

Z HISTORIE FARMACIE

Prolegomenon české farmakognozie: 21. století***Prolegomenon of the Czech pharmacognosy: 21st century**

Lubomír Opletal

Došlo 7. února 2013 / Přijato 28. února 2013

Souhrn

Článek rozebírá základní rysy vývoje farmakognozie jako nejstaršího profilového oboru farmacie především v Evropě 20. století. Jsou deklarovány historické konsekvence vývoje farmakognozie, které mají vytvořit základ pro její zakotvení, novou náplň a úkoly v české farmacii 21. století ve výuce na českých univerzitách.

Klíčová slova: farmakognozie • kritický přehled • vývoj farmakognozie v ČR • pojmovost

Summary

The paper analyzes the basic features of the development of pharmacognosy as the oldest profile subject of pharmacy primarily in Europe during the 20th century. Historical consequences of its development are declared, which should create the basis for its embedment, new content and tasks in Czech pharmacy of the 21st century, especially in education at Czech universities.

Key words: pharmacognosy • critical view • advancement in the CR • conceptuality

Úvod

V roce 1991 se ve Spolkové republice Německo konaly velkolepé oslavy – uplynulo 750 let od vydání Medicinálního řádu, kterým v roce 1240 Fridrich II. Štaufský rozdělil tehdejší léčitelsví na dva obory: medicínu a farmacii. Na tehdejší dobu to bylo nesmírně pokroko-

vé rozhodnutí, které umožnilo zdárný rozvoj obou oborů vedle sebe a *de facto* deklaraci jejich identity: cílem medicíny se má stát léčba, cílem farmacie výroba a distribuce optimálního léčivého přípravku na úrovni doby. Od této chvíle se začala formovat základní farmaceutická disciplína, která později dostala název farmakognozie. Je škoda, že Česko zůstalo k tomuto okamžiku hluché. Rád bych proto s odkazem na uvedenou skutečnost stručně pohlédl na vývoj farmakognozie jak v Evropě, tak hlavně v České republice a zejména na povinnosti, které nás čekají z hlediska vývoje tohoto nejstaršího profilového oboru farmacie v blízkém období.

Je zarážející setkávání se s častými názory (i když jim do jisté míry rozumím), že farmakognozie je profilovou disciplínou v současnosti překonanou, pro farmacii je bezobsažná, protože tzv. léčivá rostlina nemá už v době pokročilé syntetické chemie nových léčiv význam. V Německu, Rakousku, Francii a zejména ve Spojeném království jsem se nikdy nesetkal ani s náznakem takového názoru. Naopak je farmakognozi v zahraničí věnována velká pozornost¹⁾. Tento plod české mentality je nejenom popíráním historických zkušeností, ale naprostou absencí znalosti současného vývoje oboru. V této souvislosti musím uvést překvapivé zjištění z nedávné doby, týkající se využití přírodních látek jako zdrojů nových léčiv za posledních 25 let (1981–2006)²⁾. Autoři provedli velkou práci a vyhledali údaje v dostupné literatuře o tomto fenoménu a došli k závěru o velké významnosti přírodních zdrojů jako vzorů pro nová léčiva, jak o tom bude zmínka dále.

V popisu svých zjištění a názorů neuvádím osobnosti a věřím, že žijící mi to prominou. Osobností je řada, a kdybych některou neuvedl, bylo by to nekorektní. Abych se mohl přes znalost východisek přiblížit k současným cílům oboru, použil jsem přeneseně a zjednodušeně (protože nehovořím o filozofii) metody Immanuela Kanta z jeho Kritiky čistého rozumu a odpovím – po jeho vzoru – na tři základní otázky.

Otázka první: Co mohu vědět?

Gnozeologická otázka je zásadní v utváření názoru na obor: Obsahuje historická fakta, která nemůžeme posunout do oblasti machinací a upravit je podle svých představ, protože historii už nelze přebásnit. Historie oboru nás nutí přistoupit k zásadnímu pochopení dvou stránek

Prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc. (✉)
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: opletal@faf.cuni.cz

*Tento úvod vznikl rozpracováním profesorské přednášky přednesené před Vědeckou radou Univerzity Karlovy 4. října 2012.

farmakognozie, které tvoří jednotu: stránky stacionární a dynamické, jak je dále zřejmé.

