

Zāļu aizstāšana aptiekās: ieguvums un risks

Inese Kaupere,

Zāļu cenu valsts aģentūras Farmaceutiskās
novērtēšanas daļas vadītāja

Šobrīd Latvijā gan ārstu, gan farmaceitu, gan arī pacientu vidū aizvien aktuālāka kļūst zāļu aizstāšana. Kāpēc? No vienas puses, lai izvēlētos zāles vai medicīniskās ierīces ar mazāku pacienta līdzmaksājumu vai bez tā un maksimāli mazinātu pacientu izdevumus zāļu un medicīnisko ierīču iegādei. No otras, lai nepalielinātu valsts budžeta līdzekļus zāļu un medicīnisko ierīču kompensācijai. Papildizdevumi Kompensējamo zāļu sarakstā iekļauto zāļu un medicīnisko ierīču kompensācijai var rasties, piemēram, ja Kompensējamo zāļu sarakstā iekļautās lētākās zāles tiek lietotas minimāli vai netiek lietotas nemaz, šo zāļu ražotājiem zūd interese par Latvijas zāļu tirgu un zāļu izplatīšana Latvijā tiek pārtraukta. Tāpēc valstij jākompensē krietni dārgāku zāļu vai medicīnisko ierīču iegāde.

Zāļu aizstāšanu paredz Latvijā spēkā esošie normatīvie akti

1. LR MK 22.05.2001. noteikumu Nr. 207 “Aptieku atvēršanas un darbības prasības”

38. punkts: “Sniedzot konsultācijas par zālēm, farmaceits informē arī par medikamentu cenām, ja ir pieejamas kvalitatīvas ekvivalentas zāles un ir iespējama izvēle. Izrakstītās zāles drīkst aizvietot ar citām zālēm, ja tās ir farmakoloģiski ekvivalentas” (farmakoloģiskā ekvivalence – zāļu ietekme uz organismu ir ekvivalenta).

2. LR MK 17.06.2008. noteikumu Nr. 441 “Narkotisko un psihotropo vielu un

zāļu iepirkšanas, saņemšanas, uzglabāšanas, izplatīšanas, izsniegšanas, uzskaites un iznīcināšanas kārtība zāļu un veterināro zāļu ražošanā, zāļu un veterināro zāļu lieltirgotavās un aptiekās”

31. punkts: “Receptē izrakstīto II un III sarakstā iekļauto zāļu aizvietošana atļauta tikai tādā gadījumā, ja tiek ievēroti šādi nosacījumi:

31.1. ārsts nav norādījis, ka izrakstītās zāles nedrīkst aizvietot;

31.2. izsniegto zāļu aktīvā viela ir identiska izrakstīto zāļu aktīvajai vielai;

31.3. izsniegto zāļu forma ir identiska izrakstīto zāļu formai;

31.4. izsniegto zāļu reizes deva ir atbilstoša, dalāma vai vienkārši palielināma atbilstoši izrakstīto zāļu reizes devai;

31.5. izsniegto zāļu kopējā deva nepārsniedz izrakstīto zāļu kopējo devu;

31.6. pacients ir informēts un piekrīt saņemt zāles ar citu nosaukumu (sinonīmu).”

3. LR MK 31.10.2006. noteikumu Nr. 899 “Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība”

89. punkts: “Ja ārsts, izrakstot kompensējamās zāles, lietojis zāļu vispārīgo nosaukumu, farmaceita pienākums ir izsniegt lētākās šim nosaukumam, zāļu formai un stiprumam atbilstošās kompensējamās zāles.”

90. punkts: “Ja ārsts, izrakstot kompensējamās

zāles, receptē nav norādījis, ka izrakstītās zāles nedrīkst aizvietot, farmaceits informē pacientu par zāļu aizvietošanas iespējām, piedāvājot lētākās atbilstošās kompensējamās zāles, ievērojot šādus nosacījumus:

90.1. izrakstīto un piedāvāto zāļu aktīvās vielas ir identiskas;

90.2. piedāvāto zāļu forma un stiprums ir vienāds ar izrakstīto zāļu formu un dozējumu.”

4. LR MK 08.03.2005. noteikumu Nr. 175 “Recepšu veidlapu izgatavošanas un uzglabāšanas, kā arī recepšu izrakstīšanas un uzglabāšanas noteikumi”

1. un 2. pielikums – parastās receptes veidlapas paraugā un īpašās receptes veidlapas paraugā norādīts lauks “Zāles atļauts aizvietot”;

3. pielikums – ja zāles aizliegts aizvietot, ārstniecības persona krusteniski nosvītro lauku “Zāles atļauts aizvietot”.

