

Základy chemie léčiv

Úvod

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

V posledním půlstoletí prošla chemie léčiv obdobím neobyčejného rozmachu a dnes patří spolu s chemií materiálů pro nanotechnologie mezi nejdynamičtější se rozvíjející obory chemie. Dynamika oboru ale sebou nese potřebu se neustále vyrovnávat s novými poznatky. Úloha organického chemika v této oblasti je velmi důležitá a bude zdůrazněna na příkladech praktického přístupu k výzkumu a vývoji léčiv. Problematika léčiv se ovšem neomezuje jen na aplikace organické chemie, ale má multidisciplinární charakter. Naše společnost je společností informační. K dispozici jsou dnes na počítačích na pouhé kliknutí „velká data“ – obrovské množství informací z různých oblastí souvisejících s hledanou problematikou. Problémem přitom je jejich vyřízení a správné vyhodnocení. Pro řádné pochopení současné problematiky chemie léčiv je přitom třeba mít určitý přehled i o dalších oblastech, které s výzkumem, vývojem, výrobou, ale i s distribucí a použitím léčiv souvisejí a je ovlivňují. Každé z těchto oblastí by bylo možné věnovat samostatné cykly přednášek. Informace o nich přednášené v tomto cyklu mohou sice být jen velmi stručné, nelze se ale o souvisejících oblastech nezmínit. Účelem je získání alespoň základního přehledu, na něž by pak u těch, kteří se ve svém budoucím zaměstnání budou léčivy zabývat, mohlo navázat prohlubování specifických znalostí v určité specializované oblasti.

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, která nás učí, jak léky působí, 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 v minulosti často přispívala šťastná náhoda, postupně se však začal prosazovat racionální přístup.

Ten dnes vychází z pochopení biologické a biochemické podstaty onemocnění. Jakmile se zjistí, že určité onemocnění je spojeno s abnormálními biochemickými procesy v buňkách a tkáních, začne hledání látek, které by mohly tyto procesy ovlivnit žádoucím směrem.

Toto hledání může být virtuální spočívající v počítačovém modelování interakcí různých molekul s cílovými strukturami v organismu nebo může vycházet ze známých nebo předpokládaných vztahů mezi strukturou různých látek k jejich biologickému účinku, vždy však vyústí v testování různých kandidátů na nová léčiva, screeningu. Přitom se zprvu většinou naleznou látky, které jsou sice účinné, ale stále mají mnohé nedostatky. Proto ještě nejsou konečným léčivem s optimálními vlastnostmi, ale pouze určitým vodítkem pro další dopracování struktury. K tomu dochází ve druhé fázi výzkumu a vývoje, v tzv. fázi návrhu. Přitom se různě obměňuje struktura vodítkové látky a zjišťuje, jaký to má efekt. V minulosti k tomu vedla pracná a zdlouhavá postupná syntéza a testování různých derivátů, dnes situaci usnadňují nové syntetické metodiky, prohlubující se znalosti vztahů mezi strukturou a vlastnostmi látek a moderní výpočetní technika. Jakmile je vyvinuta látka, která má požadované vlastnosti, je třeba vypracovat pro její výrobu optimální technologický proces a současně i analytické postupy pro hodnocení kvality. Pak je ještě zapotřebí látku zpracovat do formy vhodné pro podání pacientovi jako léčivo. To je úkolem farmaceutické technologie.

Léčiva musí být kvalitní, bezpečná a účinná, což musí být prokázáno náročným testováním. To zahrnuje jak testy chemické, tak i biologické, které vrcholí klinickými zkouškami u člověka. Jejich výsledky pak jsou předkládány k posouzení lékovým autoritám v žádosti o povolení léčiva.

Do tohoto cyklu proto bude proto 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 rovněž nelze v tomto cyklu přednášek opomenout.

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

Někdy se hovoří o tom, že moderní medikamentózní terapie stojí na několika pilířích: nízkomolekulárních léčivech, biopolymerních léčivech reprezentovaných zejména protilátkami a posledními, zatím teprve budovanými pilíři, které tvoří „imunoterapie“, genová a buněčná terapie.

I když hlavní pozornost věnujeme problematice nízkomolekulárních léčiv, pro získání uceleného obrazu o současných trendech nelze ani další pilíře opomenout – a to zejména v souvislosti s moderní protinádorovou terapií.

Některé aspekty chemie léčiv budou ilustrovány v doplňkových materiálech zabývajících se stručnou historií chemie léčiv a případovými studii. Jedna případová studie je věnována problematice tamoxifenu, léku, který blokuje receptory ženského pohlavního hormonu estrogenu v buňkách nádorů prsu a problémům, které přineslo jeho využití i v prevenci. Materiál o dilevalolu poměrně podrobně popisuje vývoj chirálního léčiva, které mělo nahradit dříve používaný racemát. To se však nestalo a proto mohly být zveřejněny detaily z průběhu jeho vývoje. Sildenafil (známý pod 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. Text o inhibitech kinasu BCR-ABL informuje o moderních přístupech k výzkumu a vývoji jednoho typu cílených protinádorových léčiv.

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 opřela od empirie a stala se svěbytnou exaktní chemickou disciplínou.** Moderní trend výzkumu a vývoje léčiv, který se prosazuje od 90. let minulého století, je označován jako **translační výzkum** (translational research). Jeho charakteristickým rysem je úzká spolupráce odborníků z různých odvětví a rychlé promítání poznatků z jedné oblasti do druhé, především přenos klinických dat do laboratoří („od pacientova lůžka na laboratorní stůl“). Jak již bylo zdůrazněno, současná farmakochemie je **interdisciplinární obor**, 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.