Termín farmakognozie začal být pravidelně používán mezi léty 1811–1815 a byl originálně určen pro „*materia medica*“, tj. soubor léčivých prostředků uplatňujících se v praktické terapii³⁾ a vyučován na univerzitách. Na úrovni tehdejší doby se farmakognozie omezovala prakticky jen na kontrolu identity a kvality (definované tehdejší dobou) léčivých drog minerálního, rostlinného a živočišného původu a primárních produktů z nich připravených⁴⁾. Více se po ní nežádalo a ani žádat nemohlo. Byla vědou zahrnující jak zbožiznalství, tak poskytla jisté východisko pro použití přírodního materiálu. V té době však byly už položeny základy budoucí farmakologie, která je bezprostředně s účinkem léčivých drog spojena a představuje nosný obor farmacie. Není proto vůbec náhodné, že farmakognozie byla s farmakologií na farmaceutických fakultách úzce spojena také edukačně až do první poloviny 20. století. Do konce 18. století kráčely farmakognozie a chemie léčiv spolu; obě dvě přispívaly do *materia medica*. Období kolem roku 1830 je však obdobím začínající chemické etapy vývoje léčiv⁵⁾: Začíná rozvoj farmaceutické chemie, který je plně otevřen pádem vitalistické teorie po Wöhlerově syntéze močoviny. Portfolio záměrně syntetizovaných organických látek povahy léčiv však bylo úzké. Těsně na začátku 19. století se sice objevily čisté látky, většinou to ale byly alkaloidy z klasicky používaných drog (morfin, chinin, emetin, salicylová kyselina). V té době se cesty obou farmaceutických disciplín (farmakognozie a syntetické chemie léčiv) začínají zdánlivě rozcházet (aby se později opět spojily). Zatímco syntetická chemie prožívala svůj výrazný rozmach, farmakognozie zůstávala v zajetí své stacionární stránky. Soustřeďovala se stále jen na kontrolu a identifikaci léčivých drog různými metodami (chemickými, morfologickými, mikroskopickými). Je to pochopitelné, protože vědy, které potřebovala pro svůj výrazný rozvoj, se teprve samy pomalu rozvíjely (z dnešního pohledu instrumentální fyzikální chemie a analytická chemie organických sloučenin). V této formě pokračovala až do 20. století přes obě světové války. Každá velká válka přináší kromě utrpení zároveň významný pokrok uplatnitelný v míru téměř ve všech oblastech společenského života. Přinesla ho zejména 2. světová válka v oblasti syntetické i analytické chemie a tento pokrok se promítl významně v evropské farmakognozii. Byla prakticky po roce 1950 oddělena od farmakologie, stala se suverénní disciplínou rozvíjející se právě na bázi preparativní a analytické chemie. Vývoj preparativní chromatografie, spektroskopických metod (hmotnostní, infračervené) a nukleární magnetické rezonance umožnily izolovat a určit strukturu mnoha rostlinných a živočišných metabolitů, které byly následně podrobeny farmakologickému studiu, protože farmakognozie, stejně tak jako farmaceutická chemie, nemohly ztratit svůj vztah k farmakologii, s níž byly tak dlouhé období funkčně spojeny. V té chvíli – jsou to zhruba šedesátá léta 20. století – se historická role farmakognozie zcela naplňuje přijetím svojí dynamické stránky a stává se vědou uchopitelnou, pochopitelnou, s plností dialektiky současného i budoucího vývoje. A právě v tomto okamžiku dochází k opětovnému virtuálnímu spo-

jení s farmaceutickou chemií, protože obě profilové disciplíny mají jeden hlavní cíl: efektivní léčivo, jeho kontrolu a další vývoj. Konec 20. století ukázal, že se obě profilové disciplíny bez sebe neobejdou. Přírodní látky, které se ve své základní molekulární formě staly novým léčivem (taxol, galanthamin ad.), jsou dále polosynteticky obměňovány s cílem dalších nových léčiv. Neobejdou se také bez farmakologie, ale i farmaceutické technologie na cestě k základnímu cíli farmacie – efektivnímu léčivému přípravku⁶⁾.

