyto studie posléze navázalo další klinické použití extraktu *P. aeruginosa*, a to ve formě tablet a sprejů, které se připravovaly k lokální léčbě zánětu mandlí. Tablety nazývané Anginolky byly vyráběny ve farmaceutickém závodě Medika až do 2. světové války.

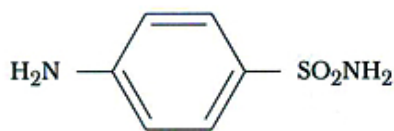
V české literatuře byl poté opakovaně prezentován názor, že jmenované výzkumy znamenají světové prvenství českých vědců v klinickém použití antibiotik. Jakkoli je taková představa lákavá, je nutné ji odmítnout. Moderní antibiotika jsou jasně chemicky definované látky, obvykle s poměrně malou velikostí molekuly. Naproti tomu pseudomonádový extrakt **prof. Honla** byl nedefinovanou směsí bakteriálních metabolitů a proteinů. Proto jej nelze považovat za antibiotikum, přestože šlo o antibakteriálně působící látku mikrobiálního původu.



Obr. 1 - Vzorec arsfenamin (Salvarsanu)



Obr. 2 - Vzorec Prontosilu



Obr. 3 – Vzorec sulfanilamidu

*Zdroj: Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*

*číslo 5, říjen 2012, str. 142-149*

*Beneš J.: Počátky antibiotické éry a některé důsledky pro dnešní dobu*

Salve. Dr. Langer