

Generikumok alkalmazása az epilepszia gyógyszeres kezelésében

Rajna Péter

A szerző a klinikus oldaláról megkísérli vázolni az eredeti (innovatív) és az utángyártott (generikus) gyógyszerek viszonyát az epilepsziaellenes gyógyszeres kezelésben. Részleteiben mutatja be a generikumokkal szemben támasztott regisztrációs követelményeket, utalva az úgynevezett bioekvivalencia megkívánt és tényleges szintje közti, többnyire csekély különbségre. Fontos és kevésbé köztudott, hogy ezek a különbségek azonban a generikumok között, illetve a betegek fokozott kockázati csoportjaiban már klinikailag is jelentősek lehetnek.

Mivel a generikumok gyártásának és forgalmazásának mindenekelőtt gazdasági oka van (tehát nem orvosszakmai döntés), a hatékonyság mellett a biztonságosság kérdése is különleges hangsúlyt kap. Ebből a szempontból jelentősek a sajátos betegcsoportok, mint az idősek, a gyermekek, az egyéb betegségben szenvedők, illetve egyéb gyógyszert is szedők. Ezen magasabb kockázatú populációk közül – összetett volta miatt – az időskorú betegek sajátosságai, mint a szervi működésváltozások, valamint az idősek gyógyszer-mellékhatásokkal szembeni fokozott érzékenysége részletesebb tárgyalásra kerül.

A szerző rövid említést tesz az epilepsziabetegek azon sajátosságairól, amelyek a gyógyszerválasztásban szerepet játszhatnak, majd az általános bevezető rész zárásaként áttekinti az antiepileptikus szerek kifejlesztésének állomásait.

Ezt követően tér rá a generikumok alkalmazásának tárgyalására. A klinikai gyakorlatban három lehetséges alkalmazás körvonalazódik: a generikum első szerként való adása vagy hozzáadása; az eredeti (innovatív) készítmény cseréje generikumra; valamint a generikumok cseréje egymás között. A megfontolást igénylő szempontok között kitér a gyógyszeres cseréje jogi vonatkozásaira is, kritikusan értékelve azt a néhány országban érvényben lévő rendelkezést, amely szerint a vény szerint rendelt gyógyszer automatikusan helyettesíthető generikummal.

A szerző bemutatja a generikus antiepileptikumokkal végzett összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményeit, valamint az orvosok és betegek véleményének megismerését célzó kérdőíves felmérések adatait. Összeveti az irodalmi adatokat a hazai orvosi alkalmazásmódokkal és saját tapasztalataival is. Az epilepszia gyógyszeres kezelése során a generikumok alkalmazásának ajánlását és a megfontolást igénylő szempontokat 12 pontban foglalja össze.

antiepileptikumok, bioekvivalencia, farmakokinetika, generikus gyógyszerek, az epilepszia jogi vonatkozásai, megvonásos epilepsziás rohamok

THE USE OF GENERIC DRUGS IN THE MEDICAL THERAPY OF EPILEPSY

The author demonstrates the relationship between the innovative and generic antiepileptic drugs regarding the clinical aspects. Among the requirements for the registration of generics one can find small differences in the prescribed and the practical levels of bioequivalence. An important but not widely known fact is that these differences can lead to clinically important alterations if the effects of different generics or the effects on high risk patients are compared.

While the increasing market of generics is due to economical factors (and rarely due to medical decisions), the safety of the drugs becomes extremely important. From this aspect, special patient populations eg. children, elderly people or patients with multiple illnesses under multidrug treatment are necessarily of greater medical importance. The characteristics of the antiepileptic drugs on the elderly patients, their increased sensitivity to particular adverse events and the possible somatic side effects are discussed in details.

The type of epilepsy also has its special characteristics and is important in the choice of the most successful medicine. The development of the antiepileptic drugs shows a positive direction for their efficacy.

In the discussion the author points out three main ways for using generic drugs: prescription of generic drug in monotherapy or as an additive in newly diagnosed patients, the exchange of the innovative agent to a generic and the exchange of one generic to another. The author also mentions the legal points and criticizes the regulations available in some countries allowing a free exchange of the bioequivalent drugs without the agreement of the physician or the patient.