Ve srovnání s koncem 20. století se v posledních letech snížil počet nově povolených léčiv.

To ale neznamená, že by výzkum a vývoj léčiv byl za zenitem a že pro každé významné onemocnění jsou k dispozici účinné léky. Pokles počtu nově povolených léčiv je spíše důsledkem značného zpřísnění 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 (infekce virem Zika, SARS, „MERS-CoV“ = blízkovýchodní respirační syndrom způsobený koronavirem, heartlandská nemoc přenášená klíšťaty a způsobená fleboviry, horečka chikunguya), infekční agens (např. viry „prasečí“ a „ptačí“ chřipky) mutují, roste počet alergií a nemocí způsobených environmentálními faktory a nezdravým životním stylem

- bakterie, viry a nádorové buňky se stávají rezistentními vůči dosavadním léčivům
- objevují se léčiva eliminující nebo alespoň zmírňující poruchy, u nichž se dříve možnost medikamentózní léčby vůbec nepředpokládala (deprese, impotence, inkontinence, apod.)
- se stárnutím populace se zvyšuje počet degenerativních i dalších onemocnění
- objevují se možnosti chemoprevence různých onemocnění
- 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
- stále je třeba zvyšovat selektivitu léčiv, aby terapeutický zásah byl přesněji zacílen na nemocné buňky a tkáně a aby vedlejší účinky byly minimalizovány („cílená léčiva“)
- farmakoterapie se stává součástí integrované léčby (např. podávání imunosupresiv při transplantacích)
- nové možnosti diagnostiky umožňují přechod k personalizované terapii, „léčení na míru“, tj. podávání takových léčiv, která pro daného pacienta přinesou co nejvyšší terapeutický užitek
- růst konkurence a zvyšování nákladů 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 zákoně 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 bude 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 přírodního nebo syntetického původu nebo jsou přírodními produkty, které mohou být definovaným způsobem chemicky 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 nyní používá kolem 1500 individuálních léčivých látek, z toho je 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 desítky tisíc daltonů (např. protinádorové léčivo trastuzumab má mol. hmotnost 145,5 tis.D)

Léčivé přípravky obsahují specifikovaná množství jedné nebo více léčivých látek, obvykle ve směsi s pomocnými látkami (excipienty). Forma léčivého přípravku je dána způsobem podání. Ten závisí na vlastnostech léčivé látky (chemická i metabolická stabilita, rozpustnost, biologická dostupnost apod.), 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** 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 tam jsou řazeny i 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 (fecky homioios = 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 bývají extrahovány z rostlin, živočišných tkání nebo i minerálů vodou nebo alkoholem. Aby neškodily, musí být dostatečně naředěny. Princip léčení podobného podobným není zcela nesprávný, využívá jej i moderní medicína, např. při očkování oslabenými bakteriemi nebo viry. Hahnemannův princip „potencování“ látky velkým ředěním – „čím více látku zředíte, tím je výsledný lék účinnější“ ale znamená, že pacient bývá léčen prakticky nulovou dávkou látky. Aby došlo k „potencování“ a „dynamizování“ musí být ředění prováděno specifickým způsobem, kdy se např. nádobou s ředěnou směsí uhodí desetkrát o koňskou kůži. Látky nebo extrakty vyvolávající podobné příznaky jako nemoc (např. v případě populárního homeopatického přípravku Oscillococcinum jde o asepticky zfiltrovaný autolyzát jater a srdce divoké kachny, o níž se mylně předpokládalo, že je nositelem oscilokoka, který podle tehdejších představ měl způsobovat chřipku) se přitom se opakovaně ředí vodou nebo laktosou (pevné nerozpustné produkty) buď desetinásobkem (ředění „D“) nebo stonásobkem („C“), někdy i tak, že se obsah nádoby vyleje nebo vysype a pak znovu naplní. Počet ředění se vyjadřuje číslem za písmenem. Jestliže např. homeopatický lék nese označení C 12, pak účinná látka byla zředěna 100¹² krát, tj. 10²⁴krát. Mol látky obsahuje 6,02 x 10²³ molekul. V 1 l roztoku nebo 1 kg pevného homeopatického přípravku potence C12 tak nemusí být ani jedna molekula látky – a přitom pacient užívá jen několik kapek nebo malých pilulek léku (přípravek Oscillococcinum má dokonce ředění C200 – přičemž 100²⁰⁰ je víc, než počet atomů v celém vesmíru). Homeopaté vysvětlují účinek způsobem ředění – „potencováním a dynamizováním“, který má zaručit, že látka zanechá v přípravku svůj „otisk“ nebo „energií“ (podle jednoho českého homeopata může jít i o určité uspořádání subatomárních částic). Homeopatické léky jsou nesporně bezpečné, pokud jde o účinek, tak ten se může občas projevit v důsledku tzv. placebového efektu („víra tvá tě uzdravila“), který bývá zesílený důkladným pohovorem homeopata s pacientem. Nemá proto u nich být uváděna léčebná indikace. Pokusy prokázat účinnost srovnáním s placebem vesměs selhaly, což homeopaté omlouvají právě nutností individuálního přístupu.

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 **zásad správné výrobní praxe** (SVP, anglicky Good Manufacturing Practice, GLP). Tyto podmínky zatím nemusí splňovat výroba tzv. potravinových doplňků nebo kosmetických přípravků, které zákon mezi léčivé přípravky neřadí. V r. 2010 však formuloval americký FDA zásady SVP i pro výrobu potravinových doplňků. Ty jsou sice mírnější, než požadavky SVP pro léčiva, přesto znamenají značné zpřísnění dosavadních podmínek výroby a kontroly.

