

Ravimite väljakirjutamise reeglid: põhjused ja tagajärjed

Alar Irs – TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool, Ravimiamet

Artiklis on antud ülevaade ravimite väljakirjutamise erinevate viiside kasutamisest, nende võimalikest eelistest ja tagajärgedest ning selgitatud Eestis kehtivat retseptide väljakirjutamise korda.

Farmakoteraapia tähtsus võrreldes paljude teiste ravimeetoditega suureneb pidevalt. Põhjuseks on selle raviviisi suhteliselt suur efektiivsus võrrelduna vähese invasiivsusega. Eduka farmakoteraapia oluliseks eelduseks on see, et proviisor saab üheselt aru arsti ettekirjutusest retseptil ning patsient saab apteegist ravimi täpselt nii, nagu arst on seda ette näinud. Instrument, mis selle tagab, on õigesti, üheselt mõistetavalt ja loetavalt kirjutatud retsept. Eesti tingimustes määrab retsepti korrektsus sageli ka ravimi hinna patsiendi jaoks. Seetõttu on sotsiaalminister üsna täpselt reguleerinud retsepti kirjutamise ja selle alusel ravimite väljastamise korra (1). Samuti peegeldab retsepti olulist rolli arsti-apteekri suhtluses arsti- ja proviisoriõppe farmakoloogiakursusel sellele pühendatav tähelepanu (2).

Eestis tuleb retsepti kirjutamisel kasutada selleks ette nähtud planke ning ravimi väljakirjutamiseks on kaks lubatud viisi: ravimi rahvusvahelise nimega ehk toimeainepõhine ja ravimpreparaadi tootenime (ehk kaubanime) põhine väljakirjutamine (vt tabel 1). Selle artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade ravimite väljakirjutamise erinevate viiside kasutamisest ning arutleda võimalike tagajärgede üle.

Retseptikirjutamise kaks viisi

Retsepti põhinõuded on ühesugused ega olene sellest, kas sellel kajastub ravimi rahvusvaheline

nimi või kaubanimi: retsept peab olema loetav, kõik nõutud andmeväljad peavad olema täidetud, pöördumine apteekri poole ravimi valmistamiseks või väljastamiseks kirjutatakse ladina, toimeained ja abained ladina või eesti keeles. Ravimikasutamise juhend tuleb kirjutada patsiendile arusaadavas keeles.

Valdavalt kirjutatakse retseptile ravimi rahvusvaheline nimi. Seda soovivad nii arenenud riikide käsiraamatud ja õpikud (3, 4) kui ka Maailma Terviseorganisatsioon (5). Eesti kontekstis tuleb sellisel juhul retsepti lahtrisse 9 märkida ravimivorm, ravimi toimeaine nimetus, toimeaine sisaldus ravimivormis ning ravimi koguhulk. Lahter 7 tuleb toimeaine nimega retsepti puhul tühjak jätta.

Näide toimeainepõhise retsepti väljakirjutamiseks.

Rp.

Tablettaa Ibuprofeni 0,6

D.t.d. N. 50

S. 1 tablett iga 6 tunni järel sisse võtta.

Erandina võib arst otsustada, et tootenime kasutamine on põhjendatud. Sel juhul tuleb seda retseptil ning meditsiinidokumentides selgelt väljendada ja ka patsienti teavitada: eeldatavasti on

Tabel 1. Toimeainepõhise ja kaubanimiga retsepti erinevused

	Toimeainepõhine retsept	Kaubanimiga retsept
Ravimi nimi	Toimeaine rahvusvaheline nimi (INN, <i>international nonproprietary name</i>)	Ravimpreparaadi kauba- ehk tootenimi
Lahter 7, 'asendada'	Täitmata	Täidetud, arst on märkinud 'mitte asendada'

tegemist meditsiiniliselt olulise otsusega, millest peaks teadma nii patsient ise kui ka võimalikud teised tervishoiutöötajad, kes patsiendi ravi ja ravidokumentatsiooniga kokku võivad puutuda. Tootenimega retseptile tuleb kirjutada ravimivorm, tootenimi, toimeaine(te) sisaldus ravimivormis (teatud juhtudel kajastub see tootenimes) ja ravimi koguhulk. Kindlasti tuleb täita lahter 7 ning märkida sinna "mitte asendada", vastasel korral on retsept kehtetu.