The final part of the paper reviews the results of the comparative studies on the effects of the generic antiepileptic drugs and the experiences of the physicians of their application based on surveys performed with questionnaires. The data of the literature is compared to the Hungarian methods of application and to his own experience. Recommendations for the application of generic antiepileptic drugs are summarized in „twelve points“.

antiepileptic drugs, bioequivalence, pharmacokinetics, generics, legal aspects of epilepsy, withdrawal seizure

dr. Rajna Péter (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/Semmelweis University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy; H-1083 Budapest, Balassa u. 6. E-mail: rajna@psych.sote.hu

Érkezett: 2005. április 11. Elfogadva: 2005. június 14.

Az új gyógyszermolekulák szabadalmi védelme jelenleg húsz év. Mivel a szabadalmi bejegyzés a kutatási fázis legelején megtörténik, és az adott gyógyszer forgalomba kerüléséig sok év telik el, az innovatív gyógyszer piaci védettsége valójában csupán 8–12 év. Ezt követően lehetőség nyílik bármely gyártó számára, hogy az adott molekulát reprodukálja és az eredeti készítménnyel azonos javallati körben forgalmazza. Az úgynevezett generikumok tehát olyan „utángyártott” hatóanyagok, amelyek eredeti változatát már nem védi szabadalom. A generikumok kereskedelmi forgalomba helyezésének feltételei: 1. a kémiai azonosság, 2. az innovatív szer hazai elfogadottsága (törzskönyvezett állapota) és 3. mind klinikai hatás, mind mellékhatás vonatkozásában igazolható egyenlőség (biológiai egyenlőség vagy bioekvivalencia) az eredeti készítménnyel. A bioekvivalencia megállapításához a kémiai azonosság mellett leggyakrabban a generikumok farmakokinetikai vizsgálatát választják (1).

A generikumok elterjedésének mindenekelőtt gazdasági okai vannak. Az eredeti molekulához képest ugyanis előállítási költségük drámaian kisebb, hiszen a teljes preklinikai és az ezt követő bonyolult, legalább három humán gyógyszer-kipróbálási fázis nélkülözhető. A terápiás hatást illetően – legalábbis az eredeti molekulára vonatkozóan – már a hosszú távú követés eredményei is rendelkezésre állnak (tehát a generikumok gyártója „biztosabbra mehet”). További előnyt jelent, hogy az adott molekula biztonságosságát a legspeciálisabb helyzetekben is már többéves használati periódus tapasztalatai erősíthetik meg. Ezalatt biztosan bekövetkeznek azok az események, amelyek a gyógyszerfejlesztés törzskönyvezés előtti humán fázisaiban érthetően nem vizsgálhatók (terhesség, túladagolás stb.). A több ezer betegév elemzése adatokat szolgáltat az adott készítmény hatásáról a különféle komorbid állapotokban, beleértve a fejlesztés során nem vizsgált gyógyszer-kölcsönhatásokat is, valamint az alkalmazás sajátosságait speciális, például idős vagy több betegségben szenvedő populációkban. A fentiek alapján jól érthető, hogy a generikumok piaci részesedésének fokozatos növekedésével kell számolni (2).

Az eredeti készítmény tehát a szabadalmi védettség időszakában élvez kizárólagosságot. Ez például a műszaki fejlesztések területén valóban komoly előnyt jelent, hiszen ebben az iparágban a fejlődés sebessége olyan gyors, hogy a szabadalom a védettségi idő alatt ténylegesen is elavul. Más a helyzet a gyógyszerek világában. Itt ugyanis a valóban hatékony és biztonságos (tehát a jól bevált) készítmények népszerűsége és keresettsége az idővel nem feltétlenül csökken – lásd benzodiazepincsoport vagy akár a fenitoin példáját –, sőt, új javallatokkal is bővíthet, mint például az acetil-szalicilsav vascularis preventív vagy akár a karbamazepin és a valproát pszichiátriai javallata. A betegségek és a betegek akár évszázados periódusokban is alig vál-

A CIKKBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOK ÉS HAZAI GYÁRI NEVÜK