Potravinové doplňky, jako jsou různé vitaminové přípravky, minerální látky apod., nebo **kosmetické přípravky** (včetně tzv. „léčebné kosmetiky“) **musí být bezpečné, ale nemusí být účinné**. Některé účinné samozřejmě jsou (třeba vitaminové přípravky), účinnost jiných, která nemusí být prokazována řádnými klinickými zkouškami, bývá ale sporná. Údaj „klinicky zkoušeno“ často uváděný na obalech bývá 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 bezpečnost potravinových doplňků a přípravků tzv. léčebné kosmetiky 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 díky obsahu anabolických steroidů, které jsou jinak dostupné jen na lékařský předpis, protože mívají nebezpečné vedlejší účinky. SZÚ kromě posuzování bezpečnosti kontroluje také 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 často mít zajímavý léčebný účinek. Rostliny obsahují mnoho účinných látek, řada z nich se dokonce izoluje a pak používá jako chemická léčiva.

Výhodou nativních rostlinných přípravků může být to, že obsahují směsi účinných nebo i dalších látek, u nichž se projevuje synergický účinek, tj. směs může být účinnější, než by činil součet účinků jejich jednotlivých složek. Nevýhodou ale je 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 se standardizovaným obsahem, jiné mohou mít nanejvýš charakter potravinových doplňků, popř. kosmetických přípravků.

Rostlinné přípravky – na rozdíl od chemických léčiv – bývají 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, z nichž 5 je značně toxických, protože 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. U nás jsou ale běžně prodávány. V poslední době byl v Evropě zakázán dovoz některých rostlinných přípravků tradiční čínské medicíny připravovaných z rostlin rodu *Aristolochia* (podražcovité, do tohoto rodu patří i u nás rostoucí *Aristolochia clematis*), které obsahují silně kancerogenní kyselinu aristolochovou (v ČR však jsou tyto přípravky nadále nabízeny na internetu).

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. 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 relativně rychlým růstem a dělením rakovinných buněk. Jako protinádorová léčiva se proto používají látky, které růst a dělení buněk zastavují. Jejich zásah ale nebývá specifický a může ovlivnit i normální tkáňové buňky. Ty většinou rostou pomaleji a dělí se méně často, takže nebývají protinádorových léčiv příliš poškozovány. Existují ale výjimky, jimiž jsou např. krvinky, které se vytvářejí v kostní dřeni, buňky vlasových kořínků nebo buňky žludeční a střevní sliznice. Vedlejším účinkem léčiv zastavujících růst nádorových buněk proto bývá přechodně narušení krvetvorby, vypadávání vlasů, nevolnost a 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 více různých biomakromolekul, např. enzymů, které se podílejí na určitých biologických procesech, jakými je např. dělení buněk. Léčivo interagující 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. v rozdílné aktivitě určitého enzymu v buňce způsobené rozdílným počtem jeho molekul nebo změnou jeho prostorové stavby.

Změny složení a prostorové stavby mohou být tak malé, že cílová struktura zůstane funkční, mohou však mít dopad na její interakci s léčivem. Často bývají takové změny výsledkem bodové mutace, záměny jediné báze v řetězci DNA genu. Následně je pak změněna jedna aminokyselina v genem kódovaném proteinu, který je cílovou strukturou léčiva. Na pacienta s pozmeněným 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 pozornost v souvislosti s tzv. 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 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 genů. Přepis genů přitom závisí jednak na epigenetických změnách v buňce, jednak na přítomnosti, množství, struktuře a aktivitě malých interferujících a dalších nekódujících ribonukleových kyselin, které mohou ovlivňovat transkripci a/nebo translaci.

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 může narůst koncentrace léčiva v organismu 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., jejichž molekuly 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 protinfekčním 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 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 diethylenglykol. V Číně si nedávna podobná záměna propandiolu za diethylenglykol vyžádala 14 životů a ještě na konci první dekády 21. století byl diethylenglykol používán ve falšovaných zubních pastách Sensodyne.

Nové zákony zavedly také kategorii léčiv na předpis. Do té doby si kromě narkotik mohl každý pacient zakoupit v lékárně jakýkoliv lék. Od r. 1940 byly zákony o léčivech doplňovány. U nových léčiv se 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 kvalitní, vyústila ve formulování zásad již zmíněné „**správné výrobní praxe**“ (SVP, anglicky Good Manufacturing Practice, GMP), souboru požadavků a opatření, kterými se musí řídit každý výrobce léčiv.

Nedodržuje-li výrobce zásady SVP, nesmí své výrobky prodávat jako léčiva. Platí to jak o léčivých přípravcích, tak i o léčivých látkách. U těch musí být zásady SVP respektovány alespoň při výrobě posledních meziproductů syntézy a zejména finální účinné látky, nazývané aktivní farmaceutická nebo někdy také medicínská ingredience (zkratka API nebo AMI). Není-li tomu tak, mohou být produkty nabízeny a prodávány jen jako chemikálie, samozřejmě za nižší cenu než by byla cena léčivé látky vyrobené v souladu se SVP. Nesmí být přímo používány v léčivých přípravcích, nanejvýš jako surovina k dalšímu dočištění. 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 zejména 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.

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, rodily 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“ lék těhotným ženám pro potlačení ranní nevolnosti. Lék je sice výtečným sedativem a hypnotikem, protože však blokuje růst nových cév má však teratogenní účinek, tj. negativně působí na růst embrya v děloze. To se však zjistilo, až se narodily poškozené „conterganové“ nebo také „tuleňovité“ děti s nevyvinutými končetinami. Předtím nikoho nenapadlo, že by léky dobře snášené dospělými, mohly škodit dosud nenarozeným dětem a teratogenní účinky se nezjišťovaly. 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 „životu“ 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.