Näide kaubanimepõhise retsepti väljakirjutamiseks.

Mitte asendada

Rp.

Tablettaa IbuSuper™ 0,6

D.t.d. N. 50

S. 1 tablett iga 6 tunni järel sisse võtta.

Miks toimeaine nimest piisab?

Toimeaine nime kasutamise eeliseks on lisaks majanduslikele põhjustele meditsiiniline selgus. Tootenimede paljusus ja sarnasus on sageli ravivigade põhjuseks, halvimal juhul ei tunta erinevate tootenimede taga ära sama ravimit (6, 7). Toimeaine nime kasutamise aluseks on seisukoht, et geneeriliste ravimite originaalravimiga samaväärne toime ja ohutus on tõestatud ning et sama ravimivormi piires ja sama toimeaine puhul võib originaal- ja geneerilisi ravimeid vajaduse korral vahetada. Geneerilise ja originaalravimi peamised tunnused on toodud tabelis 2. Geneerilise ravimi puhul on tõestatud kvaliteet, täpselt originaalpreparaadiga võrdne toimeainesisaldus ning oluliste biosaadavusparameetrite (toimeaine ja võimalike oluliste metaboliitide plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala AUC, C_{max} , T_{max}) piisav sar-

nasus originaalpreparaadiga, et selle alusel saab eeldada samaväärset toimet ja ohutusprofiili. Üldjuhul on nõutav, et nende parameetrite keskmise erinevuse 90% usaldusvahemik mahuks piiridesse 80–125% originaaliga võrreldes, mis lubab ligikaudu 5%-list erinevust keskmistes näitajates. Kui ravimi toimetu, toimiva ja toksilise kontsentratsiooni erinevus on väike, kasutatakse geneerilisele ravimile müügiloa andmisel terapeutilise ekvivalentuse tagamiseks kitsamaid biosaadavusnäitajate samasuspiire.

Erandid toimeainepõhise retsepti reeglile

Vaidlused selle üle, milliseid ravimeid saab ning milliseid ei saa toimeainepõhiselt välja kirjutada, ei ole Eesti omapära. Teatud perioodilisusega jätkub diskussioon asjatundjate hulgas ja erialaajakirjades.

Tootenimega retsepti väljakirjutamiseks on ravimist ja patsiendist lähtuvaid põhjuseid. Ravimist lähtuv tavalisim põhjus on ravimi heitlik farmakokineetika ja/või kitsas terapeutiline vahemik. Tavaliselt tuakse siin loetelu teatud toimeainetest või ravimirühmadest ning ravimivormidest. Siiski puudub absoluutne konsensus, mil moel ühte või teist ravimit tuleks välja kirjutada ning asjatundjate arvamused lähevad lahku. Üldreeglik näib olevat, et pigem lähtutakse ettevaatlikkuse printsiibist üliiraskete ja ohtlike seisundite korral kui ratsionaalsest farmakokineetilisest või -terapeutilisest põhjendusest.

Kirjanduse andmeil võib tootenimega väljakirjutamine olla põhjendatud näiteks ebastabiilse farmakokineetikaga epilepsiaravimite, kitsa terapeutilise vahemikuga antiarütmikumide, plasmakontsentratsiooni järgi tiitritult manustatava digoksiini ja pea-

Tabel 2. Geneerilise ja originaalpreparaadi võrdlus

	Originaalpreparaat	Geneeriline preparaat
Müügiloa alus	Müügiloa aluseks on tõestatud kvaliteet, kliinilised efektiivsus- ja ohutusuuritud.	Müügiloa aluseks on tõestatud kvaliteet ja originaalpreparaadiga võrdlev kliiniline (bio-) ekvivalentsuuritud.
Toimeaine sisaldus	Vastab kliinilistes uuringutes toimivaks ja ohutuks osutunud annusele.	Vastab täpselt originaalpreparaadile.
Abiainete sisaldus	Ei ole alati sama, millega on tehtud kõik kliinilised uuringud.	Ei ole üldjuhul sama, mis originaalpreparaadil.

