

Inzulin v Československu

Jindřiška Krejčová, František Dohnal

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Cílem článku je snaha o zachycení historického vývoje výroby inzulinu v Československu. Informace byly převážně získány z Časopisu lékařů českých (vychází od roku 1862) a z Praktického lékaře (vychází od roku 1921). Nejprve se v Československu objevuje na trhu inzulin dovážený, přičemž byly dováženy přímo hotové injekce nebo substance, ze kterých firmy inzulin připravovaly. Výrobou inzulinu se v letech 1923–1945 zabývalo pět společností, dále zde inzulin vyráběla pouze společnost Léčiva.

Klíčová slova: diabetes mellitus, inzulin, výroba inzulinu.

Insulin in Czechoslovakia

The aim of the article is an effort to capture the historical development of insulin production in Czechoslovakia. Information has been obtained mainly from two czech journals: „Časopis lékařů českých“ (published since 1862) and „Praktický lékař“ (published since 1921). At first, imported insulin appeared on the market in Czechoslovakia; insulin injections or substances from which insulin was prepared. Production of insulin was dealt with five companies in years 1923–1945, then the insulin was produced just by one company „Léčiva“.

Key words: diabetes mellitus, insulin, production of insulin.

Úvod

Diabetes mellitus je skupina onemocnění s rozdílnou příčinou, ale podobným průběhem, jejímž společným znakem je hyperglykemie (vysoká hladina glukózy v krvi). Diabetes je spojen s poruchou sekrece nebo účinku inzulinu a provází jej také porucha metabolismu cukrů, tuků a bílkovin (1). Patří k nejzávažnějším rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění, která jsou dlouhodobě nejčastější příčinou smrti v zemích evropského regionu.

Onemocněním diabetes mellitus dnes trpí přes 250 milionů lidí a každoročně způsobuje asi 5 % úmrtí na celém světě, proto můžeme mluvit dokonce i o celosvětové epidemii. V roce 2012 touto nemocí trpělo v České republice více než 841 tisíc osob, což je asi 8 % české populace (2). Péče o tyto nemocné stojí dnes Českou republiku přes 38 miliard korun ročně, z toho 22 miliard jde ze zdravotního pojištění, sociální náklady ministerstva zdravotnictví odhaduje na 16 miliard korun. Diabetes představuje největší nákladovou položku v systému zdravotní péče. Pouze třetinu výdajů však stojí vlastní primární léčba diabetu; pouze 5 % jsou náklady na ambulantní péči, do 20 % náklady na farmakoterapii diabetu – inzulin se podílí třemi čtvrtinami tohoto objemu a perorální antidiabetika asi čtvrtinou, náklady na léčbu přidružených onemocnění diabetu tvoří až 15 %.

Nejvýznamnějším krokem z hlediska léčby diabetu se stal objev inzulinu roku 1921, který znamenal novou naději na život pro diabetiky. O objev inzulinu se zasloužila čtveřice vědců, a to skotský lékař John James Rickard Macleod

a tři Kanaďané, Frederik Grant Banting, Charles Herbert Best a James Bertram Collip.

Léčba diabetu před objevem inzulinu

První zmínka o diabetu byla nalezena v Egyptě na papyrusových svitcích lékaře Hesy-Raa z období 3. dynastie z roku 1552 př. n. l., které byly objeveny v hrobce vznešeného Egyptana německým archeologem Ebersem v roce 1862. Ten popisuje diabetes jako vzácnou nemoc, jejíž příčina je neznámá a projevuje se velkou žízní. Diabetes se v Egyptě léčil směsí ze sladkého piva, pšeničných zrn, zeleného cypřiše a naklíčených kukuřičných zrn (3).

Zmínku o diabetu najdeme i v 2. tis. př. n. l. v Číně ve Vnitřní knize Žlutého císaře. Diabetes je popsán jako nemoc projevující se neuhasitelnou žízní, velkým množstvím moče medové barvy, nemocný je vyhublý na kost a pokryt vředy. Číňané zjišťovali projevy diabetu sledováním mravenců, zda jsou přitahováni k moči či nikoli a upozorňovali na to, že jednou z příčin může být obezita.