Léčiva, která se při klinickém zkoušení jeví jako zcela bezpečná, mohou po uvedení na trh a způsobit u některých pacientů závažné zdravotní problémy. Byl proto zvýšen důraz na sledování vedlejších účinků i po uvedení léčiva na trh, **farmakovigilanci**.

Jakmile je léčivo povoleno, dostane se k širšímu okruhu pacientů než při klinických zkouškách. U některých skupin pacientů mohou proto být zjištěny závažné vedlejší účinky, které se předtím neprojevíly. Když se ukáže, že jejich příčinou byl nový lék, nařídí autority doplnění údajů o varování, že lék nesmí být v určitých případech předepisován, např. bere-li pacient i další léky. V krajních případech může být dokonce nařízeno jeho stažení z trhu, Někdy stáhnou lék dobrovolně i sami výrobci, aby předešli soudním žalobám a placení odškodného poškozeným.

Dodržování stále se zpřísňujících požadavků na bezpečnost, účinnost a kvalitu je nákladné a je jednou z příčin růstu cen léčiv.

Do cen léčiv 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 podle některých pramenů vyšplhaly na 1,3 – 1,7 mld. \$. Podílejí se na tom především náklady na klinické zkoušky. Výsledky klinických zkoušek jsou přísně posuzovány odbornými skupinami nezávislými odborníky lékových úřadů. Přitom se může stát, že výsledky nejsou takové, aby léčivo bylo povoleno, takže výrobce může vysoké náklady na výzkum a vývoj odepsat. Závěrečná fáze III klinických zkoušek nových léčiv skončila v posledních letech úspěšně jen pro 60% přípravků a i z těch bylo povoleno jen něco přes 80%.

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 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 dokonce až na desetinu původní ceny.

Nová léčiva bývají účinnější než stará, ale většinou i mnohem dražší. Náklady na léky proto často 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.

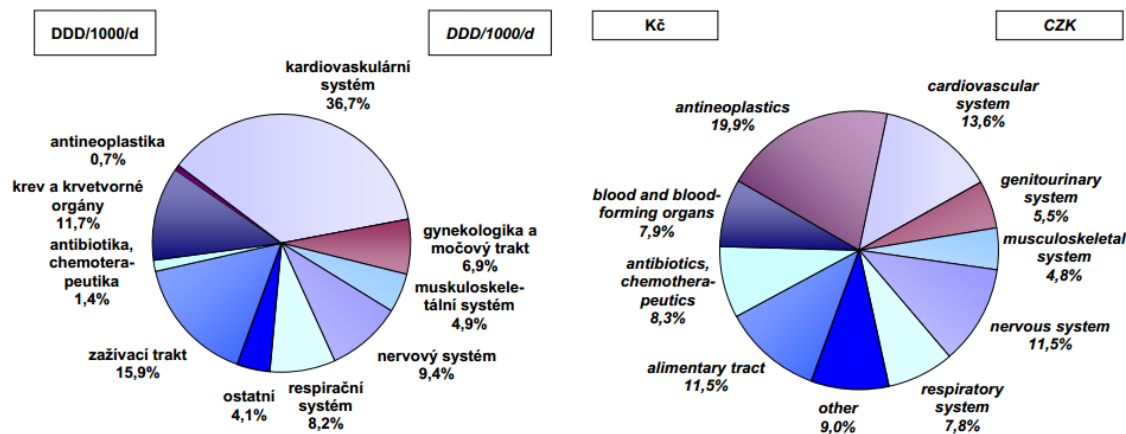
Podle posledních v ČR zveřejněných statistických dat (<http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky> resp. <https://www.czso.cz/csu/czso/vysledky-zdravotnickych-uctu-cr-2015>) činily v r. 2014 v ČR (mezinárodní statistiky přinášejí novější údaje) celkové náklady na zdravotnictví (nejen na samotnou léčebnou péči, ale i na doplňkové zdravotní služby, jako je rehabilitace, prevence, správa zdrav. systému apod.) 350,4 mld. Kč, tj. 33. 252 Kč na obyvatele. Jejich podíl na HDP představoval podle nové metodiky výpočtu 8,2%. Náklady na zdravotnictví v minulých letech sice rostly, jejich růst se ale zpomaloval a podíl na HDP klesl. Veřejné výdaje (státu a zdravotních pojišťoven) činily 296,9 mld. Kč (84,7%), občané uhradili 43.1 mld. Kč (12,3%). Z celkové struktury výdajů vyplývá, že největší část nákladů (38,6%) spotřebovala ústavní péče (v nemocnicích, LDN a dalších zdravotnických ústavech), ambulantní péče se na nákladech zdravotnictví podílela 20,0%. Léčiva a dalších zdravotnických potřeb bylo podle Ústavu zdravotnických informací a statistik spotřebováno za 65,8 mld. Kč (v cenách výrobců, Český statistický úřad uvádí částku 72,7 mld. Kč, rozdíl může vyplývat z použití jiných cen). Podíl nákladů za léky na celkových nákladech na zdravotnictví činil 18,8 %. Ve srovnání s rokem 2012 náklady za léky klesly o 4,1%, přestože počet „definovaných denních dávek“ ddd i balení vzrostl. Tržby lékáren od pacientů za volný prodej léků a zdravotnických potřeb činily 11,4 mld. Kč, za léky na recept doplatili pacienti 9,1 mld. Kč. Příjmy od pacientů tak činily celkem 31,2 % z celkových nákladů za léčiva a zdravotnické prostředky. V r. 2013 činil průměrný doplatek pacientů včetně regulačních poplatků 136 Kč na recept. Na 1 obyvatele připadalo 6,6 receptů, proti poslednímu roku před zavedením regulačních poplatků (2007) počet receptů klesl na 77%. Ze statistických dat, která byla dosud v ČR zveřejněna zatím nelze vyvodit, jaké dopady na preskripci a spotřebu léků mělo zrušení zdravotnických poplatků za návštěvu lékaře a recept.

