

# Základy chemie léčiv

## Úvod a základní pojmy

Chemie léčiv neboli **farmakochemie** se zabývá objevováním, navrhováním a syntézou biologicky účinných látek a jejich zpracováním do formy léčivých přípravků použitelných v terapii nebo diagnostice. Léčiva mohou interagovat s cílovými strukturami organismu a tato interakce vyvolává terapeuticky využitelnou biologickou odezvu (farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek).

**Farmakochemie** prošla v posledních letech obdobím neobyčejného rozmachu. Spolu s chemií materiálů pro nanotechnologie patří mezi nejdynamičtější se rozvíjející obory chemie.

Před poměrně krátkou dobou byla chemie léčiv založena jen na zkušenostech, intuici, šťastných náhodách nebo metodě pokusu a omylu. Obrovský rozvoj tzv. biodisciplin (biochemie, molekulární a buněčná biologie a z jejich oblastí zejména genomika a proteomika) umožnil racionální přístup k hledání vztahů mezi strukturou látek a jejich biologickou účinností. Chemie léčiv se díky tomu dokázala oprostit od empirie a stát se svébytným a specifickým oborem chemie.

Současná farmakochemie je **interdisciplinárním oborem**, který shrnuje poznatky chemické syntézy, molekulového modelování, farmakologie, farmacie, chemické a farmaceutické technologie, analytické chemie, chemometrie a statistiky, biochemie a molekulové biologie. Farmakochemik by však měl mít určitý přehled i o fyziologii a medicíně, informatice, ekonomice, zdravotní politice, marketingu, patentovém právu a v neposlední řadě i o etice a sociálních vědách.

Od farmakologie se farmakochemie odlišuje důrazem na chemickou stránku problematiky léčiv; farmakologie se zaměřuje spíše na vlastnosti léčiv z hlediska jejich biologického účinku. Farmacie byla původně zaměřena na problematiku vydávání léčiv a chápána spíše jako profese než jako vědní obor. Nyní se pod tento pojem obecně zahrnuje celá problematika výzkumu, výroby, distribuce a kontroly léčiv.

Někteří skeptici tvrdí, že výzkum a vývoj léčiv je už za svým zenitem a pokračuje už jen paběrkováním, protože všechna důležitá léčiva už byla objevena. Dokládají to např. poklesem počtu nově schvalovaných léčiv, ten však může vyplývat i ze značného zpřísnění požadavků na nová léčiva, zejména na průkaz jejich účinnosti a bezpečnosti. Stále zbývá mnoho důvodů, **proč se zabývat výzkumem a vývojem léčiv**. Mimo jiné jimi jsou:

- na řadu nemocí stále ještě chybí účinná léčba (rakovina, roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba apod.)
- objevují se nová onemocnění (AIDS, SARS), roste počet onemocnění způsobených environmentálními faktory
- bakterie, viry a nádorové buňky se stávají rezistentními vůči dosavadním léčivům
- objevují se možnosti medikamentózně léčit dosud opomíjená onemocnění a poruchy (impotence, inkontinence)
- objevují se možnosti chemoprevence
- populace stárne a s prodlužováním lidského věku se zvyšuje počet onemocnění, zejména degenerativních
- farmakoterapie se stává součástí integrované lékařské péče (např. transplantace nelze provádět bez imunosupresiv)
- zvyšující se požadavky na účinnost a bezpečnost léčiv a na kvalitu života léčeného pacienta znamenají, že některá léčiva přestávají být přijatelná pro své vedlejší účinky
- roste konkurence a s ní tlak na snižování cen léčiv

**Léčivé látky** jsou látky, které mohou svým působením pozitivně ovlivňovat průběh procesů probíhajících v živém organismu a tím přispět k předcházení, léčbě nebo zmírnění příznaků nemocí. Mohou mít účinek farmakologický, imunologický nebo mohou ovlivňovat metabolismus.

Léčivé látky patří mezi nejdražší průmyslově využívané materiály. Mohou být přirozeného nebo syntetického původu, popř. přirozenými produkty, které jsou definovaným způsobem modifikovány. Jejich škála sahá od jednoduchých anorganických sloučenin až po složité směsi, jakými jsou např. vakcíny, složky krve nebo i sušené části rostlin. Ve schválených přípravcích se používá celkem 1400 různých individuálních léčivých látek, z toho něco přes 1200 nízkomolekulárních sloučenin, zbytek jsou látky biomakromolekulárního charakteru. V terapii se léčivé látky nepoužívají přímo, ale jako účinné substance neboli aktivní farmaceutické složky (zkratka API, Active Pharmaceutical Ingredient) léčivých přípravků.

Podle zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. jsou **léčivými přípravky („léky“)** léčivé látky nebo kombinace více léčivých látek, popř. i další látky zpracované do formy určené k podání lidem nebo zvířatům s tím, že v případě onemocnění lidí nebo zvířat mají léčebné nebo preventivní účinky, mohou obnovovat fyziologické funkce organismu prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku nebo umožní stanovení diagnózy.

Léčivé přípravky obsahují specifikovaná množství léčivé látky, obvykle ve směsi s různými pomocnými látkami (excipienty), upravené do lékové/dávkové formy, v níž lze přípravek podat pacientovi. Způsob podání je určen jednak vlastnostmi léčivé látky (chemická i metabolická stabilita, rozpustnost, biologická dostupnost apod.), jednak charakterem onemocnění, popř. místem výskytu nemocné tkáně (topické přípravky). Léčivé přípravky mohou být připravovány z léčivých a pomocných látek kvalifikovanými farmaceuty v lékárnách, v současné době však na trhu převažují léčivé přípravky hromadně vyráběné kvalifikovanými pracovníky ve farmaceutických firmách. Ty mají jednoznačný specifický název a jsou distribuovány v obalech, které umožňují, aby přípravek byl před podáním pacientovi bez rizika dopravován a po určité době za vymezených podmínek skladován.

Zákonné předpisy upřednostňují **bezpečnost léčiv** a její zajištění **před účinností**. Do kategorie léčivých přípravků jsou proto řazeny i přípravky, které nemusí mít léčebný účinek, ale podávají se pacientům jako „*in vivo* diagnostika“ k určení typu nebo rozsahu onemocnění (např. rentgenokonstrastní látky) nebo s cílem ovlivnit fyziologické funkce (přípravky pro narkózu). Dále jsou mezi léčivé přípravky řazeny také některé přípravky z léčivých rostlin a tzv. homeopatika, i když ta podle zákona o léčivech „*nemají zcela vlastnosti léčivých přípravků a látky v nich obsažené nejsou vždy látkami s prokázaným léčivým účinkem*“. Léčivé přípravky, ať již s prokázanou nebo neprokázanou účinností musí být bezpečné. Aby jejich bezpečnost nebyla ohrožena nekvalitní výrobou, musí být vyráběny za velmi přísných a kontrolovaných podmínek podle tzv. zásad správné výrobní praxe. Zákon naopak mezi léčivé přípravky neřadí tzv. potravinové doplňky ani kosmetické přípravky.

**Homeopatika** zavedl do terapie v letech 1796-1810 století německý lékař Christian Friedrich Samuel Hahnemann jako protiklad proti tehdy používaným léčivům, která svými drastickými účinky pacientům spíše škodila než pomáhala. Princip homeopatik resp. homeopatie jako léčebné metody spatřoval Hahnemann v léčení na základě podobnosti. (řecky homioios = podobný), tj. v léčení nemocí látkami, které vyvolávají podobné příznaky. Tím se homeopatie liší od běžné, alopatické medicíny (allos = jiný). Látky vyvolávající podobné příznaky jako nemoc mohly být připravovány extrakcí rostlin, živočišných tkání nebo i minerálů vodou nebo alkoholem. Aby neškodily, musely být dostatečně naředěny. Princip léčení podobného podobným není v zásadě zcela nesmyslný, v podstatě jej využívá i moderní medicína, např. při očkování oslabenými bakteriemi nebo viry, na využívání podobnosti je založena aplikace antimetabolitů, atomistů nebo antagonistů buněčných receptorů v terapii atd. Ovšem Hahnemannův princip nekonečného naředění žádnou logiku nemá, protože znamená, že pacient je léčen prakticky nulovou dávkou látky. Látky nebo extrakty vyvolávající podobné příznaky jako nemoc, např. horečku, se za předepsaných podmínek (definovaným způsobem prováděné protřepávání nebo promíchávání) ředí, „potencuje“ vodou nebo laktosou (pevné produkty). Přitom se opakovaně ředí několikrát buď desetinásobkem (ředění „D“) nebo stonásobkem (ředění „C“). Jestliže takový homeopatický lék nese označení C 12, pak z Avogadrova čísla odvodíme, že jedna molekula účinné látky je obsažena řádově v litrech roztoku nebo kilogramech pevného přípravku. V podávaném množství několika kapek nebo malých pilulek tedy ani účinná látka nemusí být. Aby tento logický nesmysl nějak vysvětlili, Tvrdí homeopaté, že důležitý je způsob ředění, který má zaručit, že účinná molekula zachovává v roztoku nebo směsi svůj „otisk“. Homeopatické léky přesto určitý účinek mají, ten je však dán tzv. placebovým efektem. Nesmí proto u nich být uváděna léčebná indikace. **Potravinové doplňky**, mezi něž jsou řazeny i různé vitaminové přípravky, minerální doplňky apod., nebo **kosmetické přípravky** včetně tzv. „léčebné kosmetiky“ musí být bezpečné, ale nemusí být účinné, protože jejich účinnost nebyla prokázána řádnými a kontrolovanými klinickými zkouškami. Informace typu „klinicky vyzkoušeno“ na jejich obalech se často vztahuje pouze na kontrolu jejich bezpečnosti nebo na nedostatečně kontrolované zkoušky s malým souborem pacientů. Bezpečnost nekontroluje v ČR Státní ústav kontroly léčiv (SÚKL), ale Státní zdravotní ústav. Ten provádí testování dodaných nebo vyžádaných vzorků. Výroba nemusí být prováděna podle zásad správné výrobní praxe, inspekce ve výrobě se omezuje na hygienickou kontrolu, kontrola výrobní dokumentace se neprovádí. Přesto někdy nejsou některé kosmetické přípravky nebo potravinové doplňky povolovány. Jsou to např. některé kosmetické přípravky s dráždivými nebo alergenními látkami. Nedávno byly zakázány některé prostředky ke stimulaci růstu svalové hmoty nabízené ve fitness centrech, které byly účinné, ale jen díky obsahu anabolických steroidů. Některé **rostlinné přípravky** patří mezi léčivé přípravky uváděné v lékopisech, jiné mají charakter potravinových doplňků nebo kosmetických přípravků. Rostlinné přípravky většinou mají určitý léčebný účinek, protože léčivé rostliny obsahují mnoho látek, které se mnohdy izolují a pak používají jako běžná chemická léčiva. Problémem však může být určitá nestandardnost rostlinných přípravků – obsah léčivých látek v rostlinách kolísá podle místa výskytu, podmínek růstu, doby sběru, způsobu zpracování a skladování apod. Jen některé rostlinné přípravky jsou pak povolovány jako léčiva. Řada pacientů se domnívá, že rostlinné přípravky – na rozdíl od chemických léčiv – jsou zcela bezpečné, což však není pravda. Látky obsažené v rostlinách mohou mít vedle žádoucích léčivých účinků i škodlivé vedlejší účinky. Pro svoji schopnost hojit rány je bylinkáři často používán kostival. Ten však také obsahuje pyrrolizidinové alkaloidy, které mohou způsobit vážná onemocnění ledvin, plic, popř. dokonce způsobit rakovinu. V Německu proto jsou kostivalové masti a podobné přípravky dostupné jen na základě předpisu vystaveného lékařem, v některých dalších zemích jsou masti a tinktury připravované z kostivalu dokonce zcela zakázány. Podobně byl v poslední době v Evropě zakázán dovoz některých rostlinných přípravků tradiční čínské medicíny připravovaných z rostlin rodu *Aristolochia* (podražďcovité, do tohoto rodu patří i u nás rostoucí *Aristolochia clematis*), které obsahují silně kancerogenní kyselinu aristolochovou.