V Indii se tomuto tématu věnovali lékaři Sushruta, Charaka a Vaghabata v 6. století př. n. l., kteří nazvali tuto nemoc „Madhumeha“ (madhu znamená med). Popsali chorobný stav, při němž je moč sladká, a rozlišili i dvě jeho formy, jedna, při které nemocný výrazně hubne a velmi rychle zemře, a druhá, pro niž je charakteristická otylost. Také zmínili význam dědičnosti této choroby.

Hippokrates, „otec medicíny“ (460 př. n. l.), nezmiňoval speciálně „diabetes“ ve svých pra-

cích, ale lze v nich nalézt popis nemoci související s častým močením a strádáním organismu.

Ve starém Řecku se diabetem zabýval lékař Aretaios z Cappadochie (81–138 n. l.) kolem roku 100 n. l., Hippokratův žák. V jeho spisech je nemoc líčena jako vzácná, ale hrozná choroba, kterou provází velká žízeň a nemocný je cítit sladkou vůni, za kterou se táhnou vosy. Právě Aretaios dal nemoci jméno diabetes (z řec. diabainō – „sifon“ – průtok vody, procházet něčím, plynout, odtékat-voda u nemocných protéká tělem jako sifonem) (4).

Perský učenec Avicenna (960–1037) ve svém díle Kánon lékařství popsal dosavadní poznatky o diabetu, považoval ho sice za nemoc jater, ale upozornil i na další komplikace, které diabetes provází, a to diabetickou sněť nebo impotenci.

Švýcarský vědec Paracelsus (1493–1541) uvedl, že diabetická moč obsahuje abnormální substanci, která po odpaření vypadá jako bílý prášek. Domníval se, že se jedná o sůl a že ukládání soli v ledvinách způsobuje žízeň a polyurii.

Anglický lékař Thomas Willis (1621–1675) upozorňoval v roce 1674 na sladkou chuť diabetické moči a na dietní chyby jako příčinu diabetu a také objevil krystalky cukru v moči diabetiků. Předpokládal, že „sladkost“ se nejprve objevuje v krvi a pak teprve v ledvinách, takže se domníval, že diabetes je onemocnění krve a nikoli ledvin. K názvu diabetes přidal mellitus – cukrový (5).

Švýcarský lékař Johann Conrad Brunner (1653–1727) byl v roce 1682 velmi blízko spojení diabetu se slinivkou díky pokusům s odstraněním slinivky psům.

Prakt. lékař. 2015; 11(2): 74–77

Skotský chemik William Cullen (1710–1790) rozdělil diabetes do dvou typů. První, u kterého je moč cítit sladce a má barvu medu, a onemocnění „diabetes insipidus“, které se projevuje velkou žízní a polyurií, ale nemá s metabolizmem glukózy nic společného.

V roce 1776 anglický fyziolog Matthew Dobson (1731–1784) extrahoval destilací z moči diabetiků cukr, a tedy prokázal, že sladká moč je způsobena cukrem.

Omezení příjmu kalorií jakožto efektivní terapie přišlo s francouzským lékařem Appollinaire Bouchardatem (1809–1886), který si všiml, že v letech 1870 až 1871, kdy Francie vedla válku s Pruskem, a byl nedostatek potravin, se výrazně snížil obsah cukru v moči u diabetických pacientů.

V roce 1869 vydal berlínský histolog Paul Langerhans (1847–1888) 32stránkovou dizertaci „Příspěvky k mikroskopické anatomii slinivky břišní“ a Langerhans zde popsal a tvarově rozlišil 9 druhů buněk v pankreatu včetně pozdějších Langerhansových ostrůvků (6).

Při hladu během obléhání Paříže byl zjištěn ústup diabetu. Podobné zkušenosti zaznamenali později také lékaři u pacientů vězněných v koncentračních táborech.

V roce 1889 dva němečtí lékaři Oskar Minkowski a Joseph von Mehring ve Štrasburku pokusně odstranili psům slinivku, aby zkoumali vliv absence slinivky na trávení. Při svých pokusech však zjistili vztah mezi slinivkou a diabetem – po odstranění slinivky se u psů objevil cukr v moči (pečovatel si všiml, že psi bez slinivky produkují velký objem moči, která přitahovala mouchy), takže byla obrácena pozornost ke slinivce. Neúspěšně se pokusili léčit diabetes pomocí orálně podávaného pankreatinu, který vyráběli ze sušených zvířecích pankreatů.