miselt südamesse toimivate mittedihüdropüridiinsete kalsiumiantagonistide puhul (8–10). Nende riikide andmed, kus toimeainepõhine väljakirjutamine on ammune tava (11, 12), näitavad samas, et ka paljude nende ravimite väljakirjutamine toimeainepõhiselt on mõistlik ning otsuse määrab eelkõige patsiendi, haiguse ja ravimi omaduste koosmõju. Üksmeelsemad ollakse, et tsüklosporiini transplantaadipatsientidele, teofüllini modifitseeritud vabastavaid preparaate ning varfariini tuleks välja kirjutada tootenime kasutades (8, 13). Ravimivormist lähtudes võib olla põhjendatud ka teiste toimeainet modifitseeritud vabastavate suukaudsete ravimpreparaatide ja transdermaalsete süsteemselt toimivate ravimpreparaatide väljakirjutamine tootenime kasutades. Ülaltoodu ei tähenda, et nende ravimite puhul oleks leitud erinevusi originaal- ja geneeriliste ravimite toimes, vaid et võib olla mõistlik kasutada püsivalt ühe tootja ravimit. Samuti ei mõjuta see otsuseid piirhinnagruppide osas, sest kuluohjamismeetodite puhul lähtutakse odavaimast võimalikust ravist võrdsete hulgas.

Segaduse ärahoidmiseks ja ravi järgimise tagamiseks võib olenevalt patsiendist olla põh-

jendatud insuliinide tootenime kasutamine. Kindlasti on vigade vältimiseks otstarbekas kirjutada tootenimega välja paljukomponentsed ja mikroannuseid sisaldavad unikaalsed kombinatsioonpreparaadid (tüüpiliseks näiteks viimastest on kontratseptiivid ja 3–4 toimeainet sisaldavad tööstuslikult toodetud pulbrid). Samas ei ole tavaliste kahekomponentsete ravimite (nt tiasiiddiureetikum ja AKE inhibiitor) puhul, mis on enamasti turul mitmel tootjalt, meditsiinilist põhjust patsientide valikuvõimaluse vähendamiseks.

Varasem negatiivne kogemus, nt muutus ravimi toimes või ülitundlikkusreaktsioon kindla tootja ravimpreparaadi suhtes, on piisavaks põhjuseks kasutada edaspidi tootenime. Ülitundlikkuse puhul ei ole piisav lihtsalt tootenimega retsepti kirjutamine, vaid koostöös proviisoriga tuleks püüda välja selgitada võimalik "süüdlane", kuna vastavaine võib sisalduda ka teistes ravimites, millega patsient edaspidi kokku puutub.

Varasem positiivne kogemus ühe preparaadiga ei ole põhjus tootenimega retsepti kirjutamiseks, välja arvatud juhul, kui arst on veendunud, et preparaadi võimalik vahetamine põhjustab prob-