Ve vztahu k nemoci může mít léčivo **účinek léčebný** - kurativní, **zmírňující** - paliativní (nemoc sice nevyлéčí, ale zmírňuje její průběh a příznaky, zvyšuje kvalitu života pacienta a prodlužuje dobu přežití), **podpůrný, doplňkový** - adjuvantní a **ochranný** - preventivní. Některá léčiva mohou interagovat s různými cílovými strukturami v organismu. Mohou proto být použita **ve více indikacích**, tj. k léčbě různých onemocnění. Na druhé straně mohou však interakce s různými cílovými strukturami způsobit, že léčivo bude mít vedle příznivých účinků i některé **nežádoucí vedlejší účinky**. Vedlejší účinky mohou vyplývat i z mechanismu účinku léčiva. Ve větší či menší míře je má každé léčivo.

Např. nádorová onemocnění jsou charakteristická rychlým růstem a dělením buněk. Jako protinádorová léčiva se proto používají látky, které růst a dělení buněk zastavují. Jejich zásah ale není specifický a může postihnout i normální tkáňové buňky. Ty většinou rostou pomaleji a dělí se méně často, takže nebývají příliš poškozovány. Výjimkami jsou ale např. krvinky, které se vytvářejí v kostní dřeni, buňky vlasových kořínků nebo buňky žaludeční a střevní sliznice. Vedlejším účinkem léčiv zastavujících růst nádorových buněk proto bývá přechodné narušení krvetvorby, vypadávání vlasů, zvracení apod. U každého (nejen protinádorového) léčiva se posuzuje vztah mezi prospěchem a poškozením organismu. Někdy závažné vedlejší účinky zabrání, aby léčivo bylo povoleno nebo si vynutí jeho stažení z trhu. Jedním z cílů výzkumu a vývoje nových léčiv je **maximalizovat příznivý účinek** a přitom **minimalizovat nežádoucí nepříznivé účinky**.

**Farmakologický účinek, ať již příznivý nebo nežádoucí, má pravděpodobnostní charakter.**

Žádný lék nepůsobí na všechny stejně - nemá stejnou **terapeutickou odezvu**. Mnohé nemoci, jako je rakovina, kardiovaskulární onemocnění, astma apod., mají **multifaktoriální charakter** - stejné onemocnění může být způsobeno různými poruchami, např. narušením funkce různých enzymů podílejících se na určitém biologickém procesu, jako je dělení buněk. Léčivo interagující s určitým enzymem metabolické dráhy pak může léčit pacienta, u něhož bylo onemocnění způsobeno narušením funkce tohoto enzymu, nepomůže však pacientovi, u něhož nemoc způsobila špatná funkce jiného enzymu.

Organismus je složitým útvarům s **individuálními odchylkami**, které se mohou projevit i na úrovni **cílové struktury pro léčivo**, např. ve změně struktury určitého receptoru, enzymu apod..

Změny mohou být tak malé, že cílová struktura zůstane funkční, mohou však mít dopad na její interakci s léčivem. Obvykle bývají výsledkem záměny jediné báze v řetězci DNA. Následně je pak změněna jedna aminokyselina v proteinu, který je genem kódován. Tato změna nemusí interakci ovlivnit, může ji však i usnadnit nebo naopak zhoršit, což se pak projeví odchylkami v účinnosti léčiva. Na pacienta s pozměněným genem pak může stejné léčivo působit silněji nebo slaběji než na toho, jehož gen má původní strukturu. Výskyt genů s jediným změněným kodonem je označován jako **polymorfismus jednotlivých nukleotidů** (Single Nucleotide Polymorphism, zkratka SNP) a je mu věnována značná pozornost v souvislosti s individualizovanou terapií.

Pro účinek jsou důležité nejen rozdíly v interakcích léčiva s cílovou strukturou (farmakodynamických vlastnostech), ale i **individuální odchylky v metabolismu léčiva** způsobené odchylkami ve struktuře enzymů podílejících se na přeměnách, odbourání a eliminaci léčiva (farmakokinetické vlastnosti).

Častou příčinou těchto odchylek je polymorfismus genů. Rozdíly ve struktuře kódujících genů mohou způsobit zvýšení nebo naopak snížení aktivity, popř. i inaktivaci enzymu. Jeden pacient pak metabolizuje léčivo rychleji, jiný pomaleji. U prvního je pak třeba zvýšit dávku léčiva, zatímco u druhého se může zvýšit koncentrace léčiva v organismu léčivo natolik, že se prohloubí vedlejší účinky. Metabolismus léčiva mohou ovlivnit nejen malé změny ve struktuře degradujících nebo transformujících enzymů, ale i jiná léčiva nebo složky potravy, nikotin z tabákového kouře apod., které mohou soutěžit o stejnou cílovou strukturu, popř. mohou stimulovat nebo naopak inhibovat aktivující nebo odbourávající enzymy.

## 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 mohou mít určité části rostlin, že se účinné látky většinou neztrácejí při sušení, takže rostliny nemusí být čerstvé, že lze účinné látky vyextrahovat a získat tak léčivé odvary a lektvary. Jejich příprava nebo podávání byly spojovány s magickými obřady, které zvyšovaly víru pacientů v uzdravení a tím vlastně zlepšovaly účinnost lektvarů o placebový efekt. Znalosti o přírodních léčivech byly zprvu pečlivě stráženy tajemstvím kouzelníků a šamanů, později se staly předmětem různých lékařských spisů a herbářů. K léčbě nemocí se začaly používat rostliny, jejich složky se používají dodnes jako léčiva. Prvním známým lékařským spisem je 5100 let staré dílo Pen Ts'ou čínského císaře Šen Nanga popisující rostlinné přípravky, jejichž složky (např. efedrin) se používají dodnes. Ebersův papyrus (kolem 1550 př. n.l., někdy považován i za starší) popisoval použití rostlinných léčiv (např. sušené listy myrty, extrakty z kůry topolů apod.) k potlačení bolesti a zánětů. Asyřané zapisovali své znalosti o léčivých bylinách na hlíněné tabulky, jichž se asi 600 dochovalo. Řekové a Peršané začali používat výtažky z máku jako analgetikum a z blínu (obsahuje skopolamin) jako uspávací. Indové začali k léčbě používat mj. kořeny *Rauwolfia* obsahující reserpin, na druhé straně světa Mayové a Inkové objevili první doping, když používali listy koky ke zvyšování vytrvalosti běžců.

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).

Avicenna ve svém Kánonu medicíny popsal použití asi 760 léčivých rostlin. Pro své špitály pěstovali mniši léčivé rostliny v klášterních zahradách, kořenáři je sbírali v lesích a na loukách. U nás rostoucí rostliny měly však až na výjimky (náprstník obsahující digoxin dodnes používané k léčbě onemocnění srdce nebo ocún s kolchicinem určený k léčbě dny) jen nízký obsah účinných látek nebo obsahovaly látky málo účinné. Některé účinnější přípravky z léčivých rostlin (opium k tlášení bolesti nebo později kúra chinovníku pro léčbu horečnatých stavů), pocházely z teplejších krajů. Do Evropy byly sice dováženy, byly však drahé a mohli se jimi léčit jen ti nejbohatší.

Ve středověku obohatila paletu léčiv **éra alchymie**. Alchymisté se nezabývali jen transmutacemi kovů, ale i zkoumáním biologických účinků látek v souvislosti s hledáním „elixíru života“.

Význačnou postavou této éry 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. Paracelsus poznal, že klasické rostlinné léky mívají jen malou účinnost. Zavedl proto do terapie sloučeniny rtuti, olova, arsenu a antimonu, většinou drastická projímadla a dávidla. Ta byla účinná tak, že z dnešního pohledu více škodila než pomáhala. Někdy sice mohla nemoc vyléčit (např. sloučeniny rtuti pomáhaly při tehdy nové nemoci – syfilidě), ale vzhledem k vysoké toxicitě vždy pacienta poškozovaly.

Skutečně účinných a přitom málo 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, šířily se infekce, které měly více obětí než války. Obrovská byla kojenecká a dětská úmrtnost. Podle podrobných zápisů vedených na londýnské fáře u kostela svatého Botolpha přeživalo v letech 1558 - 1626 ze 100 novorozenců jeden den 93, jeden měsíc 84, jeden rok 70, pět let 48 a 15 let pouze 27.

Rozvoj mořeplavby a obchodu zvyšoval dostupnost účinných léčivých přípravků, ale současně přispíval k šíření nemocí.

V r. 1330 vypukla v Číně epidemie moru, který pak byl v r. 1347 zavlečen do Evropy. Během 5 let zde zemřelo na 25 mil. lidí, což tehdy byla asi třetina všech obyvatel našeho kontinentu. Vedlejším důsledkem objevení Ameriky byla syfilida, kterou do Evropy přivezli Španělé. Ti opačným směrem zavlekli do Ameriky jiné nemoci, zejména neštovice a chřipku, které pak během prvního století španělské nadvlády v Mexiku zahubily 85% obyvatel původně velké Aztécké říše.

Situace se začala zlepšovat až v **19. století**. V tomto období se konstitovala 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), kúry chinovníku (chinin), tabáku (nikotin), kávy (kofein) apod., které byly mnohem účinnější než původní extrakty nebo odvary. Léčiva přírodního původu mají dodnes mezi léčivy významné postavení: Na přelomu 20. a 21. století bylo z 20 nejvýznamnějších léčiv 9 přírodního původu.