V roce 1909 aplikoval německý lékař Georg Ludwig Zülzer (1870–1949) injekcí výtažek hovězího pankreatu pacientovi s diabetem. Přípravek se nazýval „acumatol“, měl hodně vedlejších účinků, ale dobrý vliv na diabetes. V roce 1911 začal spolupracovat s malou laboratoří, ale přestože ve svých pokusech stále pokračoval, k čistému inzulinu se nedostal.

V roce 1916 vytvořil rumunský lékař Nicolas Paulescu (1869–1931) vodný pankreatický roztok, který aplikoval psům bez slinivky – tento výsledek publikoval v roce 1921, ale přípravek byl velice znečištěný.

Objev inzulinu

Jakmile byla prokázána spojitost mezi pankreatem a nemocí diabetes mellitus, začalo období pokusů, jak získat inzulin z pankreatu, aniž

by byl zničen proteolytickými enzymy, a snaha o stanovení postupu, jak výsledný produkt vyčistit. Rok 1921 byl rokem nejvýznamnějšího objevu z hlediska léčby cukrovky a znamenal novou naději na život pro diabetiky. Zasloužila se o něj čtveřice vědců, skotský lékař a fyziolog John James Rickard Macleod, kanadský fyziolog Frederik Grant Banting, kanadský fyziolog Charles Herbert Best a kanadský biochemik James Bertram Collip.

Banting prováděl pod Macleodovým vedením nejprve pokusy se psy. Při odstranění jejich slinivky došlo ke vzniku diabetu a bylo tudíž prokázáno, že nedostatek vnitřního sekretu Langerhansových ostrůvků je v příčinném vztahu ke vzniku diabetu. Banting a Best získali 30. července 1921 z atrofického hovězího pankreatu chlazeným Ringerovým roztokem extrakt, který po i. v. injekci snížil glykemii pankreatomovaného psa z 200 na 120 mg/ml za 2 hodiny. Extrakt vstříkávali i. v. dalším psům a kontinuálně měřili krevní cukr. Psi bez slinivky, kterým nebyl extrakt podán, brzy umírali, ale ostatní psy se jim podařilo udržet pomocí těchto injekcí při životě a dokonce byli po čase živější a silnější.

Vzhledem k tomu, že dosáhli uspokojivých výsledků, snažili se o zjednodušený postup izolace inzulinu. Celou slinivku ihned po vynětí rozřezali na malé kousky a dva dny ponechali v roztoku 0,2 % HCL v 95% alkoholu. Po maceraci vše zfiltrovali a filtrát odpařili do sucha v proudu horkého vzduchu. Suchý filtrát rozpustili v 25 ml Ringerova roztoku. Ředitel ústavu Macleod zastavil veškeré ostatní práce a všichni se věnovali izolaci, čištění a zkoušení inzulinu. K výzkumnému týmu se přidal i chemik James Bertram Collip, který významně přispěl k získání čistého inzulinu (použil frakcionovanou precipitaci s alkoholem). Inzulin byl zpočátku nazván „iletin“, ale Macleodovi se zdálo, že se tento název špatně vyslovuje, takže ho změnil na inzulin.

Výzkum byl zakončen prvním podáním pacientovi 1. 1. 1922. Prvním pacientem léčeným inzulinem se stal čtrnáctiletý diabetik Leonard Thomson, který vážil pouhých 34 kg a umíral v Torontské nemocnici na diabetes. Leonardovi byly podány dvě 5ml injekce do podkoží do hýždí. To hladinu glykemie trochu snížilo, ale v místě vpichů se vytvořily abscesy, takže se chlapec cítil ještě hůře. Collip se tedy pustil do opětovného čištění preparátu a 23. 1. 1922 byly Leonardovi podány další inzulinové injekce a nyní již došlo k signifikantnímu poklesu glykemie z 30 mmol/l na 6,7 mmol/l během jednoho dne. Leonard začal přibírat na váze a získávat na síle a v květnu 1922 byl propuštěn z nemocnice. Žil ještě

dalších 13 let, avšak ve věku 27 let zemřel na pneumonii (7).

Ačkoliv byl objev inzulinu zásluhou celého čtyřlenného týmu, Nobelova cena byla v roce 1923 udělena pouze Bantingovi a Macleodovi. Ti ale uznali, že zásluha Besta a Collipa je rovnocenná a o peněžní částku spojenou s udělením Nobelovy ceny se s nimi rozdělili.