Z historie tedy vyplývá, že termín farmakognozie lze v plnosti použít pro profilový obor na farmaceutických fakultách, protože odtud měla a má vycházet základní vzdělanost a rozvíjet se v terénu. Česká vysokoškolská farmakognozie sledovala ve druhé polovině 20. století převážně jen svoji stacionární, popisnou (lékopisnou) část. Je to patrně proto, že osoby, které ji reprezentovaly, vycházely ze SÚKLu anebo farmakognozie na úrovni poválečných let, protože u nás nebylo jiného pojetí. Politické přehmaty padesátých let, které vyšly z farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity (krátce před zrušením českého vysokoškolského farmaceutického studia a jeho převedením na Slovensko), *de facto* rozvoj tohoto oboru v České republice uzavřely. Významně nepomohlo rozvoji české farmakognozie ani snažení Výzkumného ústavu léčivých rostlin, resp. pozdějšího Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze-Hloubětíně, protože se jednalo o rezortní průmyslový výzkum, nikoliv koncepčně zaměřený rozvoj vědeckého oboru. Západoevropská farmakognozie (ale např. i v tehdejší NDR) byla však už na vyšší úrovni. Jedna ze západoevropských definic tohoto období (1988) uvádí, že farmakognozie je věda, která se zabývá biologickými, biochemickými vlastnostmi a ekonomickými charakteristikami přírodních léčiv a jejich složek⁷⁾. Zhruba o 10 let později už byla definována jako molekulární věda, která zkoumá přirozeně se vyskytující přírodní struktury, jejich biologickou aktivitu a vztahy v souvislosti s léčivým potenciálem^{8, 9)}.

Je nutné připomenout, že zhruba před 50 lety se podíl klasické farmakognozie v profesiogramu některých farmaceutických fakult ve světě začal snižovat; zejména v USA a ve Spojeném království se dostávaly kupředu prominentní obory (farmaceutické i klinické), na což farmakognozie musela také reagovat¹⁰⁾. Analýza pozice farmakognozie v současném edukačním systému v Evropě však ukazuje silné zastoupení v zemích, jako je Francie, Německo a Turecko¹¹⁾. Nicméně trend vzestupu zájmu se objevuje i ve Spojeném království a v USA, kde se zvyšuje podíl bylinných přípravků^{12, 13)}. Tento zvýšený zájem jde na účet rozvoje komplementární medicíny (v českých oblastech je nesprávným zvykem používat výraz alternativní medicíny). Chemický výzkum přírodních zdrojů dospěl k velké dokonalosti a propracovanosti díky technikám spektrální analýzy a speciálním preparativním technikám, které umožnily získání vysoce aktivních látek stále používaných jako léčiva. Vysokoškolský výukový systém si velmi rychle uvědomil, že tato fakta je nutné zavést do edukačního systému a orientovat akademické instituce ve výuce na propojení fytochemicko-farmakologických studií. Obrovskou výhodou je tradice právě ve fytochemicko-farmakologickém studiu, která

přinesla řadu jednoduchých, ale účinných metod určení biologické aktivity látek *in vitro* (např. formou bioguided-assays)¹⁴⁾. Některé z těchto metod jsou levné a stále fungují v základním screeningu v laboratorních syntetické chemie (např. použití organismů rodu *Artemia*)¹⁵⁾. V poslední dekádě před koncem minulého století byla publikována řada velmi instruktivních kritických přehledů na téma přírodní zdroje jako potenciální léčivo, jejichž myšlenky jsou plně uplatnitelné i v současnosti (např.¹⁶⁾).