Objevy, které chemie přinesla, přispěly k rozvoji medicíny i jinak než léčivy. V r. 1842 provedl americký lékař Crawford Long (1815-1878) první operaci v narkóze pacienta. Použití etheru, chloroformu nebo oxidu dusného k anestezii přineslo průlom do chirurgie. Významným mezníkem medicíny se stala 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 rodících žen na „horečku omladnic“ z 18% na 1,2-1,3%. Joseph Lister (1827-1912) začal roku 1865 ošetřovat rány „karbolem“ (nečistý fenol). Do té doby umíraly více než tři čtvrtiny vojáků zraněných v bitvách na sepsi ran, i malá zranění byla často smrtelná 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 stal průkopníkem preventivní medicíny, když zavedl vakcinaci pacientů oslabenými bakteriemi a viry. Objev vakcinace však náleží Edwardu Jennerovi (1749-1823), který již před Pasteurem objevil, že naočkování planými neštovicemi chrání před onemocněním pravými neštovicemi, obávaným epidemickým onemocněním, které usmrcovalo 25-30% nemocných a přežívající znetvořovalo.

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 bolesti 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 a kyselina salicylová mohou pomáhat nemocným trpícím revmatismem. Kyselinu salicylovou však mnozí pacienti nesnášeli. Chemik firmy Bayer Felix Hoffmann byl proto pověřen hledáním vhodnějšího derivátu. Hoffmann přitom vlastně znovu objevil kyselinu acetylsalicylovou. V r. 1897 pak vypracoval zjednodušený postup syntézy kyseliny acetylsalicylové a spolu se svým kolegou Dresserem zahájil její preklinické zkoušení – na zlatých rybkách. Na rozdíl od kyseliny salicylové nemělo nové léčivo dráždivé účinky. Hoffmann pak látku s úspěchem vyzkoušel na svém otci, který trpěl revmatismem a kyselinu salicylovou nesnášel. V r. 1898 byla látka úspěšně vyzkoušena na 50 pacientech a o rok později byla zahájena výroba. Kyselina acetylsalicylová pak dostala název aspirin, údajně po svatém Aspirinovi, neapolském biskupovi, patronovi těch, kteří trpí bolestmi hlavy. Firma Bayer si aspirin zapatentovala 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, a to jako první hromadně vyráběné léčivo v této lékové formě. Jako zajímavost lze uvést, že v r. 1977 byly nalezeny tři původní balení tablet aspirinu z r. 1919 a jejich analýza prokázala, že přes své stáří by stále ještě vyhovovaly moderním lékopisným požadavkům. Historie aspirinu měla zajímavé dozvuky. V 50. a 60. letech byla připravena nová nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) působících podobně jako aspirin. V r. 1971 John Vane ukázal, že tato léčiva ovlivňují syntézu prostaglandinů tím, že inhibují aktivitu enzymů, které při zánětech převádějí polynenasycené mastné kyseliny na 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 inducibilní enzym (i když v některých tkáních jako je mozek nebo ledviny je exprimován také konstitutivně). Jeho tvorba je indukována cytokiny, mitogeny, endotoxiny a některými kancerogenními 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 buněčná proliferace a že pokud budou nalezeny selektivní inhibitory COX-2 nepůsobící na COX-1, půjde o léčiva s významným protizánětlivým účinkem, která nebudou gastrotoxická jako je aspirin a další NSAID. Vyvinuty a do terapeutické praxe zavedeny byly selektivní inhibitory COX-2, celecoxib, rofecoxib a valdecoxib a reklama o nich začala prohlašovat, že se po 100 letech konečně objevil „superaspirin“. Při klinických zkouškách se ukázalo, že tyto látky skutečně nejsou gastrotoxické a že dokonce mohou působit preventivně proti vzniku nádorů vyvolaných růstem prekancerózních polypů ve střevech. Přesný mechanismus preventivního protinádorového účinku není zatím znám, ale počítá se s tím, že jde o potlačení angiogeneze, zvýšení invazivnosti a potlačení mechanismů buněčné smrti podporované aktivitou COX-2. Zkoušky preventivního protinádorového působení inhibitorů COX-2 ale přinesly 2-3 x zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt, mozková mrtvice) proti placebo. Ukázalo se, že COX-2 nehraje roli jen v patologických procesech, ale že také má významnou fyziologickou úlohu i 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 do mněle poškozených pacientů a jejich rodin. V 11 případech vyhrála, v 5 prohrála. Nakonec souhlasila s vyplacením odškodného 4,85 mld USD. Valdecoxib (Bextra) stáhla firma Pfizer o rok později. Její celecoxib (Celebrex) sice na trhu zůstal, jeho použití však bylo významně omezeno. COX-2 nadále zůstává důležitou cílovou strukturou pro léčbu takových onemocnění jako je reumatoidní artritida, osteoartritida nebo i rakovina střev. Podávání dosavadních a zkoušky nových coxibů však musí 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.

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

O toto prvenství jej připravil antipyrin (fenazon) s podobným účinkem proti horečnatým onemocněním. Antipyrin 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.

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

Předtím bylo možné v terapii používat jen léčiva podávaná ústy nebo aplikovaná na postižená místa ve formě mastí a podobných přípravků. Možnost injekčního podání paletu použitelných léčiv rozšířilo i o látky, které se v zaživacím traktu rozkládaly nebo nebyly absorbovány.

**Ve 20. století se rozvoj chemie léčiv nesmírně zrychlil.** Do lékařské praxe byla postupně zaváděna řada nových účinných léčiv. Ta byla velmi 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 hromaděním 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 se však stal také jednou z klíčových 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, LD<sub>50</sub>, 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 testoval účinnost stovek chemických sloučenin nejprve vůči spavé nemoci a později syfilidě. Spolu se svým japonským žákem Hatou se zaměřil na látky obsahující v molekule arsen. Většina z nich byla však nedostatečně účinná nebo naopak příliš toxická. Až 606. zkoušená látka, „Ehrlich-Hata 606“, později nazvaná „Salvarsan“, se stala široce použitelným prvním vysoce účinným léčivem proti syfilidě

V první polovině 20. století se zdálo, že se podaří naplnit Ehrlichovu ideu magické střely proti celé řadě dalších onemocnění. Farmakochemie zaznamenávala velké úspěchy, zejména v boji proti závažným onemocněním způsobeným bakteriální infekcí.

Ve 30. letech testoval Gerhard Domagk v laboratořích německého chemického koncernu na infikovaných myších řadu různých látek na jejich antimikrobiální účinnost. Účinný byl především prontosil, azobarvivo používané k barvení vlny. V r. 1933 prontosil zcela vyléčil desítiměsíční holčičku umírající na „otravu krve“ způsobenou streptokoky, v r. 1935 pak 26 podobně postižených žen. Prontosil začal být oslavován jako zázračný lék. V r. 1936 však D. Bovet z Pasteurova ústavu zjistil, že prontosil je jen „profarmakem“, tj. látkou, která je na skutečnou účinnou látku enzymaticky přeměněna až v organismu. Účinný byl amid kyseliny sulfanilové. Následovala příprava a testování řady dalších antibakteriálně účinných **sulfonamidů**, z více než 5000 připravených látek se 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 plísními. 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 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 R. Dubos z půdních bakterií. Používán však mohl být pouze lokálně, pro jinou aplikaci byl tyrothricin příliš toxický.

Deset let po zveřejnění Flemingova objevu se k penicilinu našťastí vrátili fyziolog H. Florey a chemik E. B. Chain z Oxfordu. Jejich práci uspišila 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 se znovu zhoršil a po měsíci pacient zemřel. Přesto byl výsledek důležitý. Účinnost penicilinu pak byla prokázána úplným vyléčením dalších 5 pacientů. Florey odjel do USA, kde se dalšího vývoje chopily 4 velké farmaceutické firmy. Technologicky obtížná průmyslová výroba penicilinu byla zvládnuta relativně brzy. V r. 1945 obdrželi Fleming, Florey a Chain za objev a vývoj penicilinu Nobelovu cenu.

Za zmínku stojí, že na základě informací o penicilinu se izolací antibiotik z plísní začali koncem války zabývat mikrobiologové české firmy B. Fagner. 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 rámci pomoci USA poválečné Evropě bylo v akci UNRRA dovezeno vybavení pro továrnu na penicilin v Roztokách.

Další Nobelovu cenu přinesla antibiotika v r. 1952 Waksmanovi. Waksman studoval půdní bakterie, aktinomycety. Vycházel přitom z poznatku, že půda, která je plná bakterií, neobsahuje ani po hnojení fekáliemi lidské patogenní mikroorganismy a že tam tedy musí být něco, co je hubí. V r. 1940 se podílel na izolaci aktinomycinu a v r. 1944 připravil streptomycin, který byl účinný proti původci tuberkulózy.

Objevy dalších antibiotik pak přestaly být něčím nečekaným. V r. 1948 byl např. připraven 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 oběma skupinami 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.

Rezistence na peniciliny a cefalosporiny může být způsobena expresí enzymu  $\beta$ -laktamasy, který inaktivuje antibiotika rozštěpením  $\beta$ -laktamového kruhu. Inhibicí enzymu různými látkami, např. kyselinou klavulanovou, která má také  $\beta$ -laktamový kruh, je pak možné rezistenci potlačit.

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 snížila řádově (v r. 1990 to bylo pouhých 410 pacientů z milionu, z toho 313 zemřelo na zápal plic).

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

Průlomovým činem byla izolace peptidického hormonu insulinu z pankreatu, která se podařila v r. 1921 Kanadánovi Fredericku Bantingovi a jeho studentovi Charlesi Bestovi. Insulin pak zachránil životy mnoha diabetiků po celém světě. Ve 20. a 30. letech byly rovněž izolovány nízkomolekulární látky s hormonálním účinkem, ženské a mužské pohlavní hormony a kortikoidy, objasněna jejich struktura a navrženo terapeutické využití.

I v případě steroidních hormonů hrála významnou roli šťastná náhoda – a také 2. světová válka. Kortikoidy se dnes vyrábí synteticky, ze začátku však byly získávány jen izolací z nadledvinek. Jejich zkoumání ukázalo, že zvyšují 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. Pak se sice ukázalo, že kortikoidy letcům nepomáhají, ale to už byly k dispozici pro rozsáhlé léčebné využití v jiných oblastech

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

Při prvních doložených kontrolovaných klinických zkouškách zjistil již roku 1747 skotský lékař James Lind, že ovoce obsahuje látku schopnou léčit kurděje. Lind vybral 12 námořníků, kteří trpěli kurdějemi a rozdělil je do dvojic. Každá dvojice dostávala každý měsíc k základní stejné stravě některé doplňky – jablečné víno, ocet, vitriolový olej (zředěnou kyselinu sírovou, mořskou vodu a také různé ovoce). Dvojice námořníků, kteří dostávali denně dva pomeranče a citron, se během 6 dnů uzdravila, stav zbývajících námořníků se nelepšil. Po dalším ověření Lind své výsledky v r. 1753 publikoval. Britská admirálie ale zavedla do stravy námořníků během dlouhých námořních výprav příděl citrusových plodů a jejich šťávy teprve v r. 1795. Známé byly i jiné nemoci, u nichž se postupně zjistilo, že jsou způsobené nedostatkem vitaminů a že je lze léčit specifickými složkami stravy, např. r. 1910 prokázal Umetero Suzuki, že rýžové otruby obsahující látku léčící nemoc beri-beri. Přesto ještě na počátku 20. století považovali někteří lékaři vitaminy jen za hypotetické substance. Pak se však v poměrně krátkém období podařilo izolovat řadu vitaminů v čistém stavu, ztotožnit je s látkami léčícími různé nemoci, zjistit jejich chemickou strukturu a nakonec synteticky připravit.