Banting, Macleod, Best a Collip si objev inzulinu dali společně patentovat a pak tento patent bezúplatně darovali univerzitě v Torontu.

Diabetes v Československu

První vydanou monografií v českých zemích zabývající se problematikou diabetu byla pravděpodobně 121stránková doktorská dizertační práce z roku 1825 „De diabete mellito“, kterou napsal latinsky pražský rodák Antonín Hanger (8).

Rozvoj zkoumání diabetu začal u nás ve větší míře až po první světové válce, přičemž předválečné publikace byly spíše informativního charakteru.

Shrnutí poznatků o dietetickém způsobu léčení diabetu s přihlédnutím k poruchám látkové výměny u diabetiků, jako je hyperglykemie, glykosurie, tvorba zvýšeného množství ketonových látek a porucha asimilace bílkovin, můžeme najít v článku prof. B. Prusíka „Dietetické léčení cukrovky“, který navazoval na přednášky v pokračovacích kurzech pro lékaře, které se konaly v září 1922 na interní klinice prof. J. Pelnáče (9). Prof. Prusík tímto článkem dokumentoval, že světové způsoby léčby cukrovky byly v Československu známé a používané, ale zároveň poukazoval na fakt, že neexistuje jednotná dieta vhodná pro všechny pacienty a vždy je nutné zhodnotit stadium nemoci a možné komplikace.

V únoru 1923 vyšel v Časopise lékařů českých článek „Sensační sdělení o léčení diabetu“, který poukazoval na vynález výtažku ze zvířecího pankreatu, který se podával při diabetu (inzulinu), a v témže roce byl dovezený inzulin poprvé aplikován mladistvému pacientovi v diabetickém kómatu na I. interní klinice (10).

V říjnu 1923 nacházíme v časopise Praktický lékař rozsáhlý článek prof. Viléma Laufbergera „Zásady léčení insulinem“, kde autor shrnul dosavadní poznatky o revolučním objevu v léčbě diabetu. Nejprve se zabýval nemocí samotnou, potom definicí inzulinové jednotky a způsobu podání a potom definoval soubor hypoglykemických příznaků. Na závěr zdůraznil důležitost současné dietetické léčby a zmínil své pokusy o přípravu inzulinu, které však ztroskotaly na

nedostatku státní podpory pro zakoupení některých přístrojů (11).

Ve dvacátých letech se také začala vytvářet pracovní střediska, která se zabývala různými diabetologickými problémy. Na první interní klinice to byli např. J. Stříteský, O. Postránecký a R. Foit a S. Basař, na druhé interní klinice Josef Charvát (také zkoumal inzulin u hypertyreózy a zavedl výkrmné léčby inzulinem), A. Gjurič, A. Vančura (ledvinový práh u diabetu), B. Hejda (diabetické lipémie), J. Syllaba (diabetická ketoacidóza). V Brně se zabýval problémy diabetu doc. F. Hora a v Bratislavě na Netouškově klinice asist. J. Šimr (12).

Výzkum se týkal také dětského diabetu, nejvíce se jím zabývali pediatri F. Blažek a J. Brdlík (monografie o dětské cukrovce z roku 1938).

V roce 1940 přišla na trh první inzulinová formule s prodlouženým účinkem – protamininzulin, nazvaný NPH (Neutral Protamin Hagedorn), vyvinutý dánskými vědci Augustem Kroghem a Hansem Christianem Hagedornem. Léčba dlouhodobě působícím inzulinem se zdála velmi pohodlná, takže brzy si pacienti začali aplikovat místo krátkodobého inzulinu pouze 1–2 injekce dlouhodobě působícího inzulinu denně, což, jak se později ukázalo, vedlo ke zhoršení kompenzace nemoci.

Po válce muselo československé zdravotnictví nejprve řešit problémy týkající se infekčních nemocí, tuberkulózy, pohlavních nemocí, nedostatku léků a zdravotnických přístrojů a také čelit nedostatku lékařů a dalšího zdravotnického personálu, takže se diabetologie prakticky nerozvíjela.