Farmakognozie západní Evropy si již v šedesátých letech začíná uvědomovat vztah k farmaceutické chemii, resp. k jednotě léčiva, a také z ní vychází. Především farmakognozie německy mluvících zemí sice dbala a dbá udržování tradice své stacionární stránky, tj. popisné makro- a mikroskopie, včetně vývoje kontrolních lékopisných metod, ale zároveň mnohem významněji a velmi přesvědčivě vstupuje na pole své dynamické stránky – hledání nových potenciálních léčiv z rostlin a hub. Japonská a americká pracoviště tuto oblast ještě rozšiřují o „marine pharmacology“^{17–19)}, která začíná dávat klasické farmakognozii už poněkud jinou dimenzi. Nad rolí farmakognozie vznikly vážné diskuze už před rokem 1980²⁰⁾ – už v tehdejší době se nepochybovalo o její dynamické stránce, která je velmi zřetelná: reálné uplatnění léčiv sledované v letech 1981–2006²¹⁾ ukázalo překvapivou skutečnost. Šedesát tři procent léčiv charakteru malých molekul má svůj původ v přírodních látkách, a to v těchto kategoriích: 6 % v přírodních látkách, 28 % ve formě sloučenin připravených z přírodních předloh, 12 % jako totálně syntetická léčiva vzniklá na základě screeningu anebo modifikací už existujících přírodních léčiv s charakterem mimik přírodních látek a 12 % totálně syntetických látek, ale farmakofor vycházel/vychází z přírodní předlohy a má zároveň rovněž charakter mimik přírodních látek.* Tento trend bude pokračovat v budoucnosti alespoň pro léčbu některých patologických stavů (neoplazmata, infekce), ať už ve formě látek jako takových, anebo jejich semisyntetických derivátů²¹⁾. Je třeba vzít dále v úvahu, že z celkově uváděných 250 000 rostlinných taxonů jich bylo sledováno pouze kolem 5 %²¹⁾. Významným zdrojem je zde etnofarmakologie (resp. etnobotanika), která za použití současných moderních metod umožňuje vysvětlit biologickou aktivitu řady rostlinných zdrojů, tradičně používaných po staletí. Pozitivní výsledky efektivní soustředěnosti výzkumných týmů dokazují výsledky např. National Cancer Institute (Bethesda, U.S.A.) zabývající se studiem přírodních anti-neoplastik^{22–24)}.

Na začátku 21. století je na farmaceutických fakultách ve vyspělých zemích světa výuka farmakognozie rekonstruována a vzrůstá zájem o hlubší začlenění této disciplíny jak do výuky, tak především do farmaceutického výzkumu²⁵⁾. Role farmakognozie v moderní medicíně a farmacii byla poskytnuta k diskuzi v nedávné době²⁶⁾. Bude určitě nutné vyjít z ní i v našich podmínkách. Do jaké míry se to podaří, záleží na osobnostech a etickém přístupu v jednotlivých oblastech. Přináší to zároveň diskuzi v definiční oblasti: Z celosvětového pohledu se pojem „farmakognozie“ dosud pochopitelně neustálil (je nutné říci, že

tento trend je i v jiných profilových farmaceutických disciplínách, zejména ve farmaceutické chemii); je to však běžný proces u mnoha vědeckých disciplín.

Otázka druhá: Co mám dělat?

Synonymem druhé Kantovy otázky je záležitost etiky. Etika (nejen farmaceuta) se zabývá teoretickým zkoumáním hodnot a principů, které usměrňují lidské jednání v situacích, kdy existuje možnost volby prostřednictvím **svobodné vůle**. V tomto případě jde o uplatnění racionálního postavení farmaceutického oboru v rámci slušnosti s přihlédnutím k historickému vývoji, tak jak mu patří.

První záležitostí je definice farmakognozie, alespoň rámcově, české. V zemích západní Evropy (především v německé oblasti) se vyskytuje pojem „farmaceutická biologie“ (jako protipól farmaceutické chemie). Tato disciplína je definována jako studium biologických základů farmacie ve smyslu vývoje, výroby, testování, standardizace, zpracování a používání rostlinných léčivých drog. Součástí tohoto zastřešujícího kvasi-biologického oboru je farmakognozie a všechny disciplíny, které přispívají k řešení problémů s využitím vegetabilního materiálu, jako botanika, analytická fytochemie, mikrobiologie, biotechnologie, genetické inženýrství, fytoterapie a farmakologie a toxikologie. Je to však mylné pojetí, a to jak z hlediska fenomenologie, tak historického vývoje. Farmakognozie jako profilová disciplína nemůže být jednou z disciplín druhého řádu jakéhosi syntetického oboru, který má být protiváhou farmaceutické chemie a který ani nemá historický původ. V převažujícím počtu případů se na těchto katedrách provádí výuka a výzkum s klasickým farmakognostickým zaměřením. Navíc se do druhořadé role staví farmakologie a toxikologie, což je málo akceptovatelné. V edukačním systému by tedy měl být výraz „farmakognozie“ nezpochybnitelný. V současnosti existuje *de facto* pět profilových disciplín farmacie: farmakognozie, farmakologie, farmaceutická chemie, farmaceutická technologie a sociální farmacie. Přesně zapadají do profesigramu farmaceuta jak historickou, obsahovou, tak stylistickou formou a není racionální důvod tento stav měnit.