Výsledky výzkumu vitaminů i hormonů byly oceněny řadou Nobelových cen za chemii nebo medicínu.

Účinek vitaminů spočívá v jejich participaci při enzymatických procesech probíhajících v buňce. Na výzkum vitaminů navázal od konce 40. let výzkum **antimetabolitů**, strukturních analogů přirozených metabolitů, které se účastní důležitých biosyntetických reakcí 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 zpochybňovaného), že kyselina listová urychluje průběh rakoviny, byla připravena její analoga, která nemoc skutečně brzdila. Kyselina listová má v organismu důležitou roli při biosyntéze stavebních kamenů DNA. Při jejich nedostatku se zastavuje růst a dělení buněk. Kyselina listová působí až po redukcii na tetrahydrolistovou kyselinou katalyzovanou enzymem dihydrofolátreduktasou. Analoga kyseliny listové tento enzym inhibují. Jako první antimetabolit z řady analogů kyseliny listové byl připraven aminopterin. Ten sice byl účinný, ale pro svoji vysokou toxicitu byl již v r. 1948 nahrazen methotrexátem, který se jako protinádorové léčivo (a také jako antirevmatikum) používá dodnes. Další účinné antimetabolity 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. Jiné antimetabolity se osvědčily při léčbě malárie, dny nebo oparů. Derivát 6-merkaptopurinu azathioprin se stal prvním imunosupresivem potlačujícím odmítání cizorodé tkáně organismem. Umožnil tak první transplantace ledvin od nepříbuzných dárců.

Na rozdíl od vitaminů působí hormony prostřednictvím vazby na buněčné receptory. Současně s antimetabolity byly jako léčiva připraveny první **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 dokonce může 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  $\beta$  adrenergních receptorů („ $\beta$ -blokátor“), 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 oceněni Nobelovou cenou.

Antimetabolity a antagonisté buněčných receptorů byly objeveny na základě předpokladů o mechanismu účinku. Jejich objevy znamenaly změnu zaměření výzkumu a vývoje nových léčiv. **Empirie a náhoda byla nahrazována racionálním přístupem založeným na studiu vztahů mezi strukturou látek a jejich účinkem. Farmakochemie se tím stala specifickým vědním oborem.** Výsledkem farmaceutického výzkumu a vývoje byla řada nových léčiv úspěšně léčících různé nemoci. Farmaceutický průmysl stal jedním z nejdynamičtěji rostoucích průmyslových odvětví.

Velké úspěchy byly dosaženy při léčbě onemocnění srdce a cév. Byly připraveny další  $\beta$ -blokátory, dále blokátory vápníkových kanálů z řady dihydropyridinů a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a nakonec statiny snižující hladinu cholesterolu. Léčiva proti schizofrenii, úzkosti a depresi přinesla revoluci do psychiatrie. Na Blackův objev cimetidinu navázal ranitidin, který svého času přinášel výrobci největší tržby ze všech léčiv. Vyvinuta byla celá řada nových protinádorových léčiv, na trh přišla účinná léčiva proti astmatu. Zavedením inhibitorů enzymu  $\beta$ -laktamasy, kterým rezistentní bakterie štěpí antibiotika s  $\beta$ -laktamovým kruhem, se podařilo překonat bakteriální rezistenci. Objevila se „léčiva životního stylu“ (lifestyle drugs), která se používají k léčení poruch nebo stavů neohrožujících, ale pouze znepríjemňujících život (přípravky proti plešatění, impotenci, inkontinenci, antikoncepční přípravky, léky regulující chuť k jídlu apod.)

Na počátku 20. století byla většina léčivých látek prodávána lékárnám, kde z nich byly podle předpisu lékaře připravovány léčivé přípravky pro pacienty. Hotové přípravky byly spíše výjimkou (aspirin). Po nástupu sulfonamidů se však stále více firem začalo zabývat hromadnou výrobou finálních forem léčivých přípravků určených přímo pro pacienta. Požadavky této výroby přinesly zrod **farmaceutické technologie** jako specifické disciplíny farmakochemie.

S rozvojem farmaceutické technologie se do popředí dostaly otázky kvality a bezpečnosti léčiv, které vyústily ve „správnou výrobní praxi“ (viz oddíl o lékové legislativě).

Na konci 20. století došlo k prohloubení racionálního charakteru výzkumu a vývoje léčiv.

Příčinou byly 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 strukturní analýzy (NMR, MS, rtg. krystalografie), vysokokapacitní screening a v neposlední řadě i vývoj nových postupů organické syntézy (asymetrické syntézy, nové postupy spojování molekul C-C vazbami, kombinatoriální syntéza umožňující vytvářet naráz celé „knihovny“ sloučenin, syntetické metody umožňující přípravu tak složitých léčivých látek, jako jsou protisměrné „antisensní“ oligonukleotidy nebo syntetické vakcíny. Vzrostly se investice do výzkumu, vývoje a výroby léčiv, neustále přibývá publikací a patentů popisujících nová syntetická, izolovaná nebo biotechnologicky připravovaná léčiva



Racionální přístup k chemii léčiv výrazně změnil medikamentózní léčbu. Vedle farmakoterapie však velkými změnami prošly i další způsoby léčby. Z ranhojičství se vyvinula moderní chirurgie, která dnes dokáže transplantovat i velmi složité orgány. Šamanské praktiky, vymítání ďábla a zpověď nahradila psychoterapie, jako léčebná i preventivní metoda se rozvinula imunoterapie, velký pokrok zaznamenala fyzikální terapie, která zahrnuje i léčbu ozařováním. V blízké budoucnosti možnosti léčby některých onemocnění zřejmě rozšíří i genová a buněčná terapie.

Účinná terapie je podmíněna včasným zjištěním příznaků a odhalením příčin onemocnění. Tím se zabývá klinická diagnostika, která má rovněž za sebou vývoj od pouhého pozorování až po exaktní metody využívající automatické klinické analyzátoři, interakce antigenů a protilátek, sofistikované biočipy a další moderní pomůcky bioanalýzy.

Různé léčebné metody si nekonkurují, ale se vzájemně kombinují a ovlivňují. Pokrok v jedné oblasti tak přispívá i k dalšímu rozvoji farmakoterapie.

Moderní chirurgie potřebuje nová anestetika a léky proti bolesti. Transplantace byly umožněny objevem imunosupresiv. 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 apod. Výhodná může být i kombinace léků určených pro různé indikace – např. některé protinádorové léky mohou být podávány ve vyšších dávkách díky tomu, že se po jejich aplikaci nasadí léky podporující krevtvorbu.

Obecným trendem ve farmakoterapii se stalo nahrazování léků s výraznými nežádoucími vedlejšími účinky za léky selektivnější s lepším terapeutickým indexem. Rozvoj klinické diagnostiky už nyní umožňuje, aby se předem zjistilo, jak určitý lék bude působit na organismus pacienta, v budoucnosti by pak farmakoterapie měla být individualizovaná, kdy by jak výběr léků, tak i jejich dávkování byly přizpůsobeny genetickému a proteomickému profilu pacienta. Očekávat lze také posun od chemoterapie k chemoprevenci, podávání přípravků, které místo léčení nemoci brání jejímu vzniku.

## Léková legislativa, léková a zdravotní politika.

V 19. století zkoušeli lékaři a chemici léčiva sami na sobě nebo na několika málo pacientech. Přitom byly opomíjeny vedlejší účinky, ačkoliv mohly být příčinou poškození zdraví nebo v krajním případě i smrti pacienta.

Na konci 19. století byl do lékařské praxe zaveden heroin jako lék účinně potlačující bolest. Měl to být „lék pro hrdiny“ podávaný vojákům, aby lépe bojovali. Místo toho však musel být o pár let později zakázán jako silně návyková látka.

Je smutné, že muselo dojít k tragickým událostem, než byly zavedeny a pak zpřísněny zákony regulující vývoj, výrobu a prodej léčiv.

V r. 1937 jedna americká firma zahájila výrobu „sulfanilamidového elixíru“, sirupu s protiinfekčním účinkem, Během pouhých dvou měsíců od uvedení na trh zemřelo po požití sirupu více než sto pacientů, mezi nimi řada dětí. Ukázalo se, že příčinou byl diethylenglykol použitý v sirupu jako rozpouštědlo. Tato tragédie vedla k tomu, že již v následujícím roce byl v USA přijat zákon o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích, který se stal předlohou podobných zákonů v jiných zemích. Zákon požadoval, aby u nových léčiv byla testována jejich bezpečnost, aby na štítcích bylo vhodné varování a zavedl kategorii léčiv na předpis. Do té doby si každý pacient mohl zakoupit v lékárně jakýkoliv lék, s výjimkou narkotik. V r. 1940 byl pak zákon doplněn tak, že se u nových léčiv musela prokazovat nejen jejich bezpečnost, ale i účinnost. Požadavky na bezpečnost léčiv dále vzrostly v druhé polovině 20. století. Zasloužila se o to další tragédie, kterou tentokrát způsobilo používání nedostatečně vyzkoušeného léku, thalidomidu. Koncem 50. let se v řadě zemí narodilo mnoho dětí s nevyvinutými končetinami. V r. 1962 bylo zřejmé, že to bylo v souvislosti s používáním thalidomidu (Contergan), který byl často předepisován jako „bezpečné“ sedativum těhotným ženám pro potlačení ranní nevolnosti. Thalidomid je sice výtečným sedativem a hypnotikem, je však současně teratogenem, látkou negativně ovlivňující růst embrya v děloze. To se však zjistilo až po narození „conterganových dětí“. Předtím nikoho nenapadlo, že by léky mohl škodit i dosud nenarozeným dětem, takže teratogenní účinky nebyly zjišťovány. Aféra s thalidomidem si vynutila zpřísnění legislativních opatření týkající se zkoušek bezpečnosti léčiv a zjišťování nežádoucích vedlejších účinků. Nová opatření se dotkla prakticky všech fází „života“ léčiva – od výzkumu a vývoje přes zkoušení a schvalování léčiv, výrobu léčiv a její kontrolu až po distribuci. Bylo podstatně rozšířeno preklinické testování, takže nyní se při pokusech na zvířatech musí zkoumat i embryotoxicita a teratogenita léčiva, zpřísnily se požadavky na klinické zkoušení a začaly být sledovány vedlejší účinky léčiv i po jejich povolení a uvedení na trh.

Opatření směřující k tomu, aby se na trh dostala jen ta léčiva, která jsou účinná, bezpečná a kvalitní, vyústila ve formulování zásad tzv. **správné výrobní praxe** (SVP, anglicky Good Manufacturing Practice, GMP), souboru požadavků a opatření, kterými se musí řídit každý výrobce léčiv.