Zdravotnictví bylo postupně znárodněno, centralizováno a řízeno státem. Problematikou diabetu se na přelomu 40. a 50. let zabývali především lékaři ve fakultních nemocničních zařízeních. Na I. interní klinice v Praze (J. Syllaba, J. Roštlapil, M. Zrůstová), v Nemocnici pod Petřínem byla věnována pozornost inzulinu a později perorálním antidiabetikám (R. Foit, R. Sieberová), na III. interní klinice se prof. J. Páv věnoval problematice metabolismu inzulinu, na II. interní klinice se L. Hostovská věnovala dětskému diabetu. V Bratislavě byly vytvořeny pokyny o dietě (M. Rázus). Péče o diabetiky však nebyla nijak sjednocená (13).

V šedesátých letech vznikla nová diabetologická centra. V Praze na III. interní klinice (J. Páv), ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (J. Roštlapil, M. Zrůstová, V. Bartoš), v Ústí nad Labem (O. Dub a I. Brožek), v Ostravě (P. Reil), v Luhačovicích (J. Šimurda) a na Slovensku (M. Rázus, D. Michalková, R. Korec).

Velkým pokrokem v léčbě diabetu bylo zavedení orálních antidiabetik. Na trhu se od pa-

desátých let objevují deriváty sulfonfylmočoviny a deriváty biguanidů.

V osmdesátých letech se stala hlavním problémem prevence pozdních diabetických komplikací, ke kterým přispěly i pokroky v jiných oborech medicíny. Diabetici se selháním ledvin byli zařazováni do dialyzačního a transplantačního programu, objev argonového laseru přispěl k léčbě očních komplikací.

Velkým průlomem v léčbě diabetu se v osmdesátých letech stala intenzifikovaná inzulinová léčba. Jedná se o inzulinový režim, který se snaží co nejvíce napodobit fyziologický rytmus vylučování inzulinu a patří sem i léčba kontinuální subkutánní infuzí pomocí inzulinové pumpy. Bazální sekrece inzulinu se nahrazuje podáním dlouhodobě/střednědobě působícího inzulinu večer nebo ráno a večer a bolusové sekrece se nahrazují injekcemi krátkodobě působícího inzulinu před hlavními jídly.

Osmdesátá léta se také vyznačovala snahou o vytvoření portabilního systému, který by mohl předem naprogramovat dynamiku denní spotřeby inzulinu. Tento požadavek splňovala programovatelná přenosná inzulinová infuzní pumpa IP 1003, kterou vyrábělo od roku 1985 družstvo Kovo Brno. Pumpa byla velmi přesná a spolehlivá, problémem byl ovšem nedostatek kvalitních kanyl. Kromě toho se na počátku 80. let začaly používat stacionární systémy – infuze s inzulinem k léčbě diabetického kómatu; tyto systémy se používají dodnes. K dispozici byl i nepřenosný přístroj Biostator, který byl ovšem určen pouze pro vědecké účely (ve VFN Praha a nemocnici ve Zlíně). Výrobu československých inzulinových pump ukončil až vstup zahraničních pump na náš trh, v 90. letech to byly pumpy Microjet (Itálie), Dahedi (Holandsko), Promedon (Německo) a Travenol (USA).

Výroba inzulinu v Československu

Od roku 1923 se v Československu se objevuje na trhu inzulin dovážený, přičemž byly dováženy přímo hotové injekce nebo substance, ze kterých pravděpodobně připravovaly inzulin k aplikaci společnosti Norgine, Interpharma, Mariatherma a Remed (sběr pankreatu nebyl u nás zaveden). Dovážený inzulin prodávala např. Fragnerova lékárna, J. Horák z Berouna, Lékárna „U bílého lva“ v Praze (14).

Norgine

V roce 1909 založil Dr. Viktor Stein v Ústí nad Labem – Předlicích společnost Norgine. Nejprve vyráběl chemikálie a barvy pro textilní a kožedělný průmysl. Pojmenování podniku vzniklo podle

mořské řasy, ze které v továrně získávali jód. Od roku 1918 se společnost zaměřila na výrobu léčiv. Byla postavena další budova a v roce 1930 zde pracovalo již kolem sta zaměstnanců. Finančně firmu zajišťovala rodina Schichtova (výroba mýdla) a odborným poradcem byl profesor farmakologie na německé univerzitě v Praze MUDr. Emil Starkenstein. Společnost Norgine byla naším prvním výrobcem inzulinu, i když není známo, zdali byl vyráběn z nakupované nebo vlastní substance. První inzercce se objevila v Časopise lékařův českých č. 49 již 8. 12. 1923 (15).

