

# Dvojnásobné farmakologické jubileum

**Málek J.**

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha  
Komise pro historii ČSARIM

Letos slaví krásné 125. narozeniny dvě sloučeniny, které se obě zrodily téměř ve stejnou dobu v laboratořích firmy Bayer. Ačkoliv obě látky vznikly i stejnou metodou – acetylací, jejich pověst i osudy jsou diametrálně odlišné. Jako u biblických bratří Kaina a Abela, jedna z nich získala prokletí a druhá je stále oslavována jako dobrodín pro lidstvo. V létě r. 1897 byla syntetizována kyselina acetylsalicylová – acylpyrin a o několik dní později diacetylmorfin – heroin (obr. 1). Je přitom zajímavé, že na samém začátku byla preferována látka druhá. O tom, který preparát je vhodný pro komerční využití, primárně rozhodoval profesor Dreser, vedoucí farmakologické části firmy Bayer. Ten acylpyrin zprvu odmítnul jako obecně neúčinný a navíc s možnou kardiotoxicitou, ale diacetylmorfin nadšeně přivítal z hlediska jeho obchodního potenciálu. Veřejnost totiž urgentně potřebovala nový lék především na potlačení kašle, který sužoval mnoho lidí v důsledku bronchitid, tuberkulózy, astmatu a pneumonie a současně by nebyl návykový jako morfin [1].

## Aspirin

Extrakt z kůry a listů několika druhů vrby (rod *Salix*) patří pravděpodobně mezi nejdéle trvale užívané léčivé přípravky. Listy z vrby byly používány při zánětlivých revmatických onemocněních již Sumery a výtažek z myrty a vrbových listů je popsán v egyptském tzv. Eberově papýru z r. 1534 př. n. l. jako lék na bolavé klouby [2]. V r. 1758 reverend Edward Stone hledal náhradu za drahý chinovník a zjistil, že vodný extrakt z kůry vrby bílé rovněž snižuje horečku. Účinná substance – salicyn – byla extrahována v polovině 20. let 18. století postupně v Itálii, Německu a Francii. Kyselina salicylová pak byla získána ze salicinu v r. 1838 italským chemikem Rafealem Pirlou. Jeho žák Cesare Bertagnini na sobě zkoušel její účinky. Poté, co ve 2 dnech požil 6 g látky, pocítil nepříjemné poruchy sluchu. Syntetickou kyselinu salicylovou vyrobil německý chemik Hermann Kolbe v r. 1859. Patent na průmyslovou výrobu získal Friedrich von Heyden, který založil továrnu na syntetické salicyláty v Drážďanech v r. 1874. Jím vyrobená kyselina salicylová byla desetkrát levnější než extrakt z vrby [2]. Díky možnosti průmyslové výroby se kyselina salicylová stala v 80. letech 19. století hlavním lékem proti horečce, bolesti a zánětu. Hlavními nežádoucími účinky zůstávaly tinitus, gastropatie a nauzea [2].

Při hledání čistší a méně toxické formy francouzský chemik Gerhardt v r. 1853 náhodně syntetizoval kyselinu acetylsalicylovou – aspirin, ale jeho příprava byla příliš náročná a drahá. Acetylsalicylovou kyselinu jednodušším a levnějším způsobem vyrobil až Felix Hoffmann z chemické laboratoře německé firmy Bayer. Údajně proto, že hledal bezpečnější lék pro svého tatínka, který trpěl silnými bolestmi kloubů, a tehdy používané prostředky měly příliš mnoho vedlejších účinků [3].

Historie opomíná při tomto objevu úlohu Dr. Eichenbrüna, nadřízeného a současně spolupracovníka F. Hoffmanna. Snad proto, že byl židovského původu, což se po nástupu Hitlera k moci firmě Bayer nehodilo (původní zápisy z laboratoře byly zničeny) [2, 3]. Masivní propagace aspirinu jako analgetika začala oproti heroínu až začátkem roku 1899, pravděpodobně z důvodů uvedených výše. Aspirin pak rychle získal na popularitě i díky tomu, že byl volně prodejný. Původně byl ve formě prášku (obr. 2), ale v r. 1904 se stal prvním lékem na světě dodávaným v tabletkách [2].