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 (<http://www.oecd.org/health/health-systems/Table-of-Content-Metadata-OECD-Health-Statistics-2016.pdf>) resp. <http://www.oecd.org/health/health-data.htm>) to v r. 2015 bylo (spolu se zdravotnickými prostředky) proti ČR se 17,1% (údaj statistik OECD, podle výše zmíněného údaje ÚZIS 18,8%) např. v Německu 14,5%, ve Francii 15,0%, Švýcarsku 10,8% a v USA 12,3%. V zemích střední a východní Evropy to naopak bylo více: v Polsku 20,9%, na Slovensku 27,0% a v Maďarsku dokonce 30,2%. Průměr za všechny země OECD činil 16,3%. Vzhledem k vyšším celkovým nákladům na zdravotnictví je ale 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. 2015 byly vynaložené náklady na léky připadající na jednoho obyvatele v Německu 2,14x, ve Francii 1,79x a v USA dokonce 2,73x vyšší než v ČR. Tato čísla ale mohou být zkreslená tím, že se do nich mohou promítat i vyšší ceny léků v uvedených zemích.

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. 2015 se podle údajů IMS Health mělo ve světě prodat léků za 424,8 mld. \$ (v cenách výrobců, po započtení slev a rabatů by to mělo být 309,5 mld. USD), nárůst od r. 2014 by přitom měl činit 12,2%. Očekávan byl pokles cen mnoha důležitých léčiv, kterým do r. 2015 měla skončit patentová ochrana. Podíl generik na světových prodejkách léčiv měl v r. 2015 dosáhnout až 47%. Vedle nástupu generik ovlivňovala snižování cen léčiv i různá opatření k omezování růstu nákladů na zdravotnictví, ke kterým přistupuje nejen ČR, ale řada dalších zemí světa. Na druhé straně celkovou cenovou hladinu zvyšovaly enormně rostoucí ceny nových léčiv, zejména protilátek a dalších tzv. biologických léčiv. V r. 2015 bylo schváleno 45 zcela nových léčiv, v r. 2016 ale došlo ke značnému poklesu nových léčiv na 26.

Pokud jde o terapeutické kategorie, stejně jako v minulých letech se v tzv. doporučených denních dávkách (ddd) spotřebovalo nejvíce léků na poruchy a choroby srdce a cév, zejména na regulaci hladiny cholesterolu a tuků, a to jak celosvětově, tak i v ČR (v ČR v r. 2015 to bylo 2.333 mil ddd). V cenovém vyjádření přitom ale zaznamenaly největší objemy prodejků léky proti rakovině – antineoplastika (14.256 mil Kč). Strukturu distribuce léků z jednotlivých terapeutických kategorií v ČR ilustrují následující grafy ze Zdravotnické ročenky 2013 (novější údaje podobně graficky zpracovány zatím nebyly) :



V r. 2015 přineslo celosvětově nejvyšší tržby – přes 19 mld\$ – antivir otikum sofosbuvir firmy Gilead Sciences, revoluční lék proti žloutence, který je dodáván jednak samostatně jako přípravek Sovaldi (5,3 mld. \$), jednak v kombinaci s dalším antivirotikem ledipasvirem v přípravku Harvoni (13,9 mld. \$). Z jednotlivých přípravků obsadila první místo Humira, (AbbVie) se 14,0 mld. \$, monoklonální protilátka adalimumab s protizánětlivým účinkem, určená k léčbě reumatoidní artritidy, psoriázy, Crohnovy choroby a vředového zánětu tlustého střeva. Po přípravcích Humira a Harvoni následovaly fúzní protein etanecept (Enbrel, Amgen/Pfizer) s 8,7 mld. \$ a monoklonální protilátka infliximab (Remicade, Johnson/Merck) s 8,4 mld. \$ určené opět k léčbě reumatoidní artritidy. Všechny tyto léky patří do skupiny tzv. „biologických léků“, které zatím nemají generické ekvivalenty a (nejen proto) jsou velmi drahé. Mezi 10 léčiv s největšími tržbami patří ostatně jen tři přípravky s nízkomolekulárními účinnými složkami.

Objem prostředků, které má zdravotnictví k dispozici z pojistného a dalších zdrojů, roste pomaleji než náklady na moderní zdravotní péči využívající nové nákladné techniky a vybavení i nová nákladná léčiva. 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 2-18% HDP. Nejvyšší podíl výdajů mají vyspělé státy – v r. 2015 to bylo v USA 16,9% HDP, ve Švýcarsku 11,5%, ve Francii 11,0%, Německu 11,1% a ve Spojeném království 9,8% atd., průměr zemí OECD byl 9,0% HDP. V ČR činil v r. 2013 podíl celkových výdajů na zdravotnictví 7,8% HDP, pak postupně klesal až na 7,5% v r. 2015. V položce jsou zahrnuty jak výdaje státu, zdravotnických pojišťoven i spoluúčast pacientů. Menší podíl výdajů na zdravotnictví vykázalo ve srovnání s ČR např. Polsko (6,3% HDP), z nečlenských zemí OECD Rusko (5,9%, údaj je za rok 2014). Srovnáme-li zdravotní náklady na jednoho obyvatele v paritě kupní síly, pak se na zdravotní péči vydává např. v Německu 2,1x, ve Švýcarsku 2,8x a v USA 3,8x více prostředků než v ČR. Výši výdajů na zdravotnictví odpovídá do jisté míry stav zdraví pacientů: např. v r. 2014 byla střední délka života v ČR se 75,8 roky u mužů a 82,0 u žen stále nižší než činil průměr zemí OECD (77,9 resp. 83,3 roku). Potěšitelné ale je, že se u nás střední délka života prodlužuje – od r. 1990 do r. 2014 to bylo o 6,5 let u žen a 7,6 let u mužů.