Interpharma

V roce 1932 vznikla v Praze nová společnost na výrobu léčiv. Její zakladatelé, Dr. Ing. Artur Steinhauer, Ing. Jan Rosický a Dr. Josef Tamchyna ji nazvali Interpharma (zkratka z Interest pharmacolopae, latinsky zájem lékárníka). Nejprve sídlila v Jungmannově ulici č. 18, ve výrobních prostorách, které dr. Steinhauer vyžetil, ale v roce 1935 přesídlila továrna do Modřan do bývalých továrních objektů továrny na zpracování dřeva bratří Karla a Bohdana Zemanových. Nejvýznamnějšími preparáty byly v té době přípravky Eurocan a Dipron. Od počátku svého působení firma spolupracovala s jinými výrobci, což se konkrétně projevilo na přípravku Infadin (roztok vitamínu D), který uvedla na trh společně s firmou B. Fragner. Jejich další spolupráce se rozvíjela v oblasti léčiv proti infekcím, tj. organických sloučenin arzenu a sulfonamidů. V roce 1936 začala vydávat časopis Lékařský svět, který přinášel různé odborné zprávy a zároveň propagoval výrobky vydavatele. V roce 1939 zde bylo zřízeno zvláštní oddělení pro výrobu inzulinu.

Mariatherma

Založili ji v roce 1918 společně PhMr. Gustav Welz, lékárník v Touškově a od 1922 v Mariánských Lázních a litomyšlský lékárník PhMr. Karel Kosinka. Nový podnik, zaměřený na laboratorní výrobu léčiv, nazvali „Průmysl léčiv v Mariánských lázních, společnost s ručením omezeným“. Výrobním programem byla výroba jedů, léčiv a přípravků, jejich prodej a obchod s nimi, pokud nebyl vyhrazen lékárnám. V roce 1921 přešla firma na nový způsob výroby a změnila název na „Mariatherma, továrna lučebnin a léčiv v Mariánských Lázních, akciová společnost“. Administrativní a obchodní kanceláře se usadily již natrvalo od 15. 5. 1925 ve Strašnicích. Výroba zůstávala dále v Mariánských Lázních – Úšovicích, odkud byla převedena do Strašnic, a to po spojení továrny s firmou Klöckler v roce 1936–1938. To také umožnilo Mariathermě rozšířit výrobní od-

dělení a produkci, např. o injekční roztoky. Tablety insulinu Pancreatis Mariatherma byly inzerovány v Praktickém lékaři od prosince 1925.

Remed

Společnost byla založena v roce 1919 a zakladateli byli MUDr. Adolf Maixner, MUDr. Karel Kurfürst, Ph. Mr. Vondrášek, Ph. Mr. Šilberský a Ph. Mr. Trnka, Ph. Mr. Novák a Ph. Mr. Královec, Ph. Mr. Folprecht, Dr. Čakrt, Dr. Novák a sídlila v Praze na Žižkově. Po roce 1934 byly hlavně vyráběny biochemické preparáty, především hormony, kam patřil také Insulin-Remed, vyráběný v letech 1934–1941, rovnajícím se svým účinkem inzulinům nejlepších značek; byl považován vedle anglického inzulinu za velice dobrý, což prokazovala i stálá kontrola Státního zdravotního ústavu. Protamin pro depotní inzulin si firma vyráběla rovněž sama a dle zkoušek prováděných jednak farmakologickým ústavem Masarykovy univerzity v Brně a jednak několika klinikami, byl shledán stejně dobrým jako protamin anglický či americký (16).