Pokud ve vyspělých zemích výrobce nerespektuje zásady SVP, pak nesmí své výrobky prodávat jako léčiva. Platí to nejen o léčivých přípravcích, ale i o léčivých látkách. U těch musí být zásady SVP respektovány minimálně při výrobě finálního výrobku a posledních meziproductů syntézy, jinak by musely být vyrobené látky nabízeny jen jako chemikálie, zpravidla za podstatně nižší cenu než činí cena léčiva. Podobně přísná ustanovení platí i pro pomocné látky: nejsou-li vyráběny podle zásad SVP, nesmí být použity pro výrobu léčivých přípravků. Zásady SVP zahrnují technická opatření (např. vzduchotechnické ošetření zajišťující aseptickou výrobu), kontrolní postupy i organizační opatření, mezi něž patří mj. požadavky na řádné zdokumentování každého kroku při vývoji, výrobě, kontrole, schvalování a povolování léčiva, způsoby jednání a schvalování změn v technologii výroby nebo jakosti surovin a meziproductů apod.

Na SVP navázaly zásady **správné laboratorní praxe** (SLP; GLP) týkající se práce ve všech laboratorních provádějících zkoušení léčiva (od chemické analýzy po sledování metabolismu a toxikologické zkoušky) a **správné klinické praxe** (SKP, GCP) určující podmínky zkoušení léčiv na pacientech.

Dodržování přísných požadavků správných praxí je nákladné a je jednou z příčin růstu cen léků. Do cen se promítají náklady na výzkum a vývoj, kam patří i klinické zkoušení. Průměrné náklady na vývoj zcela nového léčiva od objevu až po povolení k prodeji se nyní vyšplhaly až na 800 mil.\$ (některé prameny dokonce uvádějí 1.400 mil. \$). Podílejí se na tom především náklady na preklinické a zejména pak klinické zkoušky. Výsledky klinických zkoušek jsou přísně posuzovány nezávislými odborníky autoritativních orgánů. Přitom se může stát, že výsledky nejsou takové, aby léčivo bylo povoleno, takže výrobce může vysoké náklady na výzkum a vývoj odepsat.

Ani zpřísněné požadavky na zkoušení léčiv však nestačí k zaručení jejich bezpečnosti. Léčiva, která se při klinickém zkoušení jevila jako bezpečná, mohou způsobit po uvedení na trh u určitých pacientů závažné zdravotní problémy. Byl proto zvýšen důraz na sledování vedlejších účinků po uvedení léčiva na trh, **farmakovigilanci**.

Jakmile je léčivo povoleno, dostane se k širšímu okruhu pacientů než při klinických zkouškách. U některých skupin pacientů přitom mohou být zjištěny závažné vedlejší účinky, které se při klinických zkouškách neprojeví. Když se ukáže, že jejich příčinou byl nový lék, nařídí autority doplnění údajů o varování, že lék nesmí být v určitých případech předepisován, někdy může být dokonce nařízeno jeho stažení z trhu. To někdy dobrovolně provedou sami výrobci, protože jinak by se vystavovali nebezpečí soudních žalob a placení odškodného poškozeným. Příkladem může být stažení cerivastatinu firmou Bayer nebo již zmíněné stažení rofecoxibu (Vioxx, Merck).

Vysoké náklady na výzkum a vývoj léčiv vedou k tomu, že si výrobci nových léčiv chtějí co nejdéle udržet monopol na jejich výrobu. K tomu využívají patentovou ochranu a tzv. ochranu farmaceutických dat, tj. výsledků preklinického a klinického zkoušení. Tato ochrana je však časově omezená. Po jejím skončení mohou přijít na trh kopie originálních léčiv, tzv. **generická léčiva**.

Výrobci generik nemusí své výrobky nákladně zkoušet, musí pouze prokázat, že jejich lék je stejně kvalitní a biologicky ekvivalentní jako původní originální léčivo. Vývoj generika je proto méně nákladný, méně nákladný je i marketing, protože lékaři a pacienti mají již určité zkušenosti s původním léčivem. Generika proto mohou být prodávána levněji než originální, patentově chráněná léčiva. První výrobce generik prodává své výrobky většinou za cca 70 % ceny originátora. Se vstupem dalších výrobců na trh se ceny dále snižují, při silné konkurenci někdy až na 30% původní ceny.

Nová léčiva, bývají účinnější než stará, ale současně i mnohem dražší. Náklady na nákup léčiv proto rostou rychleji než spotřeba léčiv vyjádřená počtem doporučených denních dávek. **Rostoucí náklady na léčiva tak přispívají k růstu celkových nákladů na zdravotnictví, nejsou však jedinou příčinou tohoto růstu.** Současně rostou i náklady na nové léčebné postupy a techniky, nové diagnostické postupy, na nové vybavení a v neposlední řadě i na mzdy pracovníků ve zdravotnictví.

Podle údajů z poslední zdravotnické ročenky vydané Ústavem zdravotnických informací a statistik (ÚZIS) činily v r. 2006 v ČR náklady na zdravotnictví celkem 226,88 mld. Kč, z toho veřejné výdaje (výdaje státu a zdravotních pojišťoven) 199,20 mld. Kč. Tyto výdaje rostou (např. celkové výdaje proti roku 2005 o 5,2%, tj. 11,3 mld. Kč), jejich podíl na HDP však od roku 2003 klesá.. Největší podíl na celkových nákladech (51%) měla v r. 2006 léčebná péče, podíl léčiv byl 26,0%, což odpovídá částce 58,97 mld. Kč (údaj podle metodiky SÚKL, kde se počítá s maximálními cenami, skutečné náklady na léky jsou proto poněkud nižší). V této částce jsou započítány i doplatky pacientů a spotřeba volně prodejných léčiv; podíl úhrady pojišťovny činil 38,44 mld.Kč, tedy 16,9% celkových nákladů na zdravotnictví. Proti roku 2005 se v ČR výdaje za léky v r. 2007 snížily o 5,6 mld. Kč, předtím každý rok rostly (v r. 2005 o 7,58 mld. Kč), podle zatím neplných údajů došlo v r. 2007 znovu k nárůstu.

V západních zemích, kde náklady na zdravotnictví ovlivňují vyšší mzdy zdravotnického personálu a vyšší standard vybavení, je i přes vyšší ceny léků jejich podíl na celkových nákladech na zdravotnictví menší než v ČR, např. v r. 2005 to bylo v Rakousku 11,6, v Německu 15,2, v zemích střední a východní Evropy to naopak bylo více: V Polsku 28%, Maďarsku 29,2% a na Slovensku dokonce 31,2%. Průměr EU v r. 2003 byl 15,6%. Vzhledem k vyšším celkovým nákladům na zdravotnictví je i přes nižší podíl nákladů spotřeba léků na obyvatele ve vyspělých zemích vyšší než v ČR. Bereme-li v úvahu paritu kupní síly, pak se v r. 2003 spotřebovalo na jednoho obyvatele ve Švýcarsku 1,4 x více léků, v Německu 1,5x, v Itálii 1,75x a ve Francii dokonce 2,1x více léků než v ČR.

Až na výjimky roste spotřeba léků všude ve světě. Ve vyspělých zemích s celkově vyšší spotřebou léčiv se tempo růstu zpomaluje. Naproti tomu výrazně roste spotřeba léků v ekonomicky úspěšných rozvojových zemích, zatím je však stále ještě podprůměrná.

V r. 2006 se ve světě prodalo léků za 643 mld. \$, o 7% více než v r. 2005, odhad pro rok 2007 činil 665 mld. \$. Přitom se 45% všech léčiv prodalo v USA a celkem asi 80% v 10 nejvyspělejších zemích světa s pouhou šestinou světové populace. Na největším světovém trhu, USA, vzrostla v r. 2006 spotřeba léčiv o 8,3% proti r. 2005, v Evropě o 4,8%, v Japonsku klesla o 0,7%. Rychlý byl růst spotřeby v rozvojových zemích: v Latinské Americe o 12,9%, v jihovýchodní Asii (bez Japonska) a Africe o 10,5%. V r. 2007 mělo dojít ke zpomalení tempa růstu prodeje léčiv na 6-7%, v r. 2008 je očekáváno další snížení na 5-6%. Pokud jde o terapeutické kategorie, v r. 2006 se prodávalo nejvíce léků na regulaci hladiny cholesterolu a tuků (35,2 mld \$, tj. 5,8% z celkových prodeje léčiv, z toho atorvastatin 13,6 mld \$), z pátého místa na druhé postoupila protinádorová léčiva s podílem 5,7% (nárůst 20,5%), následovala léčiva proti respiračním problémům, žaludečním vředům, anti-diabetika, antidepresiva a antipsychotika.

Objem prostředků, které má zdravotnictví k dispozici z pojistného a dalších zdrojů, roste pomaleji než náklady na moderní zdravotní péči. Zdravotnictví většiny zemí světa tak řeší problém, jak zajistit adekvátní a široce dostupnou léčebnou péči bez výrazného nárůstu finančního zatížení občanů.

Nákladnost pokroku ve zdravotnictví lze ilustrovat např. tím, že mezi roky 1950 - 2000 vzrostly náklady na zdravotnictví asi 800 x. Různé země vynakládají v současné době na zdravotní péči 2-15% HDP. Nejvyšší podíl výdajů na zdravotnictví mají vyspělé státy – v r. 2005 to bylo v USA 15,3% HDP, ve Švýcarsku 11,6%, v Německu 10,7%, Francii 11,1%, Kanadě 9,8%, v Spojeném království 8,3% atd. V ČR činil v r. 2003 podíl celkových výdajů na zdravotnictví 7,57% HDP, pak klesal: v r. 2004 na 7,34%, v r. 2005 na 7,20% a v r. 2006 na 7,02% HDP. V této položce jsou zahrnuty jak výdaje státu, tak i spoluúčast pacientů, podíl veřejných výdajů na HDP činil 6,81% v r. 2003, v r. 2006 poklesl až na 6,16%. Menší podíl výdajů na zdravotnictví vykázalo ve srovnání s ČR např. Polsko (6,2% HDP) nebo Rusko (5,6%), před ČR se však dostalo Maďarsko s (8,1% v r. 2004) a vyrovnalo se Slovensko (v r. 2003 jen 5,9% v r. 2003, 7,1% v r. 2005). Srovnáme-li náklady na jednoho obyvatele v paritě kupní síly, pak se na zdravotní péči vydává např. ve Francii 2,3x, ve Švýcarsku 3x a v USA 4,4x více prostředků než v ČR. Vyšší výdajů na zdravotnictví odpovídá do jisté míry stav zdraví pacientů: např. v r. 2005 nedosahovala střední délka života v ČR se 73,0 roky u mužů a 79,3 u žen ani nejnižších hodnot uváděných pro původních 15 zemí EU.

Náklady na spotřebu léčiv přitom rostou rychlejším tempem než celkové výdaje na zdravotnictví a zejména pak rychleji než zdroje, tj. výběr pojistného a státní dotace. To někdy vede k představě, že růst výdajů na zdravotnictví lze zabrzdit hlavně šetřením na lécích.