Z tohoto pohledu musí současná vysokoškolská farmakognozie obsahovat dvě části v dialektické jednotě, které naplňují jak její edukační, tak vědecký profil:

- **statickou**, která je reprezentována kontrolou kvality biogenních léčivých drog s využitím lékopisně definovaných metod;
- **dynamickou**, která se zabývá hledáním nových léčiv z biogenních zdrojů (houby oddělení Eumycota, rostliny, hmyz, mořské organizmy).

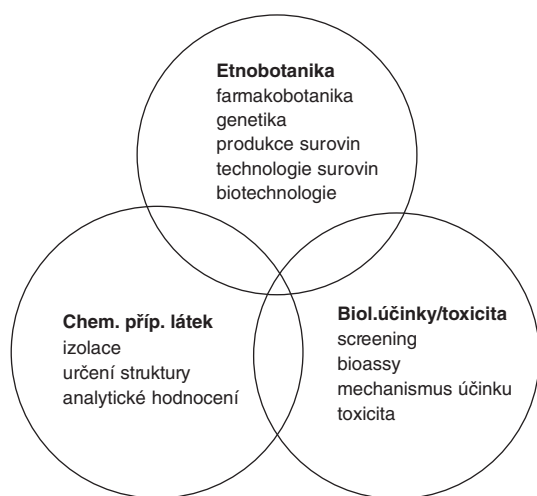
Tento proces (obr. 1) vychází z:

- **etnofarmakobotanických znalostí**, které představují historicky ověřený soubor zdrojů biologicky aktivních biogenních surovin, které musí být taxonomicky proověřeny a následně jsou podrobeny procesům;
- **chemie přírodních látek** zahrnujících izolaci metabolitů, určení jejich chemické struktury a

*Mimika – ačkoliv jsou zcela syntetická – jsou modelována na bázi přírodních látek (inhibitoru) – cíle molekulárního zásahu, nebo působí kompetitivní inhibicí endogenního substrátu na aktivním místě, jako je oblast pro ATP, adrenergní aminy, endotheliny aj.

- **biologického účinku (toxicity)** látky (látek), při kterém jsou u získaných látek zjištěny základní účinky screeningem na určitou biologickou aktivitu (bioassay-guided isolation), látky následně podrobeny baterii biologických testů, z nichž vyplyne detailní biologický účinek, jeho mechanismus a případně primární toxicita.

Po získání látky s potenciální terapeutickou aktivitou jsou vypracovány analytické metody pro její stanovení v přírodním materiálu a je soustředěna pozornost na produkci surovin (sběr, pěstování) v souvislosti s ekologickými podmínkami a na technologii jejich získání. V tomto okamžiku přichází v úvahu využití biotechnologických metod a také případné použití totální syntézy, která se na začátku 21. století začíná velmi silně prosazovat; ta ovšem není náplní farmakognozie. Naplňuje se tak ale historická konsekvence vývoje farmakog-



Obr. 1. *Aspekty současné farmakognozie*

nozie, jak o ní bylo hovořeno dříve. V určitém stadiu vývoje se materia medica sice rozdělila na farmakognozi a farmaceutickou chemii, ale v okamžiku syntézy přírodní látky jako potenciálního léčiva dochází k jejich racionálnímu prolínání, protože obě disciplíny mají jeden předmět: léčivo, bez ohledu na to, pochází-li z biologického materiálu, anebo je čistě syntetické.

Otázka třetí: V co mohu doufat?

Filozofie oboru je vytvoření argumentační strategie, jejímž cílem je dokázat jeho potřebnost. Každý obor je tak silný, jak důvěryhodnou má definici. Historická role farmakognozie je nezpochybnitelná a o její potřebě je obtížné validně pochybovat. Farmakognozie nesmí být lékopisologií drog; bylo by to popření její definice a ztráta oprávněnosti.

Doufám, že se objeví farmaceuti, z nichž se stanou osobnosti, které budou naplňovat profil farmakognozie tak, jak je to žádoucí a potřebné v jednotě obou dvou složek: jak stacionární, tak dynamické, jak edukční, tak vědecké.