Vlastní výroba inzulinu

Počátky vlastní výroby inzulinu můžeme najít v oddělení organopreparátů ve výzkumném ústavu firmy Baťa ve Zlíně pod vedením doc. Dr. Ing. Stanislava Landy, a to již v lednu 1939. Zde se prováděla izolace látek z živočišných preparátů v laboratorním i poloprovozním měřítku. Toto oddělení se osamostatnilo v lednu 1941 a stalo se Potravinářským ústavem města Zlína. V období protektorátu však byla tomuto ústavu zakázána činnost v oboru biologicko-farmaceutickém, takže doc. Landa musel najít společnost, pod jejíž značkou by mohl tajně ve výzkumech pokračovat. Tím začala spolupráce s firmou Minevita a také s firmou Interpharma v Modřanech, která poskytla provozní budovu. Oficiálně byla v roce 1944 výrobou a distribucí inzulinu pověřena firma Remed (německým státním ministrem pro Čechy a Moravu). Ta však neměla výrobní kapacitu, takže se tajně spojila s firmou Interpharma a bylo dohodnuto, že se inzulin bude vyrábět dle zlínského způsobu v Modřanech a Remed zajistí plnění do lahvíček a distribuci. Inzulin byl nazván „Gamma“. Během války se na výrobě inzulinu pracovalo také ve společnosti CETAB v Hořátku v Nymburku, ale produkt byl příliš znečištěný. Krátkou dobu se připravoval inzulin i ve Státním zdravotním ústavu a v lékárně „U zlatého hada“. V roce 1945 bylo vyrobeno 21 800 000 m.j. Gamma inzulinu (35 000 kg pankreatu), v roce 1947 to již bylo 27 400 000 m.j. inzulinu (17).

Na základě dekretu prezidenta republiky o znárodnění byly k 28. říjnu 1945 znárodněny všechny podniky, které měly více než 50 zaměstnanců. Z farmaceutických továren to byly např. B. Fragner, Interpharma, Medica, Remed. Spolu s podniky, jež původně patřily Němcům, např. Hamma, Hell či Schering, a byly proto pod národní správou, utvořily k 1. lednu 1946 jednotnou organizaci. Ta dostala název Spojené farmaceutické závody (zkráceně SFZ, později SPOFA). Sídlem společnosti se stala bývalá Fragnerova farmaceutická továrna v Dolních Měcholupech. Výroba inzulinu se v roce 1947 přesunula z Modřan do bývalého závodu Medica ve Vysočanech.

V roce 1951 se začal vyrábět „Globin-Zn-Insulin“, který měl prodloužený účinek (asi 12 hodin), ale s jeho výrobou se skončilo se zavedením purifikovaných (přečištěných) inzulinů. Od roku 1953 se vyráběl „Protamin-Zn-Insulin“, což byla suspenze ve fosfátovém pufru. Od roku 1958 byly na trhu tyto české inzuliny: Dep-inzulin (vodná suspenze amorfního inzulinu), Interdep-inzulin (suspenze krystalické a amorfní části 70:30) a Superdep-inzulin (dlouhodobý, vodná suspenze inzulinových krystalů).

V roce 1958 vytvořily čtyři pražské továrny n.p. Léčiva Praha (18). Do něho byla zahrnuta většina pražských výrobců léčiv, a tak vznikl kolos, který vyráběl 40 % československých léčivých přípravků. Důležitým „článkem“ Léčiv byl závod Vysočany. Továrna kdysi patřila firmě Medica, za války byla zabrána okupanty a po znárodnění byla zrekonstruována. Vyráběla se tu léčiva z živočišných tkání, a proto byla nazvána „Organofarma“. Hlavním produktem byl inzulin, získávaný ze zvířecích slinivek. Kromě inzulinových injekcí se tu vyráběly i jiné injekce, např. s obsahem hormonů. V sedmdesátých letech byla část výroby přenesena též do Dolních Měcholup.

Léčiva vyráběla od sedmdesátých let následující inzuliny: Insulin-Spofa (krystalický Zn-inzulin), Neutral-Zinc-Insulin-Spofa (krystalický Zn inzulin v neutrálním roztoku), Globin-Zinc-Insulin-Spofa (inzulin s prodlouženým účinkem), Protamin-Zinc-Insulin-Spofa (inzulin s prodlouženým účinkem), Dep-inzulin (vodná suspenze amorfního inzulinu), Interdep-inzulin (suspenze krystalické a amorfní části 70:30) a Superdep-inzulin (dlouhodobý, vodná suspenze inzulinových krystalů).

Postupem času se vylepšila technologie výroby a chromatografickým čištěním se dosáhlo vysoké čistoty inzulinu. Společnost SPOFA své inzuliny s nízkým obsahem nežádoucích látek označovala předponou PUR a vyráběla je pod názvem PUR-neutral, PUR-DEP, PUR-Interdep a PUR-Superdep (19).

Pacienti byli až do roku 1989 léčeni českými inzuliny, monokomponentní (vysoce vyčištěné inzuliny bez příměsí) a humánní inzuliny (stejně uspořádání aminokyselin jako inzulin produkován lidským pankreatem) byly zajišťovány dovozem (Novo inzuliny).