Jeho antiagregační účinky byly poprvé pozorovány v 30. letech 20. století stomatologem (dentistou) jehož jméno se mi nepodařilo dohledat, který si všimnul, že někteří jeho pacienti při ošetření zvýšeně krvácí [4]. Dotazem zjistil, že jsou to ti, kteří pro revmatické potíže užívají dlouhodobě aspirin, a při dotazu na cévní onemocnění zjistil, že mají méně často srdeční infarkt. Zvýšené krvácení po aspirinu bylo opakovaně popsáno po 2. světové válce [2]. Užitečnost nízkých dávek acylpyrinu v sekundární prevenci srdečního infarktu byla poprvé publikována v 70. letech 20. století [5]. Mechanismus účinku, blokáda syntézy prostaglandinů, byl podrobně objasněn až Johnem Vanem v r. 1969 (za tento objev a objev prostacyklinu obdržel v r. 1976 Nobelovu cenu) [2].

Pohled na dlouhodobé podávání aspirinu se v posledních letech změnil. Recentní doporučení týkající se primární prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je nepodávat aspirin osobám ve věku 60 let a více (stupeň doporučení D). Rozhodnutí o zahájení užívání nízkých dávek aspirinu pro primární prevenci KVO u dospělých ve věku 40 až 59 let, kteří mají 10% nebo vyšší 10leté riziko KVO, by mělo

**KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:**  
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

**Článek přijat redakcí:** 16. 10. 2022  
**Cit. zkr:** Anest intenziv Med. 2022;33(5):225-227

být individuální. Důkazy naznačují, že čistý přínos užívání aspirinu v této skupině je malý. Osoby, které nejsou vystaveny zvýšenému riziku krvácení a jsou ochotny užívat nízké dávky aspirinu denně, mají větší pravděpodobnost, že budou mít prospěch (stupeň doporučení C) [6]. V sekundární krátkodobé prevenci KVO je zatím role aspirinu nezpochybnitelná, diskutuje se však nutnost jeho dlouhodobého užívání zejména u starší populace se zvýšeným rizikem krvácení [7].

Kontroverzní výsledky dávají i studie využití aspirinu v prevenci zhoubných nádorů. Metaanalýza z r. 2021 popisuje mírný efekt nízkých dávek v prevenci kolorektálního karcinomu, ale potenciálně vyšší riziko karcinomu prostaty a plic [8]. Prospektivní studie ASPREE u osob starších 70 let prokázala obecně vyšší mortalitu při pravidelném používání nízkých dávek aspirinu (100 mg/den) a to, že aspirin v porovnání s placebem u nich obecně nezvyšuje výskyt karcinomů, ale může zvýšit riziko pokročilých stádií nádorů a úmrtí na ně [9].