Opravdově učit znamená vycházet z praktického vědeckého bádání, jehož výsledky je nutné do procesu výuky transformovat, aby byl tento proces živý, pravdivý, hodnověrný a přitažlivý.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Kinghorn A. D.** Pharmacognosy in 21st century. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001; 53, 135–148.
2. **Newman D. J., Cragg G. M.** Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 2007; 70, 461–477.
3. **Evans W. C.** Trease and Evans' Pharmacognosy, 14th. London: WB Saunders Company Ltd. 1996.
4. **Hocking G. M.** A Dictionary of Natural Products. Medford: Plexus Publishing Inc. 1997.
5. **Schneider W.** Geschichte der Pharmazeutischen Chemie. Weinheim: Verlag Chemie 1972.
6. **Opletal L., Opletalová, V.** Lék a jeho vývoj v dějinách. Praha: Karolinum 1999.
7. **Tyler V. E., Brady L. R., Robbers J. E.** Pharmacognosy. 9th. Philadelphia: Lea & Febiger 1988.
8. **Clark A. M.** Natural products as a resource for new drugs. *Pharm. Res.* 1996; 13, 1133–1141.
9. **Bruhn J. G., Bohlin, L.** Molecular pharmacognosy: an explanatory model. *Drug Discov. Today* 1997; 2, 243–246.
10. **Shellard E. J.** History of British pharmacognosy. Part 3. The unfortunate phoenix, 1950–1980. *Pharm. J.* 1981; 226, 406–414.
11. **Barnes, J.** Pharmacognosy in the 21st Century. *Pharm. J.* 2000; 264, 701–703.
12. **De Smet P. A. G. M.** The role of plant-derived drugs and herbal medicines in health care. *Drugs* 1997; 54, 801–840.
13. **Tyler V. E.** The new age of herbals: a pharmacognosy renaissance. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1999; 39, 11–12.
14. **Houghton P. J.** Use of small scale bioassays in the discovery of novel drugs from natural sources. *Phytother. Res.* 2000; 14, 419–423.
15. **Nichols D. E., McLaughlin J. L.** Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Med.* 1982; 41, 31–34.
16. **Meyer B. N., Ferrigni N. R., Putnam J. E., Jacobsen L. B., Newman D. J., Cragg G. M., Snader K. M.** The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 2000; 17, 215–234.
17. **Koenig G. M., Wright A. D.** Marine natural products research: current directions and future potential. *Planta Med.* 1996; 62, 193–211.
18. **Faulkner D. J.** Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 1996; 13, 75–125.
19. **Glaser K. B., Mayer A. M. S.** A renaissance in marine pharmacology: from preclinical curiosity to clinical reality. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78, 440–448.
20. **Farnsworth, N. R.** The present and future of pharmacognosy. *Am. J. Pharm. Educ.* 1979; 43, 239–243.
21. **Cragg G. M., Newman D. J., Snader K. M.** Natural products in drug discovery and development. *J. Nat. Prod.* 1997; 60, 52–60.
22. **Kinghorn A. D., Fong H. H. S., Farnsworth N. R., Mehta R. G., Moon R. C., Moriarty R. M., Pezzuto J. M.** Cancer chemopreventive agents discovered by activity guided fractionation: a review. *Curr. Org. Chem.* 1998; 2, 597–612.
23. **Kinghorn A. D., Farnsworth N. R., Soejarto D. D., Cordell G. A., Pezzuto J. M., Udeani G. O., Wani M. C., Wall M. E., Navarro H. A., Kramer R. A., Menendez A. T., Fairchild C. R., Lane K. E., Forenza S., Vyas D. M., Lam K. S., Shu Y.-Z.** Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents. *Pure Appl. Chem.* 1999; 71, 1611–1618.
24. **Fabricant D. S., Farnsworth N. R.** The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109(Suppl. 1), 69–75.
25. **Verpoorte R.** Pharmacognosy in the new millennium: lead-finding and biotechnology. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52, 253–262.
26. **Jones W. P., Chin Y.-W., Kinghorn A. D.** The role of pharmacognosy in modern medicine and pharmacy. *Curr. Drug Targets* 2006; 7, 247–264.