Závěr

Moderní historie léčby diabetu inzulinem je velmi obsáhlá, a tudíž se ve svém historickém výčtu omezujeme rokem 1989. Historické údaje o způsobech léčby diabetu v českých zemích můžeme nalézt již v roce 1825, přičemž rozvoj zkoumání diabetu začal u nás ve větší míře až po první světové válce, neboť předválečné publikace byly spíše informativního charakteru. Českoslovenští lékaři byli velmi dobře informováni o tehdejších účinných způsobech léčby a nových objevech, o čemž svědčí i fakt, že poprvé byl inzulin u nás aplikován pacientovi již v roce 1923 a léčba se velmi rychle rozšířila. V době reálného socialismu se projevila určitá izolace československé diabetologie vzhledem k ostatnímu světu a lékaře také limitoval omezený výběr léčivých prostředků. Za více než devadesát let od objevu inzulinu jsme zaznamenali mnoho nových objevů a významně se prohloubily naše znalosti o diabetu. Změnil se rovněž podstatně způsob výroby inzulinů a je k dispozici mnoho různých nových typů. Velký pokrok nastal v i aplikaci – ze začátku se používaly kovové jehly a skleněné stříkačky s nutností vyvařování, dále jednorázové injekce a dnes máme k dispozici inzulinová pera, předplněné jednorázové aplikátory a inzulinové pumpy. V současnosti se léčba diabetu řídí moderními celosvětovými principy a dosahuje dobré kvality, a obecně lze tedy říci, že vysoký standard v péči o diabetiky a krok se světem v diabetologii udržujeme během celého sledovaného období až do dneška.

Literatura

1. Lasker SP, McLachlan CS, Wang L, Ali SMK, Jelinek HF. Discovery, treatment and management of diabetes. *Journal of Diabetology*, Feb 2010: 2.
2. Péče o nemocné cukrovkou 2012, ÚZIS ČR, 2012: 6.
3. Niklíček L, Štein K. Dějiny medicíny v datech a faktech. *Avicenum*, 1985: 17–20.
4. Niklíček L, Štein K. Dějiny medicíny v datech a faktech. *Avicenum*, 1985: 21–29.
5. Campbell F. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *The Canadian Medical Association Journal*, 1961: 141–142.
6. Kronika medicíny. *Fortuna print*, 1994: 16–17, 404–405.
7. Campbell F. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *The Canadian Medical Association Journal*, 1961: 142–146.

8. Škrha J. Počátky terapie inzulinem v českých zemích, Galén, 2013, sborník k 90. výročí objevu inzulinu, 17.
9. Prusík B. Dietetické léčení cukrovky. Praktický lékař, 1922; 11: 211–214, 12: 237–241.
10. Říha J. Senzační sdělení o léčení diabetu. Časopis lékařův českých, 1923; 7: 191.
11. Laufberger V. Zásady léčení insulinem. Časopis lékařův českých, 1924; 3: 87.
12. Hejda B. Počátky inzulinové léčby diabetu na II. interní klinice prof. Pelnáře. Časopis lékařů českých, 1973; 30: 936.
13. Neumann V. 75 let inzulinu. Praktický lékař, 1997; 5: 256.
14. Časopis lékařův českých. Inzerce, 1923; 27: 186; 40: 190; 44: 208.
15. Časopis lékařův českých. Inzerce Norgine, 1923; 51: 236.
16. Písaříková Z. Příspěvky k dějinám průmyslu-firma Remed. Diplomová práce. FaF UK Hradec Králové, 2007.
17. Jehlička S. Vývoj výroby inzulinu u nás. Příspěvky k historii československého chemického průmyslu 1994; 22: 47–63.
18. Drábek P, Hanzlíček Z. Farmacie ve dvacátém století. Společnost pro dějiny věd a techniky – Národní technické muzeum, Praha, NTM 2005: 36.
19. Hais I. Český farmaceutický výzkum v době 2. svět. války a po ní. Příspěvky k historii československého chemického průmyslu 1994; 22: 64–93.

*Práce byla podpořena grantem UK
v Praze SVV 260187.*

*Článek přijat redakcí: 15. 11. 2014
Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2014*

Mgr. Jindřiška Krejčová

*Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
krejcova@amgen.com*