Zāļu aizstāšanas prakse

Saskaņā ar VOAVA vadības informācijas sistēmas datiem, no visām 2008. gadā izrakstītām receptēm, pret kurām izsniegtas zāles vai medicīniskās ierīces, 11% gadījumu ārstniecības persona receptē bija nosvītrojusi lauku “Zāles atļauts aizvietot”, savukārt farmaceiti aptiekās no kopējā recepšu skaita, kurā nebija nosvītrots lauks “Zāles atļauts aizvietot”, 1,6% gadījumu receptēs parakstīto zāļu vietā izsnieguši citas zāles.

Runājot ar praktizējošiem ārstiem, farmaceitiem un pacientiem par zāļu aizstāšanu, bieži nākas dzirdēt šādus apgalvojumus:

- zāļu aizstāšana varētu pasliktināt terapijas efektivitāti un drošību;
- no pacientiem saņemta informācija par atšķirīgu zāļu darbību;
- pacienti pārsvarā nevēlas, ka tiktu aizstātas ārstu parakstītās zāles;
- zāļu aizstāšana ir bīstama dzīvību apdraudošu slimību (piemēram, epilepsija)

gadījumā;

- pacienti, kam veikta zāļu aizstāšana, ir rūpīgi jānovēro.

Kas ir *generic* zāles?

Par “ģeneriskām zālēm” jeb “ģeneriskiem produktiem” sauc farmaceitisku produktu ar starptautiski atzītu nepatentētu aktīvās vielas nosaukumu vai farmaceitisku produktu, kas tiek ražots un izplatīts ar jaunu patentētu (“oriģinālo”) nosaukumu, kuru izvēlēties “ģeneriskā” produkta ražotājs.

Pasaules veselības organizācijas (PVO) vadlīnijās termins “ģeneriskais produkts” norāda, ka tas ir savstarpēji aizstājams ar inovatīvo farmaceitisko produktu konkrētam pacientam un ka tas parasti tiek ražots bez inovatīvā farmaceitiskā produkta ražotāja licences un laists tirdzniecībā tikai pēc inovatīvā farmaceitiskā produkta patenta termiņa beigām vai kādu citu noteiktu ekskluzīvu tiesību gadījumā. PVO normatīvos aktos *generic* produktus sauc arī par daudzavotu farmaceitiskiem produktiem.

Latvijā par ģeneriskām zālēm sauc zāles, kurās ir tāds pats aktīvo vielu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs un tāda pati zāļu forma kā atsauces zālēs un kuru bioekvivalence ar atsauces zālēm pierādīta attiecīgos biopieejamības pētījumos. Atšķirīgus sāļus, esterus, ēterus, izomērus, izomēru maisījumus, kompleksus vai aktīvo vielu atvasinājumus uzskata par to pašu aktīvo vielu, ja vien tie būtiski neatšķiras pēc to īpašībām, kas saistītas ar to drošumu vai efektivitāti (šādos gadījumos reģistrācijas iesnieguma iesniedzējs sniedz papildinformāciju, kas pierāda dažādu sāļu, esteru vai atļauto aktīvo vielu atvasinājumu drošumu un efektivitāti) (4).

Lai zāles varētu savstarpēji aizstāt, tām jābūt terapeitiski ekvivalentām. Zāles ir terapeitiski ekvivalentas ar citām zālēm, ja tās satur to pašu aktīvo vielu un klīniski uzrāda to pašu efektivitāti un drošumu, kā zāles, kuru efektivitāte un drošums

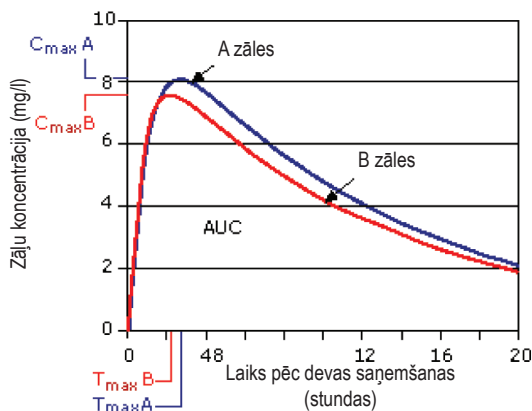


Diagramma. A zāles ir referenes zāles (parasti oriģinālas). $C_{max} = 8,1 \text{ mg/l}$, $T_{max} = 2,6 \text{ h}$, $AUC = 124,9 \text{ mg} \times \text{h/l}$. B zāles ir ģeneriskas zāles. $C_{max} = 7,6 \text{ mg/l}$, $T_{max} = 2,1 \text{ h}$, $AUC = 112,4 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Laukumu starpība jeb relatīvā biopieejamība ir 0,9. C_{max} – maksimālā koncentrācija plazmā. T_{max} – laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju. AUC kopējais laukums zem zāļu koncentrācijas plazmā un laika līknes.

ir vērtēti.