Tabel 3. Toimeainepõhise ja tootenimega retsepti kirjutamise head ja vead

	Toimeainepõhine retsept	Tootenimega retsept
Arsti jaoks	<p>Ei ole vaja täpset ülevaadet saada olevatest preparaattidest ja nende hindadest.</p> <p>Kui patsient kasutab ravimit pikka aega ja ei tea apteegis, millist preparaati ta kasutab, võib preparaat vahetuda.</p> <p>Patsiendile tuleb selgitada, et</p> <ul style="list-style-type: none"> - tema raviks on määratud ravim x; - seda ravimit võivad valmistada mitmed tootjad; - ei ole põhjust arvata, et erinevate tootjate ravimid on erinevad - pikaajalise ravi puhul on mõistlik jääda kord valitud preparaadi juurde, kui ei ole majanduslikku põhjust seda vahetada 	<p>Vaja on täpset ülevaadet kõikidest saada olevatest preparaattidest ja nende hindadest võrreldes võimaliku piirhinnaga.</p> <p>Pikaajalise ravi puhul on kindel, et patsient saab iga kord sama preparaadi, isegi kui ta ise selle nime ei mäleta.</p> <p>Patsiendile tuleb selgitada, et</p> <ul style="list-style-type: none"> - tema raviks on määratud ravimpreparaat y, mis sisaldab ravimit x; - seda ravimit võivad valmistada mitmed tootjad; - on põhjust arvata, et erinevate tootjate ravimid võivad tema puhul toimida erinevalt; - ravim maksab/ei maksa rohkem kui piirhind või odavam alternatiiv.
Apteekri jaoks	<p>Patsiendile tuleb soovitada soodsaimat ravimit. Kui patsient kasutab ravimit pikka aega, tuleb kaaluda, kas on vaja preparaati vahetada (muutunud piirhind) või tuleks jääda vana juurde.</p> <p>Kui patsient kurdab ravimi vahetamise järel sobimatust, tuleb otsustada, kas see võib olla põhjustatud abiainetest ning kas on vaja arsti poole pöörduda.</p>	<p>Tuleb väljastada retseptil näidatud toode, isegi kui on olemas odavam alternatiiv ning patsient sooviks seda kasutada. Kui vastavat preparaati parasjagu ei ole, ei saa seda olemasolevaga asendada.</p> <p>Kui patsient kurdab ravimi sobimatust, tuleb ta suunata arsti juurde.</p>
Patsiendi jaoks	<p>Patsient saab apteegist talle hinnalt sobiva ravimi.</p> <p>Karbile suurelt kirjutatud tootenimi on ravimi vahetamise puhul erinev.</p> <p>Pikaajalise ravi puhul, kui patsient ei soovi preparaati vahetada, tuleb tootenimi meeles pidada või ravimikarp apteeki kaasa võtta.</p>	<p>Patsient ei saa valida odavamat ravimit, isegi kui see on olemas ja ta seda sooviks.</p> <p>Tootenimi on alati sama, patsient ei ole üldjuhul teadlik, mis on ravimi toimeaine, mis võib mitme raviarsti puhul põhjustada ravivigu.</p> <p>Pikaajalise ravi puhul väljastatakse alati sama tootja ravim.</p>

Tabel 4. Toimeainepõhiste retseptide osakaal ja geneeriliste ravimite kasutamine ravimirühmade kaupa Inglismaal 1998. ja 2003. a (11, 12)

Ravimirühm	1998		2003	
	Toimeaine-põhiste retseptide osakaal (%)	Geneeriliste ravimite osakaal väljastamisel (%)	Toimeaine-põhiste retseptide osakaal (%)	Geneeriliste ravimite osakaal väljastamisel (%)
Infektsioonivastased ravimid	86,0	73,3	95,2	85,2
Kesknärvisüsteemi ravimid	79,7	65,0	89,7	71,9
Kardiovaskulaar ravimid	76,9	54,2	90,9	61,4
Kasvajavastased ained ja immunosuppressandid	74,8	61,9	83,5	61,8
Reumatoloogilised ravimid	59,0	47,2	78,5	49,3
Seedetraktiravimid	58,6	35,6	74,5	42,7
Endokriinsüsteemi ravimid	57,2	51,8	69,9	57,2
Hingamiselundite ravimid	52,9	35,4	71,1	46,0
Veresüsteemi toimivad ained	52,5	46,3	54,6	45,5
Silmaravimid	47,7	35,0	63,0	36,0
Anesteesia ravimid	38,4	33,5	50,3	47,5
Kõrva-nina-kurguravimid	30,0	17,3	51,6	23,8
Naharavimid	25,0	15,8	41,5	21,4
Günekoloogilised ja urotraktiravimid	17,6	7,5	37,6	6,3
Immunoloogilised ravimid ja vaktsiinid	0,9	0,0	21,9	21,4
Keskmine	62,9	47,8	77,8	55,4