Etosuximid	Petnidan
Fenobarbital	Sevenal, Sevenaletta
Primidon	Sertan
Fenitoin	Diphedan, Epanutin
Klobazam	Frisium
Klonazepam	Clonapam, Clonazepam, Rivotril
Karbamazepin	Neurotop, Stazepine, Tegretol, Timonil
Oxkarbazepin	Apydan, Trileptal
Valproat	Convulex, Depakine
Vigabatrin	Sabril
Tiagabin	Gabitril
Sultiam	Ospolot
Lamotrigin	Lamictal, Lamitrin, Lamolep, Plexxo
Felbamát	Taloxa
Topiramát	Topamax
Gabapentin	Gabator, Gordius, Neurontin
Levetiracetam	Keppra

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: www.pharmindex.hu

toznak, legfeljebb újabb és újabb diagnosztikai osztályozások álcázzák létüket. A generikumok tehát születésük pillanatában azonnal az eredeti készítmény piaci versenytársainak tekinthetők.

A fent említett tényezők sajátosan hatnak a különböző készítmények árképzésére. Az új fejlesztésű gyógyszerek esetében a preklinikai és humán fázisú kutatási szakasz sokéves periódusa a korábbiakhoz képest sokszoros fejlesztési költséggel jár. Ezt a több százmillió dollárra tehető összeget vagy annak jelentős részét viszont a szabadalmi védettség időszakában már vissza kell nyerni, mert ezt követően éppen, a generikumok megjelenése miatt, azonnali piacvesztéssel kell számolni. Ebből az következik, hogy az új gyógyszerek ára magasra szökik, az egészségügyi finanszírozók és a betegek számára is szinte megfizethetetlenek. Elvileg a generikumok feladata lenne a piaci versengés során a reális ár beállítása. Mégis azt tapasztaljuk, hogy a védettség lejártá után nem történik népgazdasági szinten lényeges, nagyságrendi árzuhanás. Ez arra enged következtetni, hogy a generikumok ára sok szer esetében magasabb az indokoltnál.

A mindennapi betegellátás során manapság egyre több, gyakran használt gyógyszer esetén tapasztalhatjuk, hogy az eredeti készítménnyel azonos hatóanyagú generikus gyógyszer is rendelkezhető, esetenként lényeges árkülönbséggel. Szinte naponta megjelenik a dilemma: melyik szert válasszuk? Cseréljük-e a drágábbat olcsóbbra? Vajon pár hónap múlva nem változnak-e az árak?

A továbbiakban az irodalmi adatok és saját gyakorlatunk alapján megkíséreljük a kérdés megválaszolásához szükséges ismereteket felidézni egy olyan területen, az epilepszia ellátásában, ahol a gyógyszerválasztás felelőssége sajátos szempontokkal is kiegészül.

A generikumok általános tulajdonságai

Az eredeti készítménnyel kémiailag azonos generikumok bioekvivalenciájának laboratóriumi vizsgálati feltétele az eredeti molekulával azonos farmakokinetikai

A generikumok olyan „utángyártott” hatóanyagok, amelyek eredeti változatát már nem védi szabadalom.

profil (3). Ezt alapvetően három paraméterrel, a maximális koncentrációval (C_{\max}), kialakulási idejének (T_{\max}) értékével, valamint a kinetikai görbe területével (AUC) mérik. A bioekvivalencia elismeréséhez a hatóságok jelenlegi követelménye, a 80–120%-os sávon belüli, 90%-os konfidenciaintervallum a klinikai hatásazonosság szempontjából nem tekinthető bizonyítéknak, és több vizsgáló bizonyos gyógyszerhatástani csoportokban fel is veti, hogy a fenti paraméterek nem garantálják minden esetben az azonos klinikai hatást és mellékhatásprofil (2, 4). További bizonytalanságot jelenthet, hogy a bioekvivalencia-vizsgálatokat egészséges személyeken végzik el, a vizsgálati személyek bevonási feltétele csupán egy adott életkor- és testsúlyintervallum a mérés idején. A betegek egyéni variabilitása a generikumok bioekvivalenciájának tényleges szórását nyilvánvalóan tovább szélesíti. A Federal Drug Administration (FDA) korábbi általános adatai szerint ez a sáv 74–142% (5).

A bioekvivalencia fenti méréseit országonként különböző számú (12–36) egészséges felnőttön végzik, egyszeri gyógyszeradagokkal, keresztezett, úgynevezett cross-over vizsgálati elrendezésben. (Nem igényel különösebb bizonyítást az a megállapítás, hogy ez a módszer milyen messze áll az adott szer betegeken történő terápiás alkalmazásától. A klinikai értelemben vett bioekvivalencia ugyanis csak akkor tekinthető igazoltnak, ha a két összehasonlított gyógyszer ugyanazon beteg esetében hat ugyanúgy.)