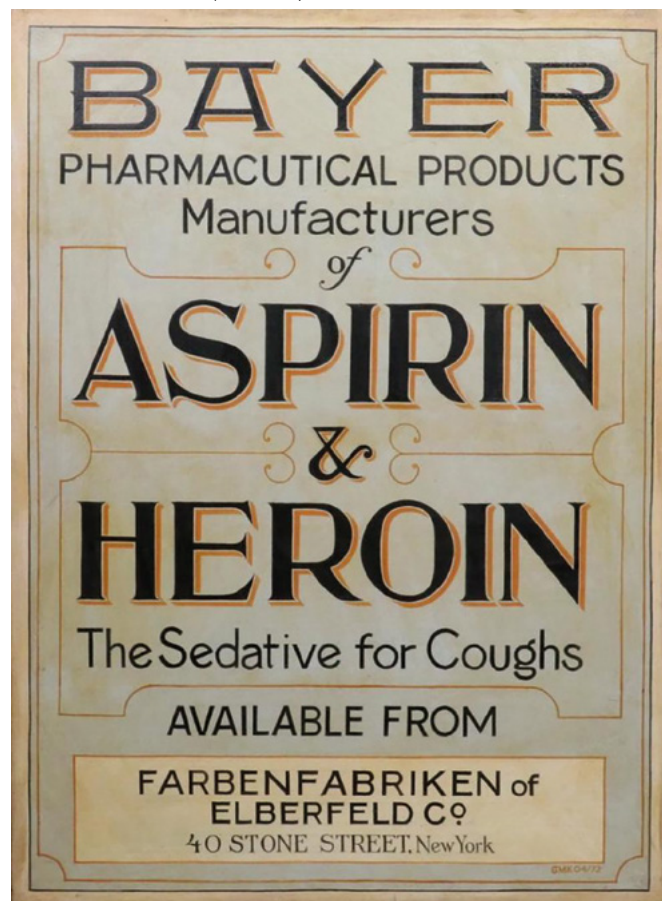
## Heroin

Poprvé heroin syntetizoval v roce 1874 C. R. Alder Wright, britský chemik pracující v Londýnské St. Mary's Hospital Medical School. Hledal náhražku morfinu, která by měla jeho analgetickou potenci bez vedlejších účinků. Několik hodin vařil morfin s různými kyselinami a získal tím silněji působící acetylovanou formu morfinu, diacetylmorfin. Adler poslal látku do Manchesteru F. M. Piercovi k pokusům na psech a králíci. O novou molekulu však u výrobců léků nebyl zájem, a tak další výzkum ukončili [10, 11].

Diacetylmorfin dále upadl téměř v zapomnění, až se výzkumu ujal v roce 1897 Felix Hoffmann z německé farmaceutické společnosti Bayer v Elberfeldu, a to údajně 11 dní poté, co objevil aspirin. Použil podobnou metodu úpravy morfinu, jako dříve u kyseliny salicylové, což výrobu diacetylmorfinu výrazně zjednodušilo. Diacetylmorfin byl pojmenován podle německého výrazu pro hrdinský – heroisch. To byl pocit zaměstnanců Bayerovy továrny, kteří na sobě nový preparát testovali [1]. Heroin byl prezentován jako všelék, podobně jako před ním opium a morfin, pouze s tím rozdílem, že nebyl považován za návykový. Závislost na opiu a později morfinu byla v té době již problémem, a to zejména v USA [12]. Je dokumentováno, že legendy Divokého západu jako například „Divoký“ Bill Hickock a Kit Carson preferovali opium před alkoholem a kovbojové, místo aby leželi na zádech po nadměrném popíjení whisky v salloonech, trávili volný čas v pronáči poloze s opiovou dýmku u asijských prostitutek [13]. Morfin byl nejprve užíván při analgezi u válečných poranění a k zstupu spotřeby přispěla možnost nitrožilní aplikace poté, co byla koncem šedesátých let 19. století vynalezena injekční jehla a stříkačka. Běžná dostupnost opia i morfinu vedla k jeho masovému rozšíření i pro rekreační účely [10–12].

V listopadu 1898 Bayer látku představil na kongresu německých přírodovědců a lékařů jako přípravek desetkrát účinnější proti kašli než kodein, ale s pouze jednou desetinou jeho toxicity, účinnější v léčbě bolesti než morfin a navíc bezpečný a nenávykový – prostě zázračný lék [11, 12]. V rámci reklamy Bayer rozeslal zdarma tisíce vzorků lékařům v Evropě i USA. V roce 1899 již byla vyrobena tuna heroínu ve formě pastilek, lízátek, elixíru, i ve vodě rozpustného prášku a exportována do 23 zemí. Heroin byl též prezentován jako ideální odvykací lék pro

**Obr 1.** Reklama s amerického drugstoru před zákazem heroínu Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



**Obr 2.** Acylpyrin v prášku, původní balení z r. 1899. Archiv firmy Bayer. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



osoby závislé na opiu či morfinu. V tom byl skutečně vysoce účinný. Kdo ho začal užívat, neměl zájem se k morfinu vracet. Volně prodejné byly soupravy obsahující injekční jehlu, stříkačku a ampulku s heroinem [12]. Firma Bayer měla obrovské zisky, ale již za několik let se prokázalo, že závislost na morfinu je nahrazena závislostí na heroinu a objevovaly se snahy o legislativní omezení široké dostupnosti opioidních látek. První mezinárodní konvence týkající se byly podepsány v roce 1911 na konferenci v Haagu, další národní limity byly realizovány během 1. světové války a konečně se staly součástí podpisu mírové smlouvy ve Versailles v roce 1919. V USA byl heroin omezen již v roce 1914, ale zcela zakázán až v r. 1924 [12]. Bayer ukončil jeho výrobu v r. 1913 [12].