leeme ravi järgimisel. Ravi järgimise probleemid võivad asendamist keelama sundida patsiendi mäluhäire või psühhiaatrilise haiguse puhul. Muul juhul ei ole umbusu põhjus tavaliselt patsiendi-poolne, vaid arsti veendumus, et ühe tootja ravim on parem (14, 15). Kui arst leiab püsivaid probleeme ühe tootja ravimite kasutamisel, on õige sellest teavitada Ravimiametit, et tagada küsimuse süsteemne uurimine ja vajaduse korral ravimi turult kõrvaldamine. Enamikul juhtudest leitakse, et hea ravitoime jätkub ka teise preparaadi kasutamisel. Kuna uue geneerilise ravimi turuletulek mõjutab patsiendi makstavat hinnaosa, siis on oluline, et patsient saaks lisaks toimeainepõhisele retseptile adekvaatset teavet geneeriliste ravimite kohta üldiselt ning võimaliku apteegis asendamise kohta (16). Eriti aga vajab patsient teavet ja juhiseid hinnamuutuse puhuks juhul, kui asendamine keelatakse. Erinevate retseptikirjutamisviiside head ja vead on kokkuvõtlikult toodud tabelis 3.

Rahvusvaheline kogemus

Rahvusvahelise kogemuse ekstrapoleerimisel Eesti tingimustesse tuleb eelkõige arvestada võima-

likke erinevusi ravimiregulatsioonis. Toimeainepõhise retsepti kirjutamise absoluutseks eelduseks on geneeriliste ravimite põhjalik kontroll turulepääsu eel ning bioekvivalentsusnõuetest kinnipidamine. Seega saab Eestile üldistada nende riikide kogemusi, kus ravimite kontrolli süsteem põhineb ligilähedaselt samadel alustel, s.t on niisama range.

USAs on toimeainepõhine või muul moel geneerilist asendamist lubav retseptikirjutamine levinud 1970. aastate lõpust. Tulemused on erinevad, ent riiklikud kompenseerimissüsteemid ja enamik erakindlustusi soosib asendamist lubavat väljakirjutamist. Üks hiljutine retseptiandmebaasi-uuring Wisconsinis osariigis (17) näitas, et ligi 2/3 retseptidest lubasid asendamist ning 80%-l juhtudest ravim apteegis ka asendati.

Euroopas on toimeainepõhine retsept laialt levinud teiste hulgas Ühendkuningriigis ja Saksamaal. Prantsusmaal oli toimeainepõhine retsept ning ka geneeriliste ravimite kasutamine veel hiljuti peaaegu tundmatu (18). Ühendkuningriigis on ravimite toimeainepõhine väljakirjutamine üheks ravikvaliteedi ametlikuks näitajaks ning eesmärgiks on saavutada olukord, kus 75% retseptidest kirjut-

Tabel 5. Toimeainepõhine retsept ja geneeriline asendamine

	Toimeainepõhine retsept	Geneeriline asendamine
Olemus	Retseptil toimeaine nimi, kui ei ole meditsiinilist põhjust kindlat toodet eelistada (vastasel juhul tootenimi ja 'mitte asendada').	Retseptil enamasti tootenimi. Kui arst arvab, et preparaati ei tohi asendada, siis lisaks 'mitte asendada'.
Otsustaja ja vastutus	Arst otsustab, et selle patsiendi ja ravimi puhul ei ole alust eeldada erinevate toodete erinevat toimet, kui bioekvivalentsus on tõestatud.	Apteeker otsustab, millised tooted on retseptile kirjutatuga võrdsed.
	Asendamise keelamine on arstlik otsus.	Asendamise keelamine on arstlik otsus.

atatakse välja toimeainepõhiselt, s.t hinnatakse, et vaid 25% juhtudest on meditsiiniliselt põhjendatud tootenime kasutamine. 1988. aastal kirjutati Inglismaal 40% retseptidest toimeainepõhiselt ja 35% retseptide vastu väljastati geneeriline ravim, 1998. aastal olid vastavad arvud 63 ja 48%, 2003. aastal 78 ja 55%. Inglismaa statistika toimeainepõhiste retseptide osakaalu kohta olenevalt ravimirühmast on toodud tabelis 4 (11, 12).