A generikum előállításának jelenleg megengedett különbözőségei (a $\pm 20\%$ -os farmakokinetikai eltérés, a kötőanyag tulajdonságai) esetleg befolyásolhatják a terápiás ekvivalenciát. Megfelelő bioekvivalenciával rendelkező generikumok, az említettekén kívül, az eredeti szertől nemcsak nevükben és csomagolásukban, hanem nagyságukban, zsír-, illetve vízzoldékonyságukban, de megjelenésükben, ízükben stb. is jelentősen eltérhetnek (6). Ezeknek a tulajdonságoknak az esetleges szerepére a későbbiekben röviden még visszatérünk.

Sajátos populációk, sajátos betegségcsoportok

A gyógyszerek hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatos vizsgálatok követelményeit szigorú előírások tartalmazzák. A klinikusok azonban jól tudják, hogy az ezekben a vizsgálatokban részt vevő személyek egyáltalán nem azonosak a mindennapi betegellátásra jelentkező betegpopuláció nem kiválogatott pácienseivel. Többek között ennek tulajdoníthatók azok a tapasztalatok, amelyek szerint a valóban igényes humán III-as fázisú, véletlenszerű betegválogatással történő, kontrollcsoportot is tartalmazó vizsgálatokkal (RCT) szerzett eredményeket az úgynevezett naturalisztikus, azaz a betegellátás tényleges körülményei között végzett megfigyelések sokszor nem tudják megismételni. Különösen igaz lehet ez a generikumok előzetes vizsgálatára (7), hiszen a bioekvivalencia-vizsgálatok egészségeseken történnek.

Speciális populációk

A gyógyszerek alkalmazási előírataiból tudhatjuk, hogy a gyógyszerek kinetikája és metabolizmusa, receptor- és fehérjekötődése az életkorral, különböző biológiai állapotokkal (például terhesség), egyes, például máj-, vese-, szívbetegségek, illetve bizonyos gyógyszerek egyidejű jelenlétével erősen összefügg.

Érthetően rendkívül szigorúak az alkalmazási előírások a gyermekekre vonatkoztatva. Esetükben új gyógyszerek esetén a javallat törzskönyvezése rendszerint a felnőttteknél történő bevezetés után csak évekkel történhet.

Epilepszia speciális populációkban

A gyermekkori fejlődés és az idősödés biológiai folyamatai az egyes szervrendszerek működésén keresztül befolyásolhatják a gyógyszerek farmakokinetikai és -dinamikai sajátosságait, ezáltal minden adott szer esetében ezen populációk terápiás válaszreakcióját is. Az antiepileptikum alkalmazása szempontjából fontos időskori populáció néhány lényeges sajátosságát az 1. táblázat tartalmazza (8). Mivel a gyógyszerek gyermekeken történő alkalmazása külön javallatnak számít, e népeség sajátosságaival nem foglalkozunk.

Gyógyszerkölsönhatások

Az antiepileptikus gyógyszerelés szempontjából sajátos páciensnek kell tekinteni azokat a személyeket, akik egyéb betegség vagy más ok miatt az antiepileptikumokon kívül más gyógyszert is szednek rendszeresen. Ezekben az esetekben ugyanis a hozzáadott antiepileptikum hatásának érvényesülésében változás következhet be, illetve az antiepileptikum is megváltoztathatja a többi gyógyszer hatását.

A hagyományos gyógyszerbevezetési eljárás során többnyire megfigyelik a klinikumban a néhány leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoport – fogamzásgátlók, egyes szívre és keringésre ható szerek, antibiotikumok – és az adott szer közötti kölcsönhatásokat.

A gyógyszerkölsönhatásokat természetesen módosíthatja maga a belséri betegség alakulása is, amely miatt a betegnek az adott szert szednie kell. E tekintetben az antiepileptikumok hasznosulásában részt vevő szervrendszerek (*béltraktus* – felszívódás, *keringés* – eloszlás, *vérsvövet* – a szabad és kötött gyógyszerfrakció aránya, *agy* – receptorkötés, *máj* – metabolizáció, *vese* – kiválasztás) és azok kezelése igényel megfontolást.