Není sporu o tom, že v ČR se s léky plýtvá. Mnoho léků se nespotřebuje a je vráceno lékárnám k odborné likvidaci. V r. 2004 to bylo celkem 517 t léků za cca 2 mld. Kč. Skutečné množství nespotřebovaných léků je však mnohem vyšší, protože řada léků je vyhazována do komunálního odpadu. Některé odhady hovoří o tom, že se nespotřebuje až 10% prodaných léků. Je zajímavé, že mezi nimi 75% tvoří léky plně nebo ve značné míře hrazené pojišťovnami a jsou tedy „zadarmo“ nebo „skoro zadarmo“, mezi nimi léky důležité pro zdraví pacienta, jako anti-diabetika, antirevmatika, léky pro snižování hladiny cholesterolu a antibiotika. To svědčí o tom, že pacienti často nedodrží předepsanou léčbu. Volně prodejné léky, které si pacienti kupují ze svých prostředků, se vyhazují méně často. Plýtvání léky na předpis neustalo ani v r. 2006, kdy se po stanovení limitů preskripce snížila spotřeba léků o 8,7% a přitom současně zvýšily doplatky pacientů celkem o 17%. Zavedení regulačních poplatků za položky na lékařském předpisu od r. 2008 má být jedním z opatření, která mají náklady na léky snížit. To je možné, protože pacient si nyní raději koupí acylpyrin za 13 Kč sám, než aby jej měl sice zadarmo, ale platil regulační poplatek 30 Kč. Otázkou však je, zda regulační poplatky zamezí plýtvání a zlepší dodržování léčby.

Plýtvání však není hlavní příčinou růstu nákladů na léky. Do těch se promítá i postupné prodlužování střední doby života a s tím rostoucí počet „nemocí stáří“, ale také lepší možnosti diagnostiky a častější vyšetření pacientů. Proto např. roste počet nově diagnostikovaných onkologických onemocnění v ČR o 7% ročně. Včasně odhalení nemoci dává pacientům lepší šance, více diagnostikovaných onemocnění však také znamená, že roste spotřeba drahých onkologických léků. Dalším faktorem zvyšujícím náklady je preskripce nových moderních léků. Ty jsou sice velkým přínosem pro terapii, ale také jsou mnohem dražší, než starší preparáty, jejichž výroba je méně technologicky náročná nebo u kterých již skončila doba patentové ochrany, takže je začaly vyrábět za nižší ceny generické firmy.

Vzhledem k vyšším cenám nových léků rostou náklady mnohem rychleji než spotřeba léků v počtech balení nebo „ddd“, tj. doporučených denních dávkách. V r. 1990 činila průměrná cena 1 balení léčiva činila 18,20 Kč, o 5 let později 77,20 Kč, v r. 2000 to bylo 115,80 Kč a v r. 2006 se i při snížení marže lékáren průměrná cena vyhoupla až na 184,30 Kč. Průměrná cena léků české provenience (převážně generik) přitom sice také vzrostla, takže činila 95 Kč, ale cena zahraničních léků (bez slovenských, které byly ještě levnější než české) byla 273 Kč za balení. V posledních letech byly zvýšeny doplatky pacientů na některé zahraniční léky nebo byla omezena jejich preskripce. Zahraniční firmy proti tomu protestovaly a hrozily stažením některých léků z českého trhu. Proti některým opatřením protestovaly i některé odborné lékařské společnosti. Jejich členové měli obavy, že nebudou moci správně léčit moderními účinnými léky, protože pacienti nebudou mít peníze na vysoké doplatky nebo nemocnice vyčerpají prostředky přidělené na paušální platby za léčiva.

Ve snaze zbrzdit růst nákladů na zdravotnictví se zvyšuje míra spoluúčasti pacienta na platbách.

Zatím se spoluúčast pacientů na úhradě zdravotní péče zvyšovala sice poměrně výrazně, ale spíše jen skrytě. Otevřené zvyšování přímé spoluúčasti pacientů, např. zavedením paušálních poplatků za recept nebo za návštěvu lékaře, bylo z politických důvodů odmítáno. Zavedeny byly od r. 2008, jsou však nadále předmětem politických sporů a navrhováno je jejich zrušení. Otázkou je, jak se jejich dopady projeví v každodenní praxi a zda skutečně zabrání zneužívání zdravotní péče, aniž by měly negativní dopad na zdraví sociálně slabších občanů. Na značný odpor (zčásti ze strany poskytovatelů péče, zčásti „ochránců osobních údajů“) však zatím naráží i realizace takových opatření, která by mohla i bez regulačních poplatků do jisté míry omezit i zbytečné a duplikované návštěvy u lékaře se současnou zbytečnou preskripcí stejného nebo podobného léku několika lékaři. Jde o shromažďování a sdílení informací o tom, kolik zdravotní péče každý pacient čerpá a kolik to stojí (zdravotní účty, zdravotní knížky nebo elektronické zdravotní karty). Taková opatření by mohla i ochránit zdraví pacienta tím, že by byly vyloučeny případy, kdy dva lékaři předepíší pacientům trpícím různými nemocemi léky, jejichž kombinace může být škodlivá. Pacienta by sice přímo finančně nezatížila, není však pochyb o tom, že jejich zavedení by bylo pro celkový systém zdravotnictví spojeno s poměrně vysokými počátečními náklady.

Účelnou lékovou politikou lze část nákladů na zdravotnictví nepochybně ušetřit. **Šetření na lécích je správné, nemělo by se však šetřit za každou cenu.** Podle odborných odhadů, lze v ČR racionálnější předepisováním léků ušetřit bez významnějších dopadů na zdraví pacientů asi 10-15% jejich celkové spotřeby. Vzhledem k podílu úhrady léků na celkových nákladech zdravotnictví však taková úspora ušetří jen cca 2-3% celkových nákladů na zdravotnictví. Přesto je šetření na lécích někdy medializováno jako nejdůležitější brzda zvyšování nákladů na zdravotnictví.

Podstatně větší úspory nákladů než šetřením na lécích lze dosáhnout racionalizací zdravotní péče, omezováním zbytečných výkonů a snižováním doby hospitalizace pacientů. V ČR připadalo v r. 2001 na 100 tisíc obyvatel 1300 nemocničních lůžek. V r. 2006 se počet lůžek snížil na 1095, stále však byl mnohem vyšší než průměr bývalé patnáctky EU (660 lůžek na 100 tis. obyvatel). ČR spolu s Belgií, Itálií, Litvou a Řeckem patří k pěti zemí EU, kde je relativně nejvíce lékařů: 396 na 100 tisíc obyvatel. Počet návštěv pacientů u lékaře je v ČR téměř dvojnásobný než je průměr EU.

I když je vybavení některých našich nemocnic zastaralé, daří se v některých případech prosadit chaotické nákupy drahých přístrojů, které pak nejsou řádně využívány.

Tak např. některé nemocnice si prosadily nákup počítačových tomografů, protože jde o vybavení, které zvyšuje prestiž zdravotnického zařízení. Odborníci na vyhodnocení výsledků jim však chybí. Pacient s podezřelým nálezem je proto odeslán na specializované pracoviště, kde se vyšetření musí opakovat. Přitom je při vyšetření počítačovou tomografií pacient ozářen značně vysokou dávkou rentgenových paprsků, mnohonásobně vyšší než při běžném rentgenovém snímkování – dávka záření může být stejná jako ve vzdálenosti 2,4 km od epicentra výbuchu atomové bomby v Hirošimě nebo Nagasaki. Zbytečně opakované vyšetření CT proto rozhodně není pacientům prospěšné. Pomocí CT se zjistí, že pacient má na nějakém orgánu určitou strukturu, která tam nemá být. Ale CT nezjistí, zda je to nádor, jizva apod. Často se proto volí operace. Použití pozitronové emisní tomografie (PET) by mohlo počet operací omezit. Pořízení PET stojí kolem 100 mil. Kč. Podle VZP by pro ČR mělo stačit 5 kvalitních přístrojů pro PET, tolik jich však je již nyní (Nemocnice Na Homolce 2 – jeden starší přístroj z r. 1999, jeden novější hybridní PET/CT; po jednom přístroji mají nemocnice v Hradci Králové, Plzni a Olomouci) a další 3 jsou plánovány. Podobných příkladů neúspěšných nákupů zařízení je celá řada. Operační robot stojí 45-50 mil. Kč. Vyplatí se, když provede alespoň 600 operací za rok. V ČR jich je již 5, z toho dva má Nemocnice Na Homolce. Ta má na jejich využití jako jediná smlouvu s VZP, využití však vázne. Ve středoševické nemocnici je jeden robot už dva roky, za tu dobu provedl 260 operací. K neoperativní likvidaci žlučových kamenů laserem se v některých případech mohou používat lithotryptory. Jeden stojí asi 17 mil. Kč. Vzhledem k omezenému použití by měl stačit jeden asi na 1 mil. obyvatel – v ČR jich je 24, využití je asi 50%. Rozhodnutí o nákupu drahé techniky je spíše dáno snahou o prestiž než o zkvalitnění léčby, někdy jde o pokus o sebezáchovu – nemocnici s velmi drahým zařízením se nikdo neodvážá zavřít. Vysoká cena přístrojů se nutně promítá do ceny lékařských výkonů. Pojišťovny přístrojové vybavení zohledňují při stanovení vyšších paušálů pro zdravotnické zařízení, ale ani vyšší paušály většinou nestačí pokrýt racionální využití drahé techniky. A tak místo, aby drahý přístroj byl co nejvíce využíván, počet jeho využití je omežován. Pojišťovny se nyní snaží situaci zlepšit. Např. u PET byla úhrada významně zvýšena, ale s tím, že přístroj musí být využíván v průměru 12 hodin denně.

Počtům lékařů, návštěv u lékaře, prováděným vyšetřeními, hospitalizacím ani nemocničnímu vybavení neodpovídají výsledky zdravotní péče v České republice.

Podle údajů Eurostatu umíralo v ČR v r. 2005 na rakovinu 295 mužů a 165 žen na 100 tisíc obyvatel za rok. Průměr v EU byl u mužů asi 220 případů, u žen 120 případů na 100 tisíc obyvatel. Srdečních příhod u mužů a u žen bylo u nás dvakrát více než je průměr v EU, který činil u mužů asi 130, u žen 60 na 100 tis. obyvatel. **Tato čísla spíše nasvědčují tomu, že čeští pacienti nejsou adekvátně léčeni, než že jsou jim zbytečně předepisovány léky.**

Náklady na léky nelze výrazně snižovat bez dopadů na zdraví pacientů, většina států se však snaží alespoň růst nákladů zpomalit účelnou **lékovou politikou**. Mezi hlavní nástroje, které státu umožňují omezit výdaje na léčiva patří **regulace cen léčiv**. Ta může být přímá nebo nepřímá. Systém regulace cen léčiv v ČR zahrnuje nástroje jak přímého, tak i nepřímého ovlivnění ceny.