Toimeainepõhine retsept ja geneeriline asendamine

Eestis on mõnevõrra eksitavalt kasutusel termin geneeriline asendamine. Tegelikult on Eestis tegemist tüüpilise toimeainepõhise ehk geneerilise väljakirjutamisega ning geneeriline asendamine, nagu seda ülejäänud maailmas mõistetakse, on keelatud. Geneerilise asendamine põhijooneks

on preparaadi kaubanimega retsepti alusel apteegist teise (odavam) preparaadi väljastamine. Kahe geneeriliste ravimite kasutamist soodustava meetodi võrdlus on tabelis 5.

Kokkuvõte

Retsepti õige kirjutamine on eduka farmakoterapia väga oluline komponent. Nii toimeainekuuri ka tootenimiga retseptil on oma koht olenevalt ülal toodud patsiendi- ning ravimipoolsetest teguritest, mille talletamine ravidokumentides on oluline eduka järjepideva ravi tagamiseks, mitte ainult sotsiaalministri määruse nõuete täitmiseks. Retsept tuleb kirjutada ühel kahest viisist, kirjutades retseptile kõik vajalikud andmed, vahepealsed variandid tekitavad segadust, võivad põhjustada ravivea või tuua kaasa vajaduse apteegis ravimi väljastamisest keelduda.

Kirjandus

- Sotsiaalministri 26. novembri 2002. a määrus nr 138. Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise kord ning retsepti vorm. Tallinn: RTL 2002,134,1964; 2004,102,1653;2004,132,2035;2005,10,86.
- Žarkovskaja T, Pokk P, Veski P. Ravimite väljakirjutamine retseptis. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2003.
- Mehta KM et al, eds. British National Formulary 48. London: Pharmaceutical Press; 2004.
- Lofholm PW, Katzung BG. Rational Prescribing & Prescription Writing. In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. pp 1104–12.
- Mehta DK, Ryan RSM, Hogerzeil HV, eds. WHO Model Formulary. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Aronson JK. Confusion over similar drug names. Problems and solutions. Drug Saf 1995;12(3):155–60.
- Greaves RR, Agarwal A, Patch D, Davies SE, Sherman D, et al. Inadvertent diclofenac rechallenge from generic and non-generic prescribing, leading to liver transplantation for fulminant liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(1):71–3.
- Anon. Generic Drugs. The Medical Letter 2002;44(W1141C):89–90.
- Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost? CNS Drugs 2004;18(10):617–28.
- Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? Drug Saf 2000;23(3):173–82.
- Anon. Statistical Bulletin. Prescriptions Dispensed in the Community. Statistics for 1989 to 1999: England. London, UK Department of Health; 2000.
- Anon. Prescriptions Dispensed in the Community. Statistics for 1993 to 2003: England. London: UK Department of Health; 2004.
- Sabatini S, Ferguson RM, Helderan JH, Hull AR, Kirkpatrick BS, Barr WH. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. Am J Kidney Dis 1999;33(2):389–97.
- Banahan BF 3rd, Kolassa EM. A physician survey

- on generic drugs and substitution of critical dose medications. Arch Intern Med 1997;157(18):2080-8.
15. Valles JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martinez MJ, Escriba JM, et al. A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice. Health Policy 2003;65(3):269-75.
16. Shakib S, George A. Writing the prescription and informing the patient. Aust Fam Physician 2003;32(9):702-4.
17. Mott DA, Cline RR. Exploring generic drug use behavior: the role of prescribers and pharmacists in the opportunity for generic drug use and generic substitution. Med Care 2002;40(8):662-74.
18. Vallee JP. Generic drugs and the rights of substitution. Presse Med 1999;28(10):535-8.

Summary

Prescribing rules: reasons and consequences

The article discusses the problem of generic *versus* brand-name prescribing. The current prescribing legislation in Estonia foresees generic prescribing, unless brand prescribing is medically justified. One of the reasons for this is to keep the patient co-payment in the reference price system small. Based on the experience of other countries (e.g. UK), generic prescribing is possible, medically and economically efficient, as well as reasonably safe in most drug categories. Narrow therapeutic

index drugs with erratic pharmacokinetics, antipsychotics and some other examples pointed out by practitioners as needing brand-name prescribing are discussed. The need for adequate information to the patient about the possibility of switching the product in pharmacy and generic drugs in general is stressed.

alar@sam.ee