Az epilepszia mint a gyógyszeres kezelésre különösen érzékeny betegség

Az epilepszia krónikus betegség, kezelése legjobb esetben is éveket vesz igénybe. Noha az epilepsziák 60–70%-ában a gyógyszeres kezeléssel jó eredményt

1. TÁBLÁZAT

Az idősödés biológiai változásai és hatásuk az antiepileptikumok farmakológiájára (8. után engedéllyel módosítva)

<i>Szervi változások</i> Szerv- és biológiai működés	Változás (65 éves kor felett)	Antiepileptikumokra gyakorolt hatás
Gyomor, bélrendszer		
Felszívódás	↓	≡
Perfúzió	↓	≡
Bélperisztaltika	↓	≡
Savszekekrécio	↓	≡
Szív- és érrendszer		
Nyugalmi és maximális pulzusszám	↓	≡
Ritmuszavar (ES* szám)	↑	≡
Vérnyomás	↓	≡
Máj		
Aktív szöveti súly	↓	máj-clearance ↓
Perfúzió	↓	akut mellékhatások (erős „first pass” hatás)
Fehérjeszintézis	↓	hatás a fehérjéhez kötődésre
Metabolizmusváltozások(I) (oxidáció, redukció, hidrolízis)	↓	karbamazepin, oxkarbazepin fenitoin csökkent metabolizációja
Metabolizmusváltozások(II) (glükuronidizáció, acetiláció)	≡	≡
Vese		
Glomerularis filtráció	↓	vese-clearance ↓
Tubularis szekréció	↓	vese-clearance ↓
Tubularis abszorpció	↓	vese-clearance ↓
Izomzat térfogata	↓	eloszlási térfogat ↓
Zsírszövet aránya	↑	eloszlási térfogat ↑
Albuminszint	↓	fehérjekötés ↓
Testfolyadék szint	↓	eloszlási térfogat ↓
<i>Mellékhatásokra való fokozott érzékenység</i> Mellékhatástípus		Nagyobb kockázatú antiepileptikumok
Aszimptomatikus EKG** -eltérések		fenitoin, lamotrigin
Aszimptomatikus hyponatraemia		karbamazepin, oxkarbazepin
Álmosság, fáradtságérzés		fenobarbitál, primidon, lamotrigin, vigabatrin, levetiracetam, oxkarbazepin
Bőrjelenségek		fenobarbitál, primidon, lamotrigin
Dyskinesia, parkinsonizmus		fenitoin
Fokozott fáradékonyság		fenobarbitál, primidon
Inkontinencia		benzodiazepinek, fenobarbitál, primidon, gabapentin
Járászavar		fenobarbitál, primidon, fenitoin, karbamazepin
Látótérzavar		vigabatrin
Memória zavar		fenobarbitál, primidon
Magatartás zavar		fenobarbitál, primidon
Testsúlyváltozás		benzodiazepinek (↑), valproát (↑), topiramát (↓)
Tremor (akciós, illetve nyugalmi)		fenitoin, valproát, karbamazepin
*ES: extraszisztolé; **EKG: elektrokardiográfiás; ↑: növekedés; ↓: csökkenés		

érünk el, a gyógyszerekkel csupán a rohamok kialakulását tudjuk megakadályozni (rohamvédő kezelés). Jelenleg egyetlen olyan antiepileptikum sincs forgalomban, amelyről bizonyítható lenne, hogy valóban antiepileptikus hatású, azaz gyógyítja a betegséget. Ugyanakkor ismerünk néhány olyan betegségcsoportot (például egyes idiopathiás, generalizált epilepsziák juvenilis típusai), amelyek döntő többségében az egyébként eredményes gyógyszeres kezelést egy életen át folytat-

ni kell. A gyógyszeres kezelés indokoltságának egyik szokásos, bár nem teljesen problémamentes mutatója az agyi elektromos tevékenységben (EEG) regisztrálható, úgynevezett epileptiform minta fennmaradása.

Az epilepsziás betegeknek tehát hozzá kell szokniuk a rendszeres gyógyszeres kezeléshez, és a hosszú távú kezelés miatt a legcsekélyebb mellékhatásoknak is meg kell szorozódniuk a jelentősége. A többnyire zökkenőkkel beállított, majd nehézségek