Zatímco zásady schvalování a registrace léčiv se řídí komunitárním právem EU, ceny léčiv a jejich úhrady pojišťovny si určuje každý stát sám. V ČR jsou u léčiv stanoveny tzv. maximální ceny výrobce resp. dovozce. Určovalo je Ministerstvo financí. To často přihlíželo jen k ceně přípravku, ne však k celkovým přínosům léčby. Bylo proto kritizováno za znevýhodňování moderních léčiv. Od r. 2008 bude vyhlášovat maximální ceny Státní ústav kontroly léčiv (SÚKL). Má přitom vycházet nejen z kalkulace výrobce (u tuzemských výrobců) nebo ze srovnání s cenami přípravků se stejnou nebo podobnou účinnou látkou ve státech s podobnou ekonomikou (u dovážených léků), ale má přihlížet i k celkovým nákladům a přínosům terapie léčivem, délce léčby, možnostem náhrady, vhodnosti cesty podání léku, ale i k veřejnému zájmu.

Určená cena je vždy určitým kompromisem mezi zájmy státu a výrobců. Stanovení přiměřené ceny léků je obtížné, negativní dopady může mít jak nastavení příliš nízké, tak i příliš vysoké ceny.

Výrobci tvrdí, že léčiva nemohou prodávat levněji, jinak by se jim nevrátily náklady na vývoj léčiva. To je však pravda jen do jisté míry. Tam, kde nehrozí konkurence (např. v důsledku patentové ochrany), se výrobci snaží jít nad rámec dostatečné kompenzace nákladů a co nejvýše vyšroubovat své zisky. Cenová regulace je v takových případech nutná. Na druhé straně nelze výrobcům stanovit příliš nízké ceny, aniž by se přihlíželo k cenám v okolních státech, protože výsledkem by mohlo být snížení dostupnosti léku. Při příliš nízkých cenách tom se může stát, že se výrobci nevyplatí lék do ČR dovážet nebo, že dovoz zastaví kvůli tzv. paralelnímu obchodu. Jde jednak o „lékovou turistiku“, kdy si zahraniční pacienti kupují levnější léky v příhraničních oblastech (to se netýká jen ČR, ale např. Němci si jezdí kupovat některé léky také do Nizozemí), skutečnou hrozbou však je skupování léků distributory ze států, kde je cena léků vyšší. Paralelní obchod odstraní až sjednocení cen léčiv v rámci EU. To by pro ČR a další „nové země“ EU nepochybně přineslo zvýšení cen většiny léčiv.

Sjednocení cen léčiv v rámci EU je sice našťastí stále značně vzdálenou perspektivou, tlak na ně se však zvyšuje. Problémem sjednocování cen léků v EU je i to, že nejprve bude nutné sjednocovat systémy regulace cen léčiv, které se v jednotlivých zemích mohou i dosti výrazně lišit.

Např. ve Spojeném království není používán systém regulace založený na vyhlásování maximálních cen léčiv, ale systém PPRS (Pharmaceutical Price Regulation System). Tím je každému výrobcu určen limit zisku, který může při prodeji svých léčiv dosáhnout. Ceny jednotlivých léčiv si pak může výrobce stanovit sám, nesmí však překročit dohodnutý celkový limit zisku. Vyšší cenu jednoho léčiva tedy musí kompenzovat snížením ceny jiného.

Pokud je cena některých léčiv nastavena příliš vysoko, zvyšuje se riziko jejich falšování. Falšované léky jsou levnější než originály, často však mohou ohrozit zdraví pacientů.

Falšované léky mohou být levnější, protože falšovatelé se neohlížejí na patentovou ochranu. Falšovaná léčiva nelze registrovat, takže jejich výroba není kontrolována nezávislými institucemi. Falšovatelé proto často nevyrábějí své přípravky za adekvátních hygienických podmínek a nedodržují kvalitu předepsanou lékopisy. V několika odhalených případech byly dokonce prodávány i zcela neúčinné preparáty. V r. 2005 bylo zachyceno 50 dodávek padělků léku proti chřipce Tamiflu (oseltamivir), které neobsahovaly ani stopu účinné látky. Horší jsou však případy, kdy padělek obsahuje toxické příměsi. V Kanadě byl odsouzen lékárník, který prodejem falešného kardiovaskulárního léku Norvasc (amlodipin) způsobil smrt 5 pacientů. Podobné případy poškození zdraví vedoucí až ke smrti pacientů se objevily v Číně.

Objem prodeje falšovaných léků v současné době představuje asi 8-10% prodeje všech léků dohromady, v některých zemích to však může být dokonce až čtvrtina.

Podle odhadů WHO se v r. 2005 prodalo ve světě padělaných léků za 39 mld. \$. Prodeje padělků ročně rostou o cca 13%. Počet odhalených případů padělání se sice také zvyšuje, ale pouze o 1% za rok. Nejvíce padělků zachycených v Evropě pochází z Indie (75%), Egypta (7%) a Číny (6%). Tamní úřady se sice snaží falšování léků potlačit a padělatelské firmy zavírají, v Číně byl dokonce nedávno byl za přijímání úplatků za povolení falšovaných nekalitních léčiv nedávno odsouzen ředitel tamního úřadu pro kontrolu léčiv k trestu smrti. Přes taková drastická opatření jsou výsledky boje s falšováním léků stále ještě nedostatečné. Do Evropy se padělky dostávají zejména přes Litvu, Bulharsko a Portugalsko, nabízeny jsou zejména internetovými lékárnami nebo na tržističích (odhaleny byly i na západočeských tržističích). Padělán je nejčastěji lék snižující hladinu cholesterolu Lipitor (atorvastatin) fy Pfizer, následují přípravky proti impotenci Viagra, Cialis a Levitra.

**Cena léčiva pro pacienta** je určena nejen cenou výrobce nebo dovozce, ale i **výší úhrady pojišťov-nami, výší obchodní přírážky (marže) distributorů a lékáren, regulačními poplatky a DPH.**

Stanovení **výše úhrady ceny léčivého přípravku ze zdravotního pojištění** (reimbursement) je je jedním z neúčinnějších nástrojů regulace spotřeby léčiv,.

Předepíše-li lékař stejný lék, ale od dražšího výrobce, musí si pacient rozdíl mezi cenou a stanovenou výší úhrady do-platit. Pacient si však musí na lék doplatit i v případě, že v dané terapeutické skupině existuje jiný levnější lék s podobnými účinky. Dříve byla základem pro stanovení výše úhrady kategorizace léčiv, tj. jejich rozčlenění do skupin s podobnými terapeutickými vlastnostmi. Z každé terapeutické skupiny pak byl alespoň jeden lék plně hrazen. Výši úhrady určovalo svými vyhláškami Ministerstvo zdravotnictví podle doporučení tzv. kategorizační komise, MZdr se však těmito doporučeními nemuselo řídit. Systém úhrad proto byl kritizován jako neprůhledný a nahrávající korupci. Mezinárodní asociace farmaceutických společností – zájmové sdružení zahraničních firem dovážejících své výrobky do ČR – dokonce hrozila MZdr soudními žalobami za to, že znevýhodňuje léky firem, které asociace zastupuje.

Od 1.1.2008 bude podle 40. části zákona o stabilizaci veřejných rozpočtů (261/2007 Sb.) o výši úhrad rozhodovat SÚKL. Ze zdravotního pojištění nebudou hrazeny doplňkové a podpůrné přípravky a přípravky s neprokázaným nebo nedostatečným účinkem. Každý jiný přípravek bude zařazen do referenční skupiny léčiv s podobnou účinností a bezpečností a podobným klinickým využitím. Pro všechny léky z této skupiny pak bude stanovena **základní úhrada pro obvyklou denní dávku.**

**Základní úhrada léků** bude stanovena ve výši odpovídající ceně nejlevnějšího přípravku dané skupiny zjištěné v zemích EU, pokud podíl tohoto přípravku na spotřebě léků příslušné skupiny činí nejméně 3%, nebo ve výši denních nákladů jiné terapie (např. radioterapie u nádorových onemocnění), je-li přitom srovnatelně účinná s farmakoterapií, popř. výsledků nabídek při vyhlášení cenové soutěže. Nové předpisy umožňují, aby lékárník mohl nabídnout pacien-tům, kterým lékař předepíše dražší přípravek a kteří nechťejí na lék dopláct, levnější alternativu i bez konzultace s ošetřujícím lékařem. Toto opatření je často terčem kritiky, protože jednotlivá léčiva se liší svými hlavními i vedlejší-mi účinky a názory na „podobnost“ vlastností se liší. V odůvodněných případech může ovšem lékař na předpisu vyzna-čit, že podobná náhrada možná není. MZdr může určit referenční skupiny, ve kterých budou zdravotní pojišťovny mít právo zvýšit úhradu ve prospěch pacienta. U inovativních přípravků, u nichž zatím není k dispozici dostatek údajů, se vyhláší dočasná výše úhrady. Revizi systému úhrad bude SÚKL provádět každoročně.

Se zaváděním nových moderních léčiv neustále roste podíl doplatků pacientů na celkových nákladech na léky.

Zatímco v r. 2002 představoval podíl spoluúčasti pacientů 6,4% celkových nákladů na zdravotnictví, v r. 2006 to už bylo 12,2%. Ještě větším tempem rostl podíl spoluúčasti pacientů na nákladech za léky. Aby rostoucí spoluúčast ne-bránila v účinné léčbě, mají od r. 2008 pojišťovny pacientům vracet částky přesahující 5000 Kč, pokud pacient na poplatcích nebo doplatecích zaplatil v daném roce více. I přes značný nárůst doplatků a zavedení regulačních poplatků je spoluúčast českých pacientů na nákladech na léky („doplatky“) zatím stále ještě nízká ve srovnání s jinými zeměmi Průměr EU se pohybuje mezi 30-40%, ze zemí EU mají nejvyšší podíl spoluúčasti postsovětské republiky (45-48%) Litva, Lotyšsko a Estonsko. V Rusku, kde míra spoluúčasti činí dokonce 71,1%, pokračuje systém úhrad zděděný z bývalého SSSR, kdy pacienti dostávají léky bezplatně v nemocnicích, ale ti, kteří se léčí doma, si musí léky plně hradit.

Státní regulace nezaručuje jednotné ceny léčiv, protože jednotliví distributoři a lékárny mohou do konečné ceny léčiva zahrnout rozdílnou obchodní přírážku (marži). Nesmí však přitom překročit zákonem stanovenou hranici.