Bioekvivalences pētījumi praksē ir visvairāk lietotā metode zāļu terapeitiskās ekvivalences pamatošanai.

Zāles tiek uzskatītas par bioekvivalentām, ja to biopieejamība pēc ievadīšanas organismā tādā pašā molārā devā ir līdzīga tādā pakāpē, ka to efekts (efektivitāte un drošums) būtībā ir tāds pats. Biopieejamība nozīmē ātrumu un daudzumu, kādā aktīvā viela vai ārstnieciskā sastāvdaļa uzsūcas no preparāta un nokļūst darbības vietā (1, 2).

Bioekvivalences vērtēšana

Bioekvivalence parasti tiek vērtēta, veicot vienas devas pētījumus *in vivo* veselīgiem brīvprātīgiem. References produkts parasti ir inovatīvs produkts, bet iespējams arī cits plaši lietots ģenerisks produkts.

Normatīvos aktos ir noteiktas izmantojamās robežas – 90% ticamības intervālam laukuma zem

līknes (AUC) un maksimālās zāļu koncentrācijas plazmā (C_{max}) attiecībai jābūt robežās no 80% līdz 125%. Testprodukta un referenes produkta plazmas maksimālās koncentrācijas laikam arī jābūt līdzīgam (2). Divu produktu līdzības prasībām ir svarīgi divi raksturlielumi – absorbcijas pakāpe (AUC) un absorbcijas ātrums (C_{max} un T_{max}). **Var droši uzskatīt, ka bioekvivalentiem produktiem būs līdzīgs klīniskais efekts, ja tos aizstās vienam pacientam.** Dažreiz dzirdēts, ka 80 – 125% robeža nozīmē, ka var būt 45% variācijas starp jauno un referenes produktu, bet tā nav.

90% ticamības intervāls farmakokinētiskiem raksturlielumiem nozīmē, ka zāles vismaz par 90% ir līdzīgas atsauces zālēm. Tās nedrīkst būt mazāk līdzīgas atsauces zālēm. Caurmērā attiecība parasti ir tuvu 100%, un tā ir maksimālās varbūtības vērtība.

Kas zālēm ar to pašu aktīvo vielu var izraisīt biopieejamības atšķirības? Tās ir atšķirīgās palīgvielas, ko lieto, lai aktīvo vielu ietvertu tabletē, šķīdumā, ziedē vai kādā citā zāļu formā. Dažādas zāļu ražotājfirmas var izmantot dažādas palīgvielas savu zāļu ražošanai. Tas arī izraisa nelielas atšķirības starp dažādu ražotāju to pašu aktīvo vielu saturošām zālēm, piemēram, atšķirīgu krāsu, straujāku vai lēnāku medikamenta sairšanu (šķīšanu) un/vai uzsūkšanos. Arī atšķirīga ražošana var ietekmēt zāļu biopieejamību.

Ja zāles ir bioekvivalentas tām zālēm, kuru efektivitāte un drošums ir pierādīti, tiek uzskatīts, ka pieļaujamās novirzes biopieejamībā praktiski neietekmē zāļu efektivitāti un drošumu.

Ģenerisko zāļu kvalitāti, drošumu un efektivitāti Eiropas Savienībā (ES) garantē un nodrošina katras dalībvalsts zāļu aģentūra vai Eiropas Zāļu aģentūra, veicot zāļu reģistrāciju un reģistrēto zāļu nepārtrauktu kvalitātes, efektivitātes un drošuma uzraudzību. Tāpat kā citu medikamentu gadījumā, arī ģeneriskajām zālēm jāveic kvalitātes, drošuma un efektivitātes

kontrole. Prasībām, reģistrējot ģeneriskās zāles, piemēram, Latvijā, jābūt identiskām oriģinālmedikamentu reģistrēšanas prasībām. Atšķirā no oriģinālmedikamentiem ģeneriskajiem medikamentiem noteiktos gadījumos nav jāsniedz farmakoloģisko un toksikoloģisko pārbaudu vai klīniskās izpētes rezultāti [6]. Taču jābūt pierādītam, ka ģeneriskais un oriģinālais vai cits ģeneriskais medikaments, ar ko ģeneriskais medikaments salīdzināts, ir bioekvivalents.