Náklady vynaložené za léčiva většinou 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, v r. 2011 to např. bylo 245 t léků za téměř 1 mld. Kč. Likvidace je nákladná, protože léky představují toxický odpad. Kromě toho byly nespotřebované léky za 155 mil. Kč odevzdány lékařům a odhadem za 400 mil. Kč byly nespotřebované léky vyhozeny. Některé odhady jsou ale vyšší a hovoří o tom, že se nespotřebuje až 5-10% prodaných léků. Je zajímavé, že to ze 3/4 jsou léky plně nebo ve značné míře hrazené pojišťovny a jsou tedy pro pacienty „skoro zadarmo“. Přitom to jsou důležité léky pro zdraví pacienta: proti vysokému krevnímu tlaku, na snižování hladiny cholesterolu, antidiabetika, antirevmatika, a antibiotika. Svědčí to mimo jiné i o tom o tom, že pacienti někdy nedodrží předepsanou léčbu. Volně prodejné léky a potravinové doplňky, které si pacienti kupují ze svých prostředků, se vyhazují méně často. Tyto léky se ale často používají i po skončení předepsané doby upotřebitelnosti. Řada léků je také předepisována duplicitně, dvěma různými lékaři – náklady na druhé předepsané stejné léčivo byly odhadovány na 450 mil. Kč, z toho léků, které při dvojí dávce mohou poškodit zdraví, bylo za cca 180 mil. Kč. Plýtvání nezastavila ani různá opatření lékové politiky, kdy se např. v r. 2006 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 snížilo náklady na úhradu léků z veřejných prostředků, což plýtvání léky sice poněkud omezilo, ale zcela nezastavilo. Pacienti si raději kupovali levné léky, jako je acylpyrin nebo paracetamol sami, než aby je sice měli zadarmo, ale platili regulační poplatek 30 Kč.

Hlavní příčinou růstu nákladů na léky je ale postupné prodloužování střední doby života a s tím rostoucí počet „nemocí stáří“, delší přežívání pacientů se závažnými chorobami 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 r. 2012 ve věkové kategorii 20-29 let u žen 11.666 Kč a u mužů 7.535 Kč, u pacientů starších 80 let to už bylo 50.367 Kč u žen a 55.841 Kč u mužů. Drahá je léčba některých onemocnění. V r. 2012 stály speciální léky pro 18 tis. pacientů 5,615 mld. Kč. 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 bývají účinnější a mají méně vedlejších účinků, ale také jsou mnohem dražší než starší preparáty, jejichž výroba je technologicky méně náročná nebo u nich 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 proveniencce (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 zvolnila nárůst cen. V r. 2015 činila průměrná cena za jedno balení léků 232 Kč.

Ve snaze zbrzdit růst nákladů na zdravotnictví se v minulých letech zvýšila míra spoluúčasti pacienta na platbách, se zrušením většiny tzv. regulačních poplatků se ale situace mění.

Před rokem 2008 se spoluúčast pacientů na úhradě zdravotní péče zvyšovala spíše jen skrytě. Otevřené zvyšování přímé spoluúčasti pacientů zavedením paušálních regulačních poplatků v r. 2008 se stalo předmětem politického boje. Poplatky sice poněkud omezily zneužívání lékařské péče a dokonce umožnily lepší dostupnost nových moderních léků, ale jejich smysl se nepodařilo pacientům objasnit. Zrušení poplatků proto představovalo zajímavé lákadlo pro voliče a po nástupu nové vlády v r. 2014 byla většina poplatků zrušena.

Na určitý odpor (zčásti ze strany poskytovatelů péče, zčásti „ochránců osobních údajů“, ale také pro podezření ze z možného zneužití) naráží i realizace jiných opatření, která i bez zvyšování spoluúčasti pacientů mohou do značné míry omezit zbytečné návštěvy zdravotnických zařízení, duplikovaná vyšetření a opakovanou preskripci stejného nebo podobného léku několika lékaři.

Jde o centrální shromažďování a sdílení informací o tom, kolik a jakou zdravotní péčí pacient čerpá a kolik to stojí a o povinné zavedení elektronických receptů. Tato opatření přitom mohou ochránit zdraví pacienta i tím, že by byl omezen počet případů, kdy dva lékaři předepíší pacientům trpícím různými nemocemi léky, jejichž kombinace může být škodlivá. Pacienta evidence poskytované léčebné péče přímo finančně nezatěžuje. Není však pochyb o tom, že její zavedení bude spojeno s poměrně vysokými počátečními náklady. Obavy jsou zejména z nárůstu administrativy a netransparentního vedení a správy dat. 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 hodlá prosadit celoevropsky, v USA bylo zavádění systému centrální evidence léčebných zásahů v rámci programů Electronic Health Record Incentive zahájeno v r 2011 a 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 7-12 mld. Kč.

Přesto je šetření na lécích často medializováno jako neúčinnější brzda zvyšování nákladů na zdravotnictví. Podstatně větší úspory nákladů (odhadem snad až 50 mld. Kč) by bylo možné dosáhnout racionalizací a specializací zdravotní péče, lepší organizací nákupu zařízení a léčebných pomůcek, zamezením korupce při něm, omezováním zbytečných výkonů a snižováním doby hospitalizace pacientů.