Diacetylmorfin je legálně dostupný ve Velké Británii, ale za určitých podmínek i v několika dalších zemích. Koncem 20. a začátkem 21. století byly zakládány kliniky pro injekční aplikaci heroinu u osob na něm

závislých a neúspěšně léčených metadonem (Švýcarsko, Španělsko, Nizozemí, Německo, Kanada, Austrálie) [14]. Studie ukázaly snížení kriminality a zlepšení celkového stavu závislých, jejich zapojení však tvořilo jen 0,5 % z celkového počtu osob v substitučním programu [14]. V České republice je heroin jednou z nejméně zastoupených nelegálních omamných látek (0,0–0,1 %). ČR je pro něj především tranzitní zemí, heroin přes Německo dále směřuje do západní a severní Evropy a jeho obchod u nás již několik let klesá. Nahrazují ho léky s buprenorfinem a transdermálním fentanylem a stále častěji je místo něj distribuován metamfetamin, marihuana a u movitějších vrstev kokain [15].

Závěrem lze shrnout, že obě 125 let staré molekuly jsou stále ještě používané, přičemž jedna z nich jako jeden z nejčastějších léků a druhá úspěšně přežívá v ilegalitě.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že v souvislosti s tématem práce nemám střet zájmů. **Financování:** Podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Askwith R. How aspirin turned hero. [Internet]. [cited 2022-12-10]. Available from: <https://www.opioids.com/heroin/heroinhistory.html>.
2. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019 Feb;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018. 10. 008.
3. Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist*. 1999 Oct;43(4):502-7. doi: 10.1017/s0025727300065728.
4. Diener HC. The role of aspirin today. *Medscape* 2022. [Internet]. [cited 2022-12-10]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/976621>.
5. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J*. 1974 Mar 9;1(5905):440-3. PMID: 4816857; PMCID: PMC1633212.
6. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Chelmos D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 Apr 26;327(16):1577-1584. doi: 10.1001/jama.2022.4983.
7. Jacobsen AP, Raber I, McCarthy CP, Blumenthal RS, Bhatt DL, Cusack R, et al. Lifelong aspirin for all in the secondary prevention of chronic coronary syndrome. 2020;142:1579-15790.
8. Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, Song P, Li X. Aspirin use and common cancer risk: A meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2021 Jun 18;11:690219. doi: 10.3389/fonc.2021.690219.
9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1803955.
10. Sneader W. The discovery of heroin. *Lancet*. 1998 Nov 21;352(9141):1697-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07115-3.
11. History of heroin. United Nations. 1. 1. 1953. [Internet]. [cited 2022-12-10]. Available from: [https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin\\_1953-01-01\\_2\\_page004.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1953-01-01_2_page004.html).
12. Málek J. Fentanyl – 60 let od syntézy, historie opioidních analgetik. *Anest intenziv Med*. 2020; 31(5):217-224. doi: 10.36290/aim.2020.047.
13. Jay M. Císařové snů. Příběh drog v devatenáctém století. Praha: Volvox Globator; 2015. ISBN 978-80-7511-200-2.
14. Strang J, Groshkova T, Metrebian N. EMCDDA INSIGHTS New heroin-assisted treatment Recent evidence and current practices of supervised injectable heroin treatment in Europe and beyond. [Internet]. [cited 2022-12-10]. Available from: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/690/Heroin\\_Insight\\_335259.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/690/Heroin_Insight_335259.pdf).
15. Chomynová P, Mravčík V. (2021). Národní výzkum užívání návykových látek 2020. Zaostřeno 7. 2021;7(5):1-20.