Nejvyšší celková obchodní přírážka je stanovena společně pro distributory a lékárny. Do konce r. 2005 nesměla překročit 32% ceny léčiva, od 1.1.2006 byla snížena na 29%. Marže distributorů přitom činila 4-8%, zbytek připadal na lékárny. Pevná výše marže, která nezávisela na ceně léků, vedla k tomu, že lékárny raději prodávaly drahá léčiva než levná. To přispívalo k nárůstu výdajů na léky. V jiných zemích proto byla většinou uplatňována degresivní mar-že, která se snižuje s rostoucí cenou léčiva. V minulosti se k degresivní marži stavěli negativně čeští lékárníci, po celkovém snížení marže ji však již v r. 2006 sami navrhli s tím, že by pomohla zejména malým lékárnám prodávajícím levné léky. MZdr degresivní marži zprvu také odmítalo, protože výdej nejdražších léků v nemocničních lékárnách pomáhal zlepšovat hospodaření nemocnic, nakonec však souhlasilo. S účinností od 1.8.2006 byla degresivní marže vyhlášena, návrh lékárnické komory však byl upraven. Průměrná marže činila 28,5%, u léků v ceně do 150 Kč si však lékárny a distributoři mohli účtovat přírážku až 33%, pak se marže postupně snižovala, až u léků s cenou nad 5000 Kč činila jednotně 10%. Průměrná marže byla však i po snížení podstatně vyšší než v sousedních zemích – v Polsku si např. lékárny příráží k ceně od distributora v průměru 15% a v Německu dokonce jen 10%. V r. 2008 se má marže lékáren dále snížit jako určitá kompenzace za výběr regulačních poplatků i zvýšení DPH pro léčiva. Z regulačního poplatku 30 Kč za položku na lékařském předpisu by mělo zůstat 10 Kč lékárně a zbývajících 20 Kč by se mělo promítnout do snížení ceny léčivého přípravku.

Vedle výše úhrady patří mezi nástroje regulující spotřebu léčiv i omezení výše a podmínek úhrady pouze na určitou indikaci nebo omezení preskripce, kdy určité léčivo mohou předepisovat pouze specialisté a určená léčebná centra, popř. je předepisování a výdej léčiva vázáno na nemocniční péči.

Některá drahá léčiva jsou zařazena do kategorie „zvláště účtovaných léčivých přípravků“ (ZÚLP), které zdravotnické zařízení účtuje zdravotní pojišťovně přímo spolu s léčebnými a diagnostickými výkony v rámci předepsaných paušálů.

Dalšími nástroji nepřímé regulace spotřeby léčiv jsou „standarty léčebné péče“, doporučení pro terapii („guidelines“), systém léčby podle diagnózy (DRG = diagnose related groups) a zejména finanční zainteresovanost lékařů a zdravotnických zařízení na hospodárné preskripci.

Kontrola preskripce ze strany pojišťoven je poměrně důsledná. Pro každou odbornost je celostátně vypočten průměr nákladů na standardizovaného pojištěnce. U lékaře nebo zdravotnického zařízení, kde dojde k překročení limitu, kterým je v současné době 105% nákladů předchozího roku, se uplatňuje srážka z plateb za výkony. Taková regulace nákladů na léky je velmi účinná, současně je však určitou překážkou pro zvyšování kvality zdravotní péče. Vůči některým lékařům a zařízením i „nestandardním“ pacientům může být nespravedlivá, protože nepočítá s větší variabilitou pacientů a jejich onemocnění ani s případným zvyšováním cen léčiv. V praxi pak někdy vyústí v tak negativní jevy, jako je nepředepisování skutečně potřebných léků.

## Farmakoekonomika

V boji proti zvyšování nákladů na zdravotní péči má významnou roli **farmakoekonomika**. Moderní léčiva jsou drahá, přesto jejich preskripce může být z hlediska celkových nákladů na terapii výhodná: může zkrátit dobu hospitalizace, nemocniční léčbu nahradit ambulantní apod.

Např. se může vyplatit lék, který je sice několikrát dražší, ale nemusí se podávat několikahodinovou infuzí, ale perorálně ve formě tablet nebo kapslí. Pacient se jím může léčit doma a ne v nemocnici. Náklady na léčbu může významně snížit i dražší lék s méně nežádoucími vedlejšími účinky. V Německu spočítali, že náklady na hospitalizaci pacientů zapříčiněnou vedlejšími účinky léků činí ročně přes 0,5 mld. €. Tyto náklady dále zvyšuje podávání jiných léků k potlačení vedlejších účinků, např. krevních faktorů k podpoře narušené krvetvorby. Náklady na léčbu lze snížit i účinnou prevencí, např. očkováním. Pojišťovny přitom často paradoxně akceptují vysoké náklady na léčbu nemocí, zatímco prosazení úhrady za preventivní opatření nebo i na screeningová vyšetření zaměřená na vyhledání časných stadií onemocnění nebývá snadné.

Farmakoekonomika studuje, jak se léčba určitým přípravkem promítá do celkových nákladů na zdravotní péči. Posuzuje a srovnává účinnost různých léčiv a postupů terapie mezi sebou, přihlíží přitom i k nákladům na hospitalizaci a na potlačování vedlejších účinků léčiv a bere v úvahu i kvalitu života pacienta. Farmakoekonomické studie sice nemohou samy o sobě snižovat náklady na léky, mohou však pomoci při hledání oblastí, kde z vynaložených prostředků bude získán maximální užitek.

V některých zemích jsou pro farmakoekonomické posuzování účinnosti léčby ustaveny speciální instituce, které jsou nezávislé na výrobcích léků. Např. ve Spojeném království to jsou experti Národního ústavu pro klinickou excelenci NICE. Pokud NICE některý lék nedoporučí s tím, že jeho přínosy nevyváží náklady na léčbu, pojišťovny jej nehradí. V Německu je podobnou institucí Ústav pro kvalitu léčebné péče IQWiG, ve Francii Komise pro transparentnost, v některých zemích, jako je Itálie, Nizozemí nebo Švédsko jsou v podstatě přejímány závěry NICE. Rozhodnutí NICE a podobných institucí musí být řádně zdůvodněné a zdůvodnění zveřejněno. Výrobci i pacientské organizace mají právo tato rozhodnutí napadnout, zjistí-li ve zdůvodnění chyby. Obvykle však dochází spíše k tomu, že výrobci sníží cenu léčiva, aby při dalším srovnání přínosů a nákladů léčby uspěli. Při určování maximálních cen i výše úhrady se v ČR farmakoekonomika příliš neuplatňovala, pověření odborníků (SÚKL) řízením cenové politiky u léčiv by mělo přinést komplexnější přístup k porovnávání přínosů léčby a nákladů na jednotlivá léčiva.

Farmakoekonomické posuzování je relativně snadné u léků, které zkracují a zjednodušují léčbu. Tam lze náklady spojené s podáním nového léčiva posoudit podle toho o kolik dní se zkrátí hospitalizace, omezí podávání jiných přípravků apod. Jsou však léčiva, která z různých důvodů takto hodnotit nelze. Např. u protinádorových léků se farmakoekonomická výhodnost léčiva posuzuje podle toho, jak prodlouží **dobu přežití pacientů**.

V tomto případě je otázkou, jakou cenu lidskému životu přisoudit. Počítání s cenou života se může jevit jako neetické, prostředky na zdravotní péči však nejsou neomezené. To, že drahá léčba prodlouží život jednoho pacienta jen o několik týdnů, může znamenat, že budou scházet peníze na léčbu jiného pacienta, která by přinesla trvalejší výsledek. V USA jsou na základě doporučení expertů náklady na prodloužení života o jeden rok považovány za efektivní, jestliže nepřesáhnou průměrné roční náklady na dialýzu pacientů se selháním ledvin. Na konci 90. let minulého století činily tyto náklady asi 50 tis. \$ na jeden „člověkorok“, v ČR 500-600 Kč. I tyto náklady ovšem rostou.

Vedle samotné doby přežití je pro pacienty důležitá i **kvalita života**. Ta je odlišná u pacienta, který po skončení terapie žije zcela normálním životem a jiná u pacienta, kterému léčba sice prodloužila život, ale za cenu narušení některých životních funkcí.

Ve farmakoekonomických studiích se proto doba přežití nevyjadřuje prostým časovým údajem, ale v tzv. jednotkách QALY (Quality Adjusted Life Year), které jsou přepočtem na roky života se standardní kvalitou. QALY je univerzální míra zdravotního výsledku použitelná u všech pacientů a všech nemocí, protože kombinuje jednoduchým způsobem přírůstky či ztráty kvantity života (mortalita) a kvality života (morbidita). Např. u pacienta s jednou amputovanou končetinou se léta života přepočítávají na QALY vynásobením koeficientem 0,5. V Evropě se terapie považuje za nákladově výhodnou, jestliže její cena nepřesáhne 25 000 €/1 QALY.

Přes význam farmakoekonomiky pro racionální lékovou politiku je v ČR tato oblast zatím spíše jen v plénkách. Počet provedených a publikovaných farmakoekonomických studií je poměrně malý a pro průkazné porovnávání přínosů a nákladů léčby určitým léčivem nedostatečný. Situace by se však měla změnit, protože SÚKL bude takové studie vyžadovat.

Více informací poskytují různé zahraniční farmakoekonomické studie. Jak však ukazuje výše uvedené srovnání nákladovosti dialyzační léčby v ČR a USA, je k výsledkům zahraničních studií třeba přistupovat opatrně. Vzhledem k různým cenám léků i léčebné péče v různých zemích je třeba provádět farmakoekonomické hodnocení vždy pro každý stát zvlášť. Údaje z jiných zemí lze pro posouzení nákladovosti použít pouze po složitém přepočtu podle aktuálních údajů se zahrnutím parity kupní síly a ceny různých položek zdravotní péče pro příslušnou zemi.

Se stárnutím pacientů se náklady na léčbu, tedy i náklady na léky, postupně zvyšují. Srovnání nákladů na léčbu pacientů v posledním půlroce před smrtí ukázalo, že tyto náklady jsou v průměru stejné, jako náklady na zdravotní péči za celý předchozí život. Z farmakoekonomického hlediska může být léčba umírajících pacientů výrazně neefektivní. Přesto nesmí lékařská péče polevit ani v posledním období života. Může se však zaměřit jinak, na to, aby pacientovi jeho poslední dny ulehčila. Před farmakoekonomikou má mít v takových případech vždy přednost **lékařská etika**. Ovšem rozhodování o tom, co je etické a co nikoliv však není snadné.

Moderní medicína dokáže mnohdy prodlužovat život na velmi dlouhou dobu. Přitom však může být překročena hranice, kdy se smysluplné prodlužování života mění v neúčelné oddalování smrti. Jde např. o nákladné udržování životních funkcí pomocí podpůrných přístrojů prakticky již nežijícího pacienta. Ani tehdy však nepřichází v úvahu usmrcení pacienta, eutanazie, byť by to bylo na jeho přání. Vyloučeno však není ukončení neúspěšné léčby. Např. onkologové musí u pacientů v terminálním stadiu nádorového onemocnění řešit otázku, zda aplikovat další cykly nákladné chemoterapie, která způsobuje pacientovi obtíže a lze předpokládat, že nakonec stejně pomůže jen o něco prodloužit jeho utrpení, nebo chemoterapii ukončit a paliativní léčbou zbavit pacienta v jeho posledních dnech bolesti. Podle doporučení onkologické společnosti J.E. Purkyně má o ukončení neúspěšné léčby pacienta rozhodovat odborný tým, a to především na základě medicínských důvodů. Ošetřující lékař pak má o ukončení neúčinné chemoterapie informovat pacienta s tím, že lékařská péče nekončí, ale přechází na paliativní léčbu, která se soustředí na zlepšení kvality života po dobu, která pacientovi zbývá.