ES un arī Latvijas normatīvie akti neparedz atšķirīgas bioekvivalences vērtēšanas prasības, piemēram, šaura terapeitiska indeksa zālēm (teofilīns, fenitoīns, varfarīns), proti, zālēm kam attiecība starp minimālo toksisko koncentrāciju un minimālo koncentrāciju terapeitiskā efekta sasniegšanai ir <2. Tādējādi šādām zālēm tiek piemēroti tie paši bioekvivalences vērtēšanas kritēriji kā pārējām zālēm. Latvijā atbilstoši normatīviem aktiem šīs zāles uzskatāmas par savstarpēji aizstājamām.

Nācies dzirdēt, ka pēc zāļu aizstāšanas pacienti ir vērsušies aptiekā vai pie ārsta, stāstot par simptomiem, ko viņi novērojuši. Farmaceitiem šādos gadījumos, kad pacients novērojis blaknes, kas nav minētas lietoto zāļu aprakstā, vai konstatējis mazāku vai atšķirīgāku terapeitisko efektu, nekavējoties Zāļu valsts aģentūrā būtu jāiesniedz aizpildīta LR Ministru kabineta 06.12.2006. noteikumu Nr. 919 “Zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības kārtība” pielikumā norādītā veidlapa “**Ziņojums par zāļu blakusparādību**”. Ziņojot par šādiem gadījumiem, Zāļu valsts aģentūrai būs pamats veikt šo zāļu atkārtotu vērtēšanu iemeslu noskaidrošanai.

Ģeneriskās zāles labvēlīgi ietekmē zāļu tirgu

Tā kā ar klīniskiem pētījumiem pierādīts noteiktas aktīvās vielas saturošu oriģinālmedikamentu drošums un efektivitāte un patenta darbības laikā šie medikamenti jau vairākus

gadus tiek lietoti slimnieku ārstēšanai, nav nepieciešams veikt klīniskos pētījumus to pašu aktīvo vielu saturoša ģeneriskā medikamenta drošuma un efektivitātes pierādīšanai. Tādēļ ģenerisko medikamentu ražošana un tirdzniecība ir izmaksu ziņā lētāka, jo ražotājiem nav nepieciešams uzņemties risku un apmaksāt ar zāļu izpēti un pilnīgošanu saistītos izdevumus. Ģeneriskās zāles ar vienu un to pašu aktīvo vielu ir laba alternatīva bieži daudz dārgākām oriģinālzālēm. Ar zemākām ģenerisko zāļu cenām iespējams sasniegt tādu pašu terapeitisko efektu kā ar oriģinālzālēm un mazināt farmaceitiskās aprūpes izmaksas. Vai ģenerisko medikamentu lietošana varētu kavēt jaunu, terapeitiski pārāku medikamentu ienākšanu zāļu tirgū? Apgalvojumam, ka, lietojot ģeneriskos medikamentus, zāļu pētīšanai tiek atņemta nauda un kavēta labāku medikamentu izveide, nav pamata. Ģenerisko medikamentu parakstīšanu var uzskatīt par vispasaules fenomenu. Daudzās valstīs ģeneriskie medikamenti tiek plaši ordinēti un lietoti. Taču līdz šim nav pierādīts, ka tas nelabvēlīgi ietekmētu zāļu rūpniecības attīstību. Vērojama gluži pretēja aina – pārdoto zāļu apgrozījums katru gadu palielinās. Optimālai ārstēšanai arī turpmāk izvēloties vispiemērotāko un vienlaikus arī vislētāko medikamentu, iespējams ietaupīt naudu, ko var izmantot nepieciešamā jaunā un dārgā medikamenta iegādei. Tādējādi var pat uzskatīt, ka ģenerisko medikamentu tirdzniecība sekmē jaunu zāļu pētījumu veikšanu.

Vēres

1. *World Health Organization, Marketing authorisations of pharmaceutical products with special reference to generic (multisource) products, WHO/DMP/RGS/98.5, 1998.*
2. *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98.*
3. *Dukes M. N. G., Haaijer-Ruskamp F. M., de Joncheere C. P., Rietveld A. H. Drug and Money 101 – 103.*
4. *Latvijas Republikas Ministru kabineta 09.05.2006. noteikumi Nr. 376 “Zāļu reģistrēšanas kārtība”.*