

# Základy chemie léčiv

## Úvod

**Cílem cyklu přednášek nazvaného Organická chemie ve farmacii je úvod do problematiky výzkumu, vývoje a výroby léčiv.**

Na příkladech praktického přístupu k výzkumu a vývoji léčiv bude zdůrazněna úloha organického chemika v této oblasti, opomenuty však nezůstanou další oblasti, které s multidisciplinární problematikou léčiv souvisejí. Většinou jde o velmi rozsáhlé oblasti, kterým by bylo možné věnovat samostatné cykly přednášek. Přednesené informace proto mohou být jen velmi stručné. Měly by však přinést základní orientaci v oboru, na niž by pak mohly navázat specializované znalosti těch, kteří se ve svém budoucím profesním zaměření budou zabývat různými aspekty problematiky léčiv. V závěrečných přednáškách cyklu budou stručné informace obecného rázu doplněny poněkud podrobnějšími údaji o protinádorových léčivech.

Přednášky budou zahájeny definicí základních pojmů a stručnou exkurzí do historie chemie léčiv – farmakochemie – i do „žhavé současnosti“ – lékové politiky. Pochopení problematiky léčiv se neobejde bez poznání principů farmakologie, a to jak farmakodynamiky, tak i farmakokinetiky, na něž pak může navázat výklad o chemických aspektech výzkumu a vývoje léčiv a zkouškách účinnosti.

Výzkum a vývoj léčiv má různé fáze, které sice nemají ostře oddělené hranice a v praxi se mnohdy vzájemně prolínají, ale které vyžadují odlišný přístup. Nejprve musí být nové léčivo objeveno. K objevům nových léčiv často v minulosti přispívala šťastná náhoda, dnes se přitom spíše prosazuje racionální přístup. Ten je založen v prvé řadě na testování různých kandidátů na nová léčiva, jejich screeningu. Přitom se většinou naleznou látky, které jsou sice účinné, ale mají mnohé nedostatky. Obvykle proto ještě nejsou konečným léčivem s optimálními vlastnostmi, ale pouze určitým vodičkem pro další dopracování struktury. K tomu dochází ve druhé fázi výzkumu a vývoje, v tzv. fázi návrhu. Přitom se různě obměňuje struktura vodičkové látky. V minulosti k tomu vedla pracná a zdlouhavá postupná syntéza a testování různých derivátů, dnes situaci zjednodušují prohlubující se znalosti vztahů mezi strukturou a biologickou účinností látek a také nové syntetické metodiky. Jakmile je navržena konečná struktura léčiva, je třeba vypracovat proces jeho výroby a současně i analytické postupy pro hodnocení jeho kvality. Pak je ještě zapotřebí léčivo zpracovat do formy vhodné pro podání

Léčiva musí být kvalitní, bezpečná a účinná. Aby to bylo splněno, musí projít náročným testováním. To zahrnuje jak testy chemické, tak i biologické, které vrcholí klinickými zkouškami u člověka. Do tohoto cyklu proto bude zahrnuta i přednáška věnovaná problematice zkoušení a povolování léčiv.

Léčiva jsou specifickým zbožím a jejich výrobci mají zájem na tom, aby jim jejich zboží přinášelo zisk, zejména když do výzkumu a vývoje museli vynaložit značné částky. Více než v jiných oblastech aplikované chemie se proto u léčiv dostává do popředí otázka patentové ochrany, kterou nelze v tomto cyklu přednášek opomenout.

Ve většině učebnic farmakochemie navazují na obecné stati kapitoly věnované problematice jednotlivých skupin léčiv. To omezený rozsah těchto přednášek nedovoluje. O něco podrobněji, ale stále velmi stručně, bude proto diskutována pouze jedna skupina – protinádorová léčiva.

Některé aspekty chemie léčiv budou ilustrovány v doplňkových materiálech zabývajících se stručnou historií chemie léčiv a případovými studii. Jedna je věnována problematice tamoxifenu, léku, který blokuje receptory ženského pohlavního hormonu estrogenu v buňkách nádorů prsu. Tamoxifen se proto používá v terapii hormonálně ovlivňovaných nádorů, ale i v prevenci. Tam je však jeho používání poněkud kontroverzní. Případ tamoxifenu přitom ukazuje, jak opatrně je třeba porovnávat přínosy a rizika. Materiál o dilevalolu poměrně podrobně popisuje vývoj chirálního léčiva, které mělo nahradit dříve používaný racemát. To se však nestalo, takže mohly být zveřejněny detaily z průběhu vývoje látky. Sildenafil (známější pod firmním názvem Viagra) je příkladem, jak vedlejší účinky mohou z neúspěšně vyvíjeného léčiva proti vysokému krevnímu tlaku učinit slágr trhu. Případová studie Paklitaxel přináší kromě informací o tomto úspěšném protinádorovém léčivu i údaje o tom, jak je možné využívat (i zneužívat) patentoprávní situaci k získání a udržení monopolu na trhu.

## 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** jsou látky, které mohou svým působením pozitivně ovlivňovat průběh procesů probíhajících v živém organismu a tím přispět k předcházení, léčbě nebo zmírnění příznaků nemocí. Příčinou působení léčiv jsou interakce jejich molekul s cílovými strukturami organismu, které vyvolávají terapeuticky využitelnou biologickou odezvu.

Cílovými strukturami léčiv bývají nejčastěji přirozené makromolekulární látky, jako jsou bílkoviny nebo nukleové kyseliny a jejich supramolekulární komplexy, agregáty nebo soustavy ve vlastním nebo i cizím (např. v bakteriích) organismu.

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 oprostila od empirie a stala se svébytnou exaktní chemickou disciplinou.**

V posledním půlstoletí prošla chemie léčiv obdobím neobyčejného rozmachu a dnes patří spolu s chemií materiálů pro nanotechnologie mezi nejdynamičtější se rozvíjející obory chemie.

Současná farmakochemie je **interdisciplinárním oborem**, který shrnuje poznatky organické chemie, biochemie a molekulové biologie, molekulového modelování, farmakologie, farmacie, chemické a farmaceutické technologie, analytické chemie, chemometrie a statistiky. Farmakochemik by navíc 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 vydávání léků 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 je spíše důsledkem značného zprůsnění požadavků na nová léčiva, zejména na průkaz jejich účinnosti a bezpečnosti.

Důvodů, **proč se zabývat výzkumem a vývojem léčiv** je stále mnoho:

- stále ještě chybí účinná léčba řady nemocí, jako je roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba, mnohé typy rakoviny, prionová onemocnění („nemoc šílených krav“) apod.
- objevují se nová onemocnění (AIDS, SARS), roste počet alergií a dalších onemocnění způsobených environmentálními faktory
- bakterie, viry a nádorové buňky se stávají rezistentními vůči dosavadním léčivům
- objevují se léčiva, která mohou eliminovat nebo zmírnit některé poruchy (impotence, inkontinence, deprese apod.), u nichž se dříve možnost medikamentózní léčby vůbec nepředpokládala
- objevují se možnosti chemoprevence různých onemocnění
- stále je třeba zvyšovat selektivitu léčiv a potlačovat jejich vedlejší účinky, aby terapeutický zásah byl přesněji zacílen na nemocné buňky a tkáně
- se stárnutím populace se zvyšuje počet degenerativních i dalších onemocnění
- farmakoterapie se stává součástí integrované lékařské péče (např. podávání imunosupresiv při transplantacích)
- 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
- rostoucí konkurence a zvyšující se náklady na zdravotní péči vyvolávají tlak na snižování cen léčiv

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.

Pojem léčivo není v zákonu o léčivech definován. Někdy jsou pod tento pojem zahrnovány jak léčivé látky, tak i léčivé přípravky, jindy se považuje jen za zkrácený termín pro léčivou látku, zatímco krátkým synonymem pro léčivý přípravek je slovo lék. V těchto přednáškách je pojem léčivo používán v obecném významu, pojmy léčivá látka nebo léčivý přípravek budou užity tam, kde je třeba rozlišovat. Anglický termín pro léčivo je *drug*, což ovšem znamená i drogu.

**Léčivé látky**, účinné substance neboli **aktivní farmaceutické složky** (zkratka API, Active Pharmaceutical Ingredient) léčivých přípravků 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 látek, jakými jsou vakcíny, složky krve nebo rostlinné preparáty. Ve schválených přípravcích se používá kolem 1400 individuálních léčivých látek, z toho něco přes 1200 nízkomolekulárních sloučenin, zbytek jsou látky makromolekulárního charakteru, přičemž naprostá většina z nich je biologického původu (terapeutické bílkoviny, polynukleotidy atd.). Molekulová hmotnost léčivých látek se pohybuje od 6 (lithné ionty používané v psychiatrii) až po 150 tis. daltonů (např. protinádorové léčivo trastuzumab má mol. hm. 145,5 tis.)

Léčivé přípravky obsahují specifikovaná množství jedné nebo více léčivých látek, obvykle ve směsi s různými pomocnými látkami (excipienty). Forma léčivého je určena způsobem podání a ten závisí jednak na vlastnostech léčivé látky (chemická i metabolická stabilita, rozpustnost, biologická dostupnost apod.), jednak na charakteru onemocnění, popř. místu 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 hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) vyráběné kvalifikovanými pracovníky ve farmaceutických firmách. HVLP mají specifický název a jsou distribuovány v obalech, které umožňují, aby před podáním pacientovi byl přípravek bez rizika za vymezených podmínek dopravován a po určitou dobu 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. rentgenkontrastní 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“.

**Homeopatika** zavedl do terapie v letech 1796-1810 století německý lékař Hahnemann jako protiklad proti tehdy používaným léčivům, která svými drastickými účinky pacientům spíše škodila, než pomáhala. Principem homeopatie jako léčebné metody je podle Hahnemanna léčení na základě podobnosti (řecky homoios = podobný), tj. léčení nemocí látkami, které vyvolávají podobné příznaky jako nemoc sama. Tím se homeopatie liší od běžné, **alopatické medicíny** (allos = jiný). Látky vyvolávající podobné příznaky jako nemoc mohou být připravovány extrakcí rostlin, živočišných tkání nebo i minerálů vodou nebo alkoholem. Aby neškodily, musí 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. Ovšem Hahnemannův princip „potencování“ látky velkým ředěním už žádnou logiku nemá, protože znamená, že pacient může být léčen prakticky nulovou dávkou látky. Látky nebo extrakty vyvolávající podobné příznaky jako nemoc, např. horečku, se za předepsaných podmínek ředí, vodou nebo laktosou (pevné nerozpustné produkty). Přitom se opakovaně ředí několikrát buď desetinásobkem (ředění „D“) nebo stonásobkem (ředění „C“). Počet ředění se označuje číslem z písmenem D nebo C. Jestliže takový homeopatický lék nese označení C 12, pak to znamená, že účinná látka byla zředěna  $10^{24}$ krát. Jestliže 1 mol látky obsahuje  $6,02 \times 10^{23}$  molekul, pak v litru roztoku nebo kg pevného, takto zředěného homeopatického přípravku nemusí být ani jedna její molekula – a přitom se pacientům podává mnohem menší množství přípravku – několik kapek nebo malých pilulek. Aby to nějak vysvětlili, tvrdí homeopaté, že důležitý je způsob ředění – definovaným způsobem prováděné protřepávání nebo promíchávání, který má zaručit, že účinná molekula zachová v roztoku nebo směsi svůj „otisk“. Homeopatické léky ovšem určitý účinek mají, ten je však dán tzv. placebovým efektem. Nesmí proto u nich být uváděna léčebná indikace.

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 (SVP)**. Tyto podmínky zatím nemusí splňovat výroba tzv. potravinových doplňků nebo kosmetických přípravků, které zákon mezi léčivé přípravky neřadí. V r. 2010 formuloval však americký FDA zásady SVP i pro výrobu potravinových doplňků, které jsou ovšem odlišné od zásad SVP pro léčiva. Přesto znamenají zpřísnění dosavadních podmínek a požadavků.

**Potravinové doplňky**, jako jsou různé vitaminové přípravky, minerální látky apod., nebo **kosmetické přípravky** (včetně tzv. „léčebné kosmetiky“) **musí být bezpečné, ale nemusí být účinné**. Jejich účinnost se neprokazuje řádnými klinickými zkouškami. Údaj „klinicky zkoušeno“ na jejich obalech je zavádějící, protože se obvykle vztahuje jen na kontrolu bezpečnosti. Jsou-li klinicky zkoušeny, pak vesměs jde o nedostatečně kontrolované zkoušky s malým souborem pacientů. Na rozdíl od léčiv neposuzuje jejich bezpečnost Státní ústav kontroly léčiv (SÚKL), ale Státní zdravotní ústav (SZÚ). Ten kontroluje obsah a testuje dodané nebo vyžádané vzorky. Prodej přípravků povolí, pokud nemají dráždivé, alergenní nebo jiné nebezpečné účinky. Zakázány byly např. některé přípravky ke stimulaci růstu svalové hmoty nabízené ve fitness centrech. Ty byly účinné, ale jen díky obsahu anabolických steroidů. SZÚ také kontroluje hygienické podmínky při výrobě potravinových doplňků nebo kosmetických přípravků. Lze očekávat, že po zavedení specifických zásad SVP pro tyto přípravky po vzoru USA i v Evropě budou tyto kontroly zpřísněny.

**Rostlinné přípravky** mohou mít zajímavý léčebný účinek. Rostliny obsahují mnoho látek, které se mnohdy izolují a pak používají jako chemická léčiva.

Výhodou nativních rostlinných přípravků může být to, že je obsahují ve směsi s jinými látkami, které pak působí synergicky, nevýhodou jejich nestandardnost – obsah léčivých látek v rostlinách kolísá podle místa výskytu, podmínek růstu, doby sběru, způsobu zpracování a skladování apod. Jako léčiva jsou proto povolovány jen některé rostlinné přípravky, jiné mají nanejvýš charakter potravinových doplňků nebo kosmetických přípravků.

Rostlinné přípravky – na rozdíl od chemických léčiv – jsou často považovány za zcela bezpečné, což však není pravda. Látky obsažené v rostlinách mohou mít vedle žádoucích léčivých účinků i škodlivé vedlejší účinky.

Pro schopnost hojit rány je bylinkáři často používán kostival. Ten však obsahuje pyrrolizidinové alkaloidy, které mohou způsobit vážná onemocnění ledvin, plic, popř. dokonce způsobit rakovinu. V Německu proto jsou kostivalové masti a tinktury dostupné jen na základě předpisu vystaveného lékařem, v některých dalších zemích jsou dokonce zcela zakázány. V poslední době byl v Evropě zakázán dovoz některých rostlinných přípravků tradiční čínské medicíny připravovaných z rostlin rodu *Aristolochia* (podraždcovité, 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 nevyléčí, ale zmírňuje její průběh a příznaky, zvyšuje kvalitu života pacienta a prodlužuje dobu přežití), **podpůrný, doplňkový** - adjuvanční a **ochranný** - preventivní. Tyto účinky jsou dány **interakcemi molekul léčiva s různými cílovými strukturami v organismu**. Některá léčiva přitom mohou interagovat s několika cílovými strukturami. 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 tolik 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 křevetvorby, vypadávání vlasů, zvracení apod.

U každého léčiva se posuzuje vztah mezi prospěchem a poškozením organismu vedlejšími účinky. Je-li tento poměr nevýhodný, není léčivo povoleno. Jedním z cílů výzkumu a vývoje nových léčiv je **maximalizovat příznivý účinek** a přitom **minimalizovat nežádoucí nepříznivé účinky**. **Účinek léčiva, ať již příznivý nebo nežádoucí, má přitom pravděpodobnostní charakter.**

Žádný lék nepůsobí na všechny pacienty stejně - nemá stejnou **terapeutickou odezvu**. Mnohé nemoci, jako je rakovina, kardiovaskulární onemocnění, astma apod., mají **multifaktoriální charakter** – mohou být způsobeny narušením funkce různých biomakromolekul podílejících se na určitém biologickém procesu, jako je např. dělení buněk. Léčivo interagující např. s určitým enzymem metabolické dráhy může účinně léčit pacienta, u něhož bylo onemocnění způsobeno vadnou funkcí tohoto enzymu, nepomůže však jinému pacientovi, u něhož stejnou nemoc způsobila porucha funkce jiného enzymu.

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

Změny mohou být tak malé, že cílová struktura zůstane funkční, mohou však mít dopad na její interakci s léčivem. Obvykle bývají takové změny výsledkem bodové mutace, záměny jediné báze v řetězci DNA genu. Následně je pak změněna jedna aminokyselina v proteinu, který je genem kódován a je cílovou strukturou 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 kódonem je označován jako **polymorfismus jednotlivých nukleotidů** (Single Nucleotide Polymorphism, zkratka SNP) a je mu věnována značná pozornost v souvislosti s individualizovanou terapií. Změny struktury cílové biomakromolekuly mohou interakci léčiva usnadnit nebo naopak zhoršit, což se pak projeví odchylkami v účinnosti látky. Důležitý je i počet nebo počet genem kódovaných bílkovinných molekul, které jsou cílovými strukturami pro léčivo. Ten závisí na počtu kopií jednotlivých genů v genomu a na tom, jak je ztížen nebo naopak usnadněn přepis genu. Přepis genu je přitom ovlivněn epigenetickými změnami a rovněž i počtem, strukturou a aktivitou malých interferujících ribonukleových kyselin.

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

Také u těchto odchylek bývá příčinou polymorfismus genů. Rozdíly ve struktuře genů mohou způsobit zvýšení nebo naopak snížení aktivity, popř. i inaktivaci metabolizujícího 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 - viz samostatný doplňkový materiál**

### **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. Je smutné, že muselo dojít k tragickým událostem, než byly zavedeny a pak zpřísněny zákony regulující vývoj, výrobu a prodej léčiv. Nejprve se stala předmětem zákonných předpisů **bezpečnost 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 diethylen glykol použitý v sirupu jako rozpouštědlo.

Tato tragedie 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 léků byla testována jejich bezpečnost a aby na štítcích bylo vhodné varování před vedlejšími účinky a možnými kontraindikacemi. Přísná kontrola léčiv a surovin pro jejich výrobu byla postupně uzákoněna v řadě dalších zemí, někde se však dodnes neprovádí. Ještě v r. 2006 zemřela v Panamě asi stovka dětí, které používaly sirup proti kašli obsahující místo glycerinu zmíněný toxický diethylen glykol. O pár let později si v Číně podobná záměna propandiolu za diethylen glykol vyžádala 14 životů.

Nové zákony zavedly také kategorii léčiv na předpis. Do té doby si každý pacient mohl zakoupit v lékárně jakýkoliv lék, s výjimkou narkotik. Od r. 1940 pak byly zákony o léčivech doplněny tak, že se u nových léčiv musela prokazovat nejen jejich bezpečnost, ale i **účinnost a kvalita**. Opatření směřující k tomu, aby se na trh dostala jen ta léčiva, která jsou účinná, bezpečná a také 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 jak o léčivých přípravcích, tak i o léčivých látkách. U těch musí být zásady SVP respektovány minimálně při výrobě posledních meziproductů syntézy a zejména finálního výrobku, účinné látky. Pokud tomu tak není, pak mohou být vyrobené látky nabízeny jen jako chemikálie, samozřejmě za podstatně nižší cenu než činí cena léčivé látky vyrobené v souladu se SVP a nesmí být používány v léčivých přípravcích. 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 projednávání 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 laboratořích provádějících zkoušení léčiva (od chemické analýzy po sledování metabolismu a toxikologické zkoušky), **správné klinické praxe** (SKP, GCP) určující podmínky zkoušení léčiv na pacientech a nakonec i **správné distribuční praxe**.

V druhé polovině 20. století požadavky na bezpečnost léčiv dále vzrostly. Zasloužila se o to další tragedie, kterou tehdy způsobilo používání léku, který byl na základě výsledků tehdy běžných zkoušek povolen jako účinný a bezpečný.

Koncem 50. let se v několika zemích, zejména ale v Německu, narodily děti s nevyvinutými končetinami. V r. 1962 bylo zřejmé, že to bylo v souvislosti s používáním thalidomidu. Thalidomid, sedativum vyráběné firmou Grünenthal pod názvem Contergan, byl předepisován jako „bezpečný“, a to i těhotným ženám pro potlačení ranní nevolnosti. Lék je sice výtečným sedativem a hypnotikem, je však současně teratogenem, látkou negativně ovlivňující růst embrya v děloze. To se však zjistilo až po narození poškozených „conterganových dětí“. Předtím nikoho nenapadlo, že by léky, které jsou dobře snášeny dospělými, mohly škodit 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. Nyní se musí při pokusech na zvířatech zkoumat i teratogenita a embryotoxicita léčiva. Dále se zpřísnily i požadavky na klinické zkoušení a vedlejší účinky léčiv začaly být povinně sledovány i po jejich povolení a uvedení na trh.

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.

Dodržování stále se zpřísnujících požadavků na léčiva je nákladné a je jednou z příčin růstu jejich cen.

Do cen léků se ale hlavně 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 na 1,3 mld. \$ (některé prameny dokonce uvádějí 1,4-1,5 mld. \$). 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.

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 klinicky zkoušet, musí pouze prokázat, že jejich lék je stejně kvalitní jako původní originální léčivo a je s ním biologicky ekvivalentní. Vývoj generika je proto méně nákladný. Méně nákladný je i marketing, protože lékaři a pacienti mají již určité zkušenosti s původním léčivem. Generika 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 desetinu 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 předběžných statistických údajů činily v r. 2010 v ČR náklady na zdravotnictví celkem 292,0 mld. Kč, tj. 27.760 Kč na obyvatele. Jejich podíl na HDP představoval 7,96%. Náklady na zdravotnictví stále rostou, i když se jejich růst zpomalil. Proti roku 2009 vzrostly o 2,4 mld. Kč, tj. o 0,8%. Veřejné výdaje (státu a zdravotních pojišťoven) z toho činily 243,3 mld. Kč (83,3%). Léčiv bylo spotřebováno za 59,0 mld. Kč, jejich podíl na celkových nákladech na zdravotnictví tak činil 20,2 %. V údajích o léčivech se odráží změna metodiky výpočtu spotřeby prováděná Státním ústavem pro kontrolu léčiv od r. 2010. Čísla uváděná ve starších statistických ročenkách, která byla vypočtena podle staré metodiky, byla podstatně vyšší. Naproti tomu čísla z materiálů firmy IMS Institute for Health Informatics, která sleduje spotřebu léčiv ve většině zemí světa, jsou naopak nižší. Příčinou zkeslení českých statistických údajů směrem nahoru může být používání tzv. „maximálních cen výrobce“ ve výpočtech prováděných SÚKL. Jde o ceny, které nesmí výrobce nebo dodavatel překročit, skutečné ceny dodávaných léků však bývají vzhledem ke konkurenci na trhu většinou mnohem nižší. Za vitaminy, prostředky na hubnutí a jiné „potravinové doplňky“ utratili Češi asi 11 mld. Kč.

Proti roku 2009 celkový objem distribuovaných léčiv narostl ve finančním vyjádření o asi 1%, v počtu doporučených denních dávek (ddd) se zvýšil o 4,7%, počet prodaných balení ale poklesl o 2,4%. Proti předchozím rokům se tempo růstu zpomalilo, předtím výdaje za léky rostly podstatně rychleji. V r. 2009 byl nárůst dokonce dvouciferný (10,4%), a to zejména v důsledku nákupu vakcín proti „prasečí“ chřipce a rovněž i zvýšení dodávek moderních, ale velmi drahých přípravků pro náročnou léčbu závažných onemocnění jako je rakovina (nárůst dodávek protinádorových léčiv tehdy činil 21,2%). K poklesu spotřeby léčiv došlo pouze v r. 2006.

Celková struktura výdajů na zdravotnictví za rok 2010 není v poslední zdravotnické ročence vydané v srpnu 2011 Ústavem zdravotnických informací a statistik (ÚZIS) uvedena, v r. 2009 spotřebovala největší část celkových nákladů (123,2 mld. Kč, tj. 43%) léčebná péče v nemocnicích. V posledních statistikách ÚZIS nebyl zveřejněn ani podíl úhrady pojišťoven za léky. V r. 2009 uhradily pojišťovny 75,5% výdajů za předepisované léky. Podíl úhrady pojišťovnami se v posledních letech snižuje s tím, jak roste spoluúčast pacientů na úhradách léků. Přesto zůstává spoluúčast pacientů na úhradách za léky v ČR jedna z nejnižších na světě.

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. Podle údajů OECD to v r. 2008 bylo např. v Německu 15,1%, ve Francii 16,4%, Spojeném království 11,8% a v USA 11,9%. V zemích střední a východní Evropy to naopak bylo více: V Polsku 22,6%, na Slovensku 28,1% a v Maďarsku dokonce 31,6%. 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 v r. 2008 byly náklady na léky na jednoho obyvatele Německu 1,56x, ve Francii 1,67x a v USA dokonce 2,47 vyšší než v ČR. Tato čísla se ale týkají jen nákladů, v počtu spotřebovaných ddd nás v Evropě předstihuje jen Řecko, Irsko, Francie a Maďarsko.

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

V r. 2010 se podle IMS Health mělo ve světě prodat léků za více než 825 mld. \$, roční nárůst měl činit asi 4%. V nejbližších 5 letech by se měl roční přírůstek pohybovat v rozmezí 3-6%, spotřebu léčiv v roce 2015 odhaduje IMS Health na 1100 mld. \$. Přitom lze v tomto období očekávat pokles cen mnoha důležitých léčiv, kterým v letech 2012-2015 skončí patentová ochrana. Zatímco podíl generik na světových prodejkách léčiv činil v r. 36%, v r. 2015 by to už mělo být 47%. Vedle nástupu generik budou ovlivňovat ceny léčiv i různá opatření k omezení nákladů na zdravotnictví, ke kterým přistupuje nejen ČR, ale řada dalších zemí světa. Na největším trhu, v USA, se v r. 2010 prodalo 37% a v 10 nejvyspělejších zemích světa s pouhou šestinou světové populace asi 80% všech léčiv. V USA vzrostla v r. 2010 spotřeba léčiv o 2,3% proti r. 2009, tempo růstu se ale snižuje: kolem roku 2000 byly nárůsty přes 10%. Také v Evropě se růst spotřeby léků zpomalil a v Japonsku dokonce klesl. Naproti tomu rychle rostla spotřeba léků v rozvojových zemích: v Latinské Americe to bylo v r. 2008 o 12,9%, v jihovýchodní Asii (bez Japonska) a Africe o 10,5%. I na těchto teritoriích se však nárůst zpomaluje. Pokud jde o terapeutické kategorie, v r. 2006 se ve světě prodávalo nejvíce léků na regulaci hladiny cholesterolu a tuků (35,2 mld \$, tj. 5,8% z celkových prodejků léčiv, z toho atorvastatin 13,6 mld.\$; zde však lze očekávat v příštích letech pokles v souvislosti s ukončením patentové ochrany a nástupem generik – v r. 2010 sice atorvastatin zůstal nejprodávanějším léčivem, prodané množství vzrostlo, tržby se však snížily na 11,92 mld. \$). Díky ročním nárůstům 12-15% obsadila v r. 2010 první místo protinádorová léčiva s podílem 6,8% (nárůst 20,5%), následovala léčiva na nemoci nervového systému, proti respiračním problémům, žaludečním vředům a antidiabetika.

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 2-16% HDP. Nejvyšší podíl výdajů mají vyspělé státy – v r. 2008 to bylo v USA 16% HDP, ve Švýcarsku 10,7%, v Německu 10,5%, Francii 11,2%, ve Spojeném království 8,7% atd., průměr zemí OECD byl 8,9% HDP. V ČR činil v r. 2003 podíl celkových výdajů na zdravotnictví 7,57% HDP, pak postupně klesal až na 6,8% v r. 2007, a pak se opět začal zvyšovat na zmíněných 7,96% v r. 2010. V položce jsou zahrnuty jak výdaje státu, tak i spoluúčast pacientů, podíl veřejných výdajů na HDP činil 6,81% v r. 2003, v r. 2007 poklesl na 5,70%. Menší podíl výdajů na zdravotnictví vykazoval ve srovnání s ČR např. Polsko (6,2% HDP) nebo Rusko (5,6%), před ČR se však dostalo Maďarsko s (8,3% v letech 2003 a 2005, 7,3% v r. 2008) i Slovensko (v r. 2003 jen 5,9% v r. 2008 ale už 7,8%). Srovnáme-li náklady na jednoho obyvatele v paritě kupní síly, pak se na zdravotní péči vydává např. v Německu 2x, ve Švýcarsku 2,6x a v USA 4,2x více prostředků než v ČR. Vyšší výdajů na zdravotnictví odpovídá do jisté míry stavu zdraví pacientů: např. v r. 2009 byla střední délka života v ČR se 74,2 roky u mužů a 80,1 u žen stále nižší než u občanů 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. Část je vracena lékárnám k odborné likvidaci. Např. v r. 2010 to bylo celkem 550 t léků za cca 3,5 mld. Kč. Nákladná je i likvidace, protože léky představují toxický odpad. Skutečné množství nespotřebovaných léků je však mnohem vyšší, protože řada léků je vyhadzována do komunálního odpadu. Některé odhady hovoří o tom, že se nespotřebuje až 25% prodaných léků. Je zajímavé, že mezi nimi 75% tvoří léky plně nebo ve značné míře hrazené pojišťovny a jsou tedy „zadarmo“ nebo „skoro zadarmo“. Přitom to jsou léky důležité pro zdraví pacienta, jako léky proti vysokému krevnímu tlaku, na snižování hladiny cholesterolu, antidiabetika, antirevmatika, a antibiotika. Svědčí to o tom, že pacienti často nedodrží předepsanou léčbu. Volně prodejné léky a potravinové doplňky, které si pacienti kupují ze svých prostředků, se vyhadzují méně často. Tyto léky se ale často používají i po skončení předepsané doby upotřebitelnosti. Řada léků je předepisována duplicitně, dvěma různými lékaři – náklady na druhé stejné léčivo mají činit 450 mil. Kč, z toho léčiv, které při dvojí dávce mohou poškodit zdraví má být za 180 mil. Kč. Plýtvání léky na předpis samozřejmě nelze zamezit tím, že pacientům léky nebudou předepisovány. Plýtvání 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 bylo jedním z opatření, která mají náklady na úhradu léků z veřejných prostředků snížit. To se skutečně stalo, protože pacienti si raději kupovali levné léky, jako je acylpyrin nebo paracetamol sami, než aby je sice měli zadarmo, ale platili regulační poplatek 30 Kč. Avšak ani zavedení regulačních poplatků plýtvání zcela nezastavilo.

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“, delší přežívání pacientů se závažnými chronickými chorobami, ale i lepší možnosti diagnostiky a častější vyšetření, které sice dává nemocným lepší šance, ale znamená i nárůst počtu léčených pacientů.

Zatímco průměrné roční náklady na zdravotní péči činily v roce 2010 ve věkové kategorii 20-24 let u žen 10.952 Kč a u mužů 7.676 Kč, ve věkové kategorii 75-79 let to už bylo 53.068 Kč u žen a 64.373 Kč u mužů. Průměrné roční náklady na léčbu pacientů s vybranými onkologickými onemocněními činily 639 tis. Kč na pacienta, přičemž takto léčených pacientů bylo 6.710.

Dalším faktorem zvyšujícím náklady je preskripce nových moderních léků. Ty sice mají méně vedlejších účinků a jsou proto velkým přínosem pro terapii, ale také jsou mnohem dražší než starší preparáty, jejichž výroba je technologicky méně náročná nebo u nichž 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 18,20 Kč, o 5 let později 77,20 Kč, v r. 2000 to bylo 115,80 Kč, v r. 2006 se i při snížení marže lékáren průměrná cena vyhoupla až na 184,30 Kč a v r. 2008 dosáhla 229 Kč. Průměrná cena léků české proveniencí (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 byl změněn způsob stanovení maximálních cen léků podle cen ve 3 referenčních státech EU, změnil se i způsob určování úhrady léků pojišťovny. Tato opatření poněkud snížila ceny léků. V r. 2010 činila průměrná cena za jedno balení léků 193,30 Kč.

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

Dříve se spoluúčast pacientů na úhradě zdravotní péče zvyšovala sice poměrně výrazně, ale spíše jen skrytě. Otevřené zvyšování přímé spoluúčasti pacientů zavedením paušálních regulačních poplatků se stalo předmětem politického boje. Poplatky sice omezily zneužívání lékařské péče a umožnily zavádění drahých moderních léků, ale jejich smysl se nepodařilo objasnit. Na značný odpor (zčásti ze strany poskytovatelů péče, zčásti „ochránců osobních údajů“, ale zejména pro podezření z tunelování zdravotnických fondů) však naráží realizace takových opatření, která by mohla i bez regulačních poplatků do značné míry omezit 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 zabránila dvojí preskripci stejných léků různými lékaři a mohla i ochránit zdraví pacienta také tím, že by byl omezen počet případů, kdy dva lékaři předepíší pacientům trpícím různými nemocemi léky, jejichž kombinace může být škodlivá. Pacienta by sice evidence poskytované terapie přímo finančně nezatížila, není však pochyb o tom, že její zavedení je spojeno s poměrně vysokými počátečními náklady i růstem administrativy. Zdravotní karty nebo jiný centralizovaný způsob evidence léčebných opatření jsou u nás v poslední době dosti diskutovaným tématem. Jejich vedení a správa se jeví jako předražené, netransparentní a objevují se i názory, že by jejich zrušení, popř. nezavádění v širším měřítku přineslo zdravotnictví úspory. Na druhé straně je však třeba si uvědomit, že podobné systémy jsou již v řadě evropských zemí běžně využívány a osvědčily se a v jiných zemích se zkouší. EU je chce celoevropsky prosadit, v USA bylo zavádění systému centrální evidence léčebných zásahů v rámci programů Electronic Health Record Incentive zahájeno v r 2011 a má být dokončeno do r. 2015.

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 a zlepšenou lékovou politikou ušetřit bez významnějších dopadů na zdraví pacientů asi 10-15% jejich celkové spotřeby. Vzhledem k podílu úhrady léků pojišťovny na celkových nákladech zdravotnictví však taková úspora ušetří jen cca 2,5-4% celkových nákladů na zdravotnictví, tj. asi 5-8 mld. Kč.

Přesto je šetření na lécích často medializováno jako neúčinnější brzda zvyšování nákladů na zdravotnictví.

Podstatně větší úspory nákladů (odhadem až 50 mld. Kč) lze dosáhnout racionalizací a specializací zdravotní péče, lepší organizací nákupu zařízení a léčebných pomůcek při něm, zamezením korupce omezováním zbytečných výkonů a snižováním doby hospitalizace pacientů. V ČR bylo v r. 2010 celkem 189 nemocnic a 157 dalších léčebných zařízení (léčebny dlouhodobě nemocných, hospice, psychiatrická zařízení atd.) s celkem 110 tis. lůžky. Počet nemocničních lůžek se sice snižuje (v r. 2001 jich připadalo na 10 tisíc obyvatel 130, ke konci roku 2010 to bylo necelých 105), stále však je mnohem vyšší než průměr bývalé patnáctky EU (66 lůžek na 10 tis. obyvatel). Rovněž průměrná ošetrovací doba na lůžku (7,3 dne) byla v ČR delší než ve většině západních zemí (např. ve Francii 5,2 dne, ve Švédsku 4,5 dne a USA 5,3 dne). V ČR připadalo v r. 2010 na 100 tisíc obyvatel 373 lékařů a spolu s Itálií, Litvou, Norskem a Řeckem patří naše země k zemím EU, kde je relativně nejvíce lékařů. Počet návštěv pacientů u lékaře je v ČR (11,4 v r. 2008) téměř dvojnásobný než je průměr EU.

Vybavení některých našich nemocnic je zastaralé, modernizace je však chaotická a často vede k nákupům drahých přístrojů, které pak nejsou řádně využívány, mnohdy i za nadsazené ceny. Nákupy předraženého vybavení jsou nepochybně spjaty s korupcí.

V r 2010 byly české nemocnice vybaveny celkem 152 počítačovými tomografy a 66 přístroji pro zobrazování pomocí magnetické rezonance. Jde o zařízení, které zvyšuje prestiž zdravotnického zařízení, které je jimi vybaveno, ale někde chybí odborníci na vyhodnocení výsledků. Pacient s podezřelým nálezem je pak odeslán na specializované pracoviště, kde se vyšetření musí opakovat. Přitom při CT vyšetření může být pacient ozářen mnohonásobně vyšší dávkou rentgenových paprsků než při běžném rentgenovém snímkování – dávka záření má být stejná jako ve vzdálenosti 2,4 km od epicentra při výbuchu atomové bomby v Hirošimě. Ještě horší ale může být špatně interpretovaný nález na nějakém orgánu, který může vyústit ve zbytečnou operaci. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) by mohlo při podezření na výskyt nádorového onemocnění počet zbytečných operací omezit. Pořízení PET stojí kolem 100 mil. Kč. Podle VZP by pro ČR mělo stačit 5 kvalitních přístrojů pro PET, zatím jich ale je již 7 a plánováno bylo vybavení 10 pracovišť. Operační robot stojí 45-50 mil. Kč. Vyplatí se, když provede alespoň 600 operací za rok, ovšem v ČR jejich využití vážně. Např. operační robot ve Fakultní nemocnici u svaté Anny provedl od května 2006 do konce r. 2008 pouze 234 operací. Přesto byl nedávno zakoupen operační robot pro blízkou nemocnici v Mostišti u Velkého Meziříčí, zde však jde o nemocnici v soukromých rukou. Problémem jsou zvýšené náklady na robotickou operaci a jejich úhrada. V ČR je robotů téměř 10, ale jen jedna nemocnice (Na Homolce) měla na jejich využití smlouvu s VZP. K neoperativní likvidaci žlučových kamenů laserem se 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 ale je 32. Využití je pak nedostatečné, v r. 2010 připadalo na jeden lithotryptor s ultrazvukovým naváděním pouze 115 výkonů za rok a 296 výkonů na lithotryptor s rentgenovým naváděním. Rozhodnutí o nákupu drahé techniky je často dáno spíše snahou o prestiž nemocnice než o zkvalitnění léčby, někdy jde o sebezáchovu – nemocnice s drahým zařízením se nesnadno ruší. Vysoká cena přístrojů se promítá do ceny lékařských výkonů. Pojišťovny sice přístrojové vybavení zohledňují při stanovení paušálů pro zdravotnické zařízení, ale ani pak úhrady často nestačí pokrýt racionální využití drahé techniky. A tak místo toho, aby drahý přístroj byl co nejvíce využíván, je jeho využití omezováno, protože je nedostatečně hrazeno. Pojišťovny se nyní snaží situaci zlepšit. Např. u PET byla úhrada významně zvýšena, ovšem s tím, že přístroj musí být využíván v průměru 12 hodin denně.

O plýtvání může jít i v případě oprávněných a zdůvodněných nákupů vybavení a služeb. Ukazuje se, že jejich ceny bývají někdy nadsazené a že tyto nákupy často provází korupce.

Podle Transparency International neprůhlednost a korupce stojí naše zdravotnictví 27 mld. Kč ročně. Dokládat to mají některé příklady. Fakultní nemocnice Ostrava v r. 2010 zakoupila kybernetický nůž pro léčbu nádorů za 200 mil. Kč, což údajně má být dvojnásobek průměrné světové ceny. Nemocnice Na Homolce zaplatila za Gamma nůž o 20 mil. Kč více než je jeho cena v USA. Aby byly nákupy zprůhledněny, mají nemocnice zveřejňovat přehledy svých nákupů i s cenami přístrojů. Současně má být vydán tzv. registr referenčních cen, z něhož správci zdravotnických zařízení vyčtou, jaké jsou průměrné ceny konkrétních přístrojů, materiálů a služeb. Další úspory by měly umožnit centrální nákupy, internetové aukce nebo to, že nemocnice nebudou využívat zprostředkovatelské firmy, kvůli nimž pak ceny významně narůstají.

Počtům lékařů, návštěv u lékaře, prováděným vyšetřením, hospitalizacím, ale 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 přitom byl 220 mužů a 120 žen 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 zpomalit růst nákladů 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 pojišťovnami 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 přínosům léčby. Bylo proto kritizováno za znevýhodňování moderních léčiv. Od r. 2008 vyhláší maximální ceny léčiv a určuje jejich úhrady Státní ústav kontroly léčiv (SÚKL). Při určení cen a úhrad nebo při jejich pravidelné revizi má SÚKL 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. Současný systém stanovení cen a úhrad je sice objektivní a průhledný (SÚKL má stanovenou důkazní povinnost), je však složitý. SÚKL nestačil provést základní revizi včas, což je předmětem kritiky. Dokončení revize bylo ohlášeno až v lednu 2012. Výsledkem revize má údajně být úspora prostředků na nákup léků ve výši až 8,3 mld. Kč.

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 vysoké náklady na vývoj léčiva. To je však pravda jen zčásti. 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 pak může být snížení dostupnosti léku. Při příliš nízkých cenách se může stát, že se výrobci nevyplatí lék do ČR dovážet nebo, že lék bude na trhu chybět v důsledku tzv. „paralelního“ obchodu. V malé míře jde o „lékovou turistiku“, kdy si zahraniční pacienti kupují levnější léky v příhraničních oblastech (to se netýká jen ČR, ale např. i Nizozemí, kam si Němci si jezdí kupovat některé léky), skutečnou hrozbou však je skupování levnějších léků distributory, kteří je pak dodávají do států, kde je cena léků vyšší. V poslední době nebyly v důsledku paralelního obchodování v ČR dostupné některé léky (např. antihypertensivum Betaloc CR). V r. 2010 se podle informací SÚKL nedostaly v důsledku paralelního vývozu k českým pacientům léky za 16 mld. Kč. Situaci má řešit novela zákona o léčivech, která by prodej léků do zahraničí zakázala a tvrdě sankcionovala.

Paralelnímu obchodu by mohlo zabránit sjednocení cen léčiv v celé EU. To je však pro ČR a další „nové země“ EU nepřijatelné, protože by znamenalo zvýšení cen většiny léčiv. I když je sjednocení cen asi ještě dosti vzdálenou perspektivou, tlak na ně se zvyšuje. Sjednocení cen léků v EU má předcházet sjednocení systémů regulace cen léčiv, které se v jednotlivých zemích dosti výrazně liší.

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 všech 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 neohlíží 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. Ještě 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 falšovanými léky, které vedly 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 údajů WHO se ve světě v r. 2005 prodalo padělaných léků za 39 mld. \$. Prodeje padělků ročně rostou o cca 13%. V některých zemích je na trhu více padělků, než řádně registrovaných léků. 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%). Země ASEAN (jihovýchodní Asie) se sice snaží falšování léků potlačit a padělatelské firmy zavírají, v Číně byl dokonce nedávno byl za přijímání úplatků za povolení falšovaných nekvalitních léčiv 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 tržištích (odhaleny byly i na západočeských tržištích). Padělán je nejčastěji lék snižující hladinu cholesterolu Lipitor (atorvastatin) fy Pfizer, následují přípravky proti impotenci Viagra, Cialis a Levitra. V posledních letech se některé padělané léky objevily i v ČR, např. anabolika prodávaná ve Fit-centrech nebo na internetu nabízené přípravky Viagra nebo Meridia pro hubnutí

**Cena léku pro pacienta** je určena nejen cenou výrobce nebo dovozce, ale i **výší úhrady pojišťovny, výší obchodní přírážky (marže) distributorů a lékáren, regulačními poplatky a DPH.** Stanovení **výše úhrady ceny léčivého přípravku ze zdravotního pojištění (reimbursement)** je jedním z neúčinnějších nástrojů regulace spotřeby léčiv.

Předepíše-li lékař stejný lék, ale od dražšího výrobce, musí si pacient rozdílnou cenou a stanovenou výší úhrady doplatit. Pacient si však musí uhradit doplatek i v případě, že v dané terapeutické skupině existuje jiný levnější lék s podobnými účinky. Ze zdravotního pojištění nejsou hrazeny doplňkové a podpůrné přípravky a přípravky s neprokázaným nebo nedostatečným účinkem. Dříve byla základem pro stanovení výše úhrady kategorizace léčiv, tj. jejich rozdělení 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 rozhoduje podle 40. části zákona o stabilizaci veřejných rozpočtů (261/2007 Sb.) o výši úhrad SÚKL. Léky jsou zařazeny do referenčních skupin s podobnou účinností a bezpečností a podobným klinickým využitím, pro které pak je stanovena **základní úhrada pro obvyklou denní dávku.**

**Základní úhrada** je stanovena ve výši odpovídající ceně nejlevnějšího přípravku skupiny zjištěné v referenčních 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. podle výsledků cenové soutěže. Nové předpisy umožňují, aby lékárník mohl nabídnout pacientům, kterým lékař předepíše dražší přípravek a kteří nechtějí na lék doplácet, levnější alternativu i bez konzultace s ošetřujícím lékařem. Toto je terčem kritiky, protože jednotlivá léčiva se liší svými hlavními i vedlejšími účinky a názory na „podobnost“ vlastností se liší. V odůvodněných případech může ale lékař na předpisu vyznačit, že 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 vyhláškou dočasná výše úhrady. Revizi systému úhrad má SÚKL provádět každoročně, ale zatím tak činí se zpožděním.

Podíl doplatků pacientů na celkových nákladech na léky roste se zaváděním nových moderních léčiv.

V r. 2002 činil podíl spoluúčasti pacientů 6,4% nákladů na zdravotnictví, v r. 2009 to už bylo 17,0%. Ještě rychleji rostl podíl spoluúčasti pacientů na nákladech za léky. Aby spoluúčast nebránila léčbě, vrací od r. 2008 pojišťovny pacientům částky přesahující 5000 Kč, které pacient zaplatil v daném roce na poplatcích nebo doplatecích. V r. 2009 byl pro určité skupiny pacientů tento limit snížen na 2500 Kč. I přes zavedení regulačních poplatků a nárůst doplatků je spoluúčast českých pacientů na nákladech na léky 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 Litva, Lotyšsko a Estonsko (45-48%). V Rusku, kde míra spoluúčasti činí dokonce více než 70%, pokračuje systém úhrad zděděný z bývalého SSSR: pacienti dostávají léky bezplatně v nemocnicích, ale ti, kteří se léčí doma, si musí léky plně hradit. Podobně tomu je v Gruzii s mírou spoluúčasti 76,9%.

Státní regulace nezaručuje jednotné ceny léčiv, protože jednotliví distributoři a lékárníci 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 lékárníci. Do konce r. 2005 nesměla marže překročit 32% ceny léčiva, od 1.1.2006 byla maximální marže snížena na 29%. Marže distributorů přitom činila 4-8%, zbytek připadal na lékárníci. Marže, která nezávisela na ceně léků, vedla k tomu, že lékárníci raději prodávaly drahá léčiva

než levná. To přispívalo k nárůstu výdajů na léky. Jiné země tomu čelily zavedením regresivní marže, která se snižuje s rostoucí cenou léčiva. Čeští lékárníci se v minulosti k regresivní marži stavěli negativně, po celkovém snížení marže ji však již v r. 2006 sami navrhli s tím, že by pomohla zejména malým lékárnám prodávajícím levné léky. MZdr regresivní 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 regresivní marže vyhlášena, návrh lékárnické komory však byl upraven. U léků v ceně do 150 Kč si lékárny spolu s distributory mohou účtovat přírůžku až 36%, u léků s cenou 151-300 Kč 33%. Pak se marže dále postupně snižuje, až u léků s cenou nad 10.000 Kč činí jen 5%. Průměrná marže byla však i po opakovaném snížení podstatně vyšší než v sousedních zemích – v Polsku si např. lékárny přirážejí k ceně od distributora v průměru 15% a v Německu dokonce jen 10%. V r. 2008 se marže lékáren dále snížila jako určitá kompenzace za výběr regulačních poplatků i za zvýšení DPH pro léčiva. Z regulačního poplatku 30 Kč za položku na lékařském předpisu by mělo zůstatvat lékárně v průměru 5,65 Kč a zbývající částka by se po odečtu DPH měla promítnout do snížení ceny léčivého přípravku, tedy i snížení doplatku pacienta. Současná průměrná marže činí 19,4%. Další změny, které by měly ovlivnit ceny léčiv, jsou očekávány v r. 2012 v souvislosti jednak se zvýšením DPH, jednak v důsledku opatření prováděných v souvislosti s reformou zdravotnictví.

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 „standards léčebné péče“, doporučení pro terapii („guidelines“), systém léčby podle diagnózy označovaný 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 to pak někdy vyúsťuje v tak negativní jevy, jako je nepředepisování skutečně potřebných léků, protože lékař má překročený limit preskripce.

## Kontrolní otázky pro zopakování

1. Proč je chemie léčiv multidisciplinárním oborem a jaké disciplíny se podílejí na jejím rozvoji
2. Co je léčivá látka a co léčivý přípravek?
3. Které přípravky jsou zákonem řazeny mezi léčiva, i když nemají prokázaný léčivý účinek a proč?
4. Čím se odlišuje léčivý přípravek od kosmetických přípravků nebo nutričních doplňků?
5. Jaké jsou účinky léčiv?
6. Proč mohou různá léčiva na různé pacienty působit různě?
7. Kdy vznikla chemie léčiv a co předcházelo jejímu vzniku?
8. Vyjmenujte alespoň tři významné historické mezníky chemie léčiv.
9. Jaké jsou současné trendy chemie léčiv?
10. Jak chemie léčiv ovlivňuje různé obory medicíny?
11. Jaké jsou základní požadavky na léčivo?
12. Jakými opatřeními je zajišťována bezpečnost léčiva?
13. Co jsou „správné praxe“ a jaký je jejich cíl?
14. Jaké jsou příčiny růstu průměrných cen léčiv?
15. Jak je určována cena léčiva pro odběratele
16. Jaká rizika představuje stanovení příliš velkých nebo naopak příliš nízkých cen léčiv?
17. Jaké nástroje má léková politika k dispozici pro regulaci spotřeby léčiv