V ČR bylo v r. 2013 celkem 188 nemocnic s 57 tis. lůžky a 158 dalších léčebných zařízení (léčebny dlouhodobě nemocných, hospice, psychiatrická zařízení atd.) s celkem 21,5 tis. lůžky. Počet nemocničních lůžek se sice snižuje (v r. 1990 jich připadalo na tisíc obyvatel 10, ke konci roku 2014 to bylo 6,5), stále však je mnohem vyšší než průměr zemí OECD (4,7). Rovněž průměrná ošetrovací doba na lůžku (9,4 dne) byla v r 2014 v ČR delší než ve většině západních zemí (např. ve Francii 5,6 dne, ve Švýcarsku 8,5 a v USA jen 4,8 dne). V r. 2013 půsilo v ČR 38.776 lékařů (bez zubních lékařů) a počet návštěv pacientů u lékaře byl v ČR (11,1) podstatně vyšší než průměr EU nebo zemí OECD (6,8).

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

Podle Eurostatu (http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics) umíralo v ČR v r. 2013 (novější údaje nebyly zatím k dispozici) na onemocnění oběhové soustavy 670, onemocnění srdce 364 a na rakovinu 290 obyvatel ze 100 tisíc. Průměr v EU přitom byl 383, 132 resp. 265 úmrtí na 100 tisíc obyvatel. Např. na srdeční příhody tak u nás umíralo 2,8krát více lidí, než je průměr v EU. Údaje různých statistik (vedle zmíněných dat Eurostatu i statistiky OECD, WHO, ale i české Zdravotnické ročenky) jednak ukazují, že **životní styl Čechů zatím často přináší zdravotní rizika**, protože zaujímáme přední místa v počtu kuřáků, spotřebě alkoholu nebo podílu obézních, **zčásti ale nasvědčují tomu, že čeští pacienti nejsou adekvátně léčeni**. Potřebné změny se však nedaří prosadit.

Pravdou je, že vybavení některých našich nemocnic je zastaralé, modernizace je však chaotická a často vede k nákupům předražených přístrojů, které pak ani nejsou řádně využívány.

V r 2014 byly české nemocnice vybaveny celkem 159 počítačovými tomografy a 78 přístroji pro zobrazování pomocí magnetické rezonance. Jde o zařízení, která zvyšují prestiž zdravotnického zařízení, které je jimi vybaveno. Někde ale 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 – u starších počítačových tomografů má být dávka záření 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 dalších 3 pracovišť.

Operační robot stojí 45-50 mil. Kč. Vyplatí se, když provede alespoň 600 operací za rok, ovšem v ČR jejich využití vážně. Problémem jsou zvýšené náklady na robotickou operaci a jejich úhrada pojišťovny. V ČR je robotů téměř 10, ale ne vždy je jejich využití zaručeno smlouvami s pojišťovny. K neoperativní likvidaci žlučových kamenů laserem se mohou používat lithotryptory. Jeden stojí asi 17 mil. Kč. V ČR jich bylo celkem 32. Vzhledem k omezenému použití by jeden lithotryptor měl stačit asi na 1 mil. obyvatel. 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 vybavením se nesnadno ruší a někdy dokonce o korupční chování. 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 asi 27 mld. Kč ročně. Dokládá to mají některé příklady. Fakultní nemocnice Ostrava zakoupila v r. 2010 kybernetický nůž pro léčbu nádorových onemocnění za 200 mil. Kč, což údajně má být dvojnásobek průměrné světové ceny. Nemocnice Na Homolce zaplatila za Gama nůž o 20 mil. Kč více než je jeho cena v USA. Podle provedených auditů nakoupily české nemocnice v letech 2007-2012 z evropských fondů 200 přístrojů, z čehož asi čtvrtina byla údajně předražena, celkem za 112 mil. Kč. Aby byly nákupy zprůhledněny, mají nemocnice zveřejňovat přehledy svých nákupů i s cenami přístrojů. Současně měl 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.

Vraťme se ale k lékům. U těch nelze náklady výrazně snižovat bez dopadů na zdraví pacientů. Většina států se ale 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 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 přínosům léčby. Bylo proto kritizováno za znevýhodňování moderních léčiv. Od r. 2008 vyhláší maximální ceny léčiv a jejich úhrady určuje 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 v „referenčních“ státech s podobnou ekonomikou (u dovážených léků), má ale 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 bylo předmětem kritiky. Dokončení revize bylo ohlášeno až v lednu 2012. Výsledkem revize měla být 12-15% úspora prostředků na nákup léků, statistické údaje sice určité úspory potvrzují, ty ale předpokladům ani zdaleka neodpovídají. Pro pacienty a přes ně i pro pojišťovny se od r. 2015 se náklady na léky snížily hlavně v důsledku snížení DPH na léky na 10%.

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 výzkum a vývoj léčiva. To je však pravda jen zčásti. Náklady výzkum a vývoj skutečně značně rostou, ovšem farmaceutické firmy už ale nehovoří o tom, že na marketing často vydávají ještě více prostředků. Tam, kde nehrozí konkurence (např. v důsledku patentové ochrany), se výrobci snaží jít nad rámec dostatečné kompenzace nákladů a co nejvíce vyšřoubovat své zisky. Cenová regulace je v takových případech nutná. Na druhé straně nemůže cenový orgán stanovit výrobcům 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. Častěji však může lék na českém 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 ovšem je „reexport“, skupování levnějších léků distributory, kteří je pak vyvezou do států, kde je cena léků vyšší, zejména do Německa a Spojeného království. V posledních letech se pak několikrát stalo, že přestaly být v ČR dostupné některé léky (framykoin, léky snižující krevní tlak, některé protinádorové léky, jeden typ insulinu apod.). V r. 2016 měly být vyvezeny z ČR v důsledku reexportu léky za cca 3,5 mld. Kč. Situaci má řešit v lednu 2017 přijatá novela zákona o léčivech, která má reexport léků omezit.

Paralelnímu obchodu by mohlo zabránit sjednocení cen léčiv v celé EU, o které usiluje Evropská komise. To je však pro ČR a další „nové země“ EU v současné době nepřijatelné, protože by to znamenalo výrazné zvýšení cen většiny léků. I když je sjednocení cen asi ještě dosti vzdálenou perspektivou, tlak na ně se zvyšuje. Sjednocení cen léků v EU má předcházet sjednocení systémů cenové regulace, 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). Ten každému výrobcí určuje limit zisku, který může při prodeji všech svých léků 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. Snížení nákladů za léky by mohla přinést i zvažovaná úprava – cena nejnákladnějších léků by byla účtována až po průkazu zlepšení zdravotního stavu pacienta. Podobná úprava se již začíná uplatňovat v některých evropských zemích.

Pokud je cena některých léčiv nastavena příliš vysoko, zvyšuje se riziko jejich falšování. Falšované léky mohou být levnější, protože falšovatelé nedbají na patentovou ochranu. Falšovaná léčiva nelze registrovat, takže jejich výroba není kontrolována nezávislými institucemi. Falšovatelé proto většinou nevyrábějí své přípravky za adekvátních hygienických podmínek a nedodržují kvalitu předepsanou lékopisy. Falšované léky proto mohou ohrozit zdraví pacientů.

V několika odhalených případech byly falšovatelé prodávány dokonce i zcela neúčinné preparáty. Před několika léty bylo např. 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 s toxickými kontaminanty, které vedly až ke smrti pacientů, se objevily v Číně.

Globální objem prodeje falšovaných léků v současné době údajně 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. \$. Od té doby mají prodeje padělků každoročně ročně růst 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 asi 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 před několika lety odsouzen ředitel tamního úřadu pro kontrolu léčiv k trestu smrti za přijímání úplatků za povolení falšovaných nekvalitních léčiv. 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 tržišťích (odhaleny byly i na západočeských tržišťích). Padělán byl 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, byla to např. anabolika prodávaná ve Fit-centrech nebo na internetu nabízená Viagra nebo Meridia pro hubnutí. Prodej falešného Lipitoru u nás nehrozil, protože v ČR je na trhu levná generická alternativa atorvastatinu Torvocard. Vedle falšovaných léků mohou být problematické i léky, které jsou vyráběny z levných substancí, při jejichž výrobě nebyly dodržovány zásady správné výrobní praxe.

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

Předepíše-li lékař lék se stejnou účinnou látkou, ale od dražšího výrobce, musí si pacient rozdíl mezi jeho cenou a stanovenou výší úhrady doplatit. Pacient 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 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 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 buď 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, případně i podle výsledků cenové soutěže. Nové předpisy umožňují, aby lékárník mohl nabídnout pacientům, kterým lékař předepíše dražší přípravek a kteří nechťejí na lék doplácet, levnější alternativu i bez konzultace s ošetřujícím lékařem. Toto je terčem kritiky, protože různé přípravky se stejnou účinnou látkou a gramáží se mohou lišit svými hlavními i vedlejšími účinky. V odůvodněných případech proto může lékař na předpisu vyznačit, že náhrada možná není. Ministerstvo zdravotnictví může určit referenční skupiny, ve kterých budou zdravotní pojišťovny mít právo zvýšit úhradu ve prospěch pacienta. U nových léků, u nichž zatím chybí dostatečné údaje, se vyhláší dočasná výše úhrady. Revizi systému úhrad má SÚKL provádět každoročně, ale zatím tak činil se zpožděním. V r. 2002 činil podíl spoluúčasti pacientů 6,4% nákladů na zdravotnictví, v r. 2008 to už bylo 16,1%, pak došlo k poklesu na 13,2% v r. 2014. 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 doplatech. V r. 2009 byl pro určité skupiny pacientů tento limit snížen na 2500 Kč. Spoluúčast českých pacientů na nákladech na léky je ve srovnání s jinými zeměmi nízká. 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 dokonce přesahuje 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%. Se zaváděním nových moderních léčiv roste i podíl doplatků pacientů na celkových nákladech na léky.

Státní regulace nezaručuje jednotné ceny léčiv, protože jednotliví distributoři a lékárníci mohou do konečné ceny léčiva zahrnout svoji obchodní přírážku (marži), která se může u jednotlivých dodavatelů lišit. 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. Mnohé země se brání proti podobnému nárůstu cen drahých léků zavedením regresivní marže distributorů a lékáren, která se snižuje s rostoucí cenou léku. 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 lékárníci spolu s distributory mohou účtovat přírážku 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 přitom činila 19,4%. I po snížení ale zůstala vyšší než v sousedních zemích – např. v Polsku má být průměrná marže lékáren asi 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, po zrušení poplatků za recept ale znovu vzrostla. Nárůst marže pak byl kompenzován snížením DPH za léky na 10%.

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.

Nástroji nepřímé regulace spotřeby léčiv jsou také „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 ale být nespravedlivá, protože nepočítá s větší variabilitou pacientů a jejich onemocnění, ani s případným zvyšováním cen léčiv. V praxi to pak někdy může vyústit v tak negativní jevy, jako je nepředepisování 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 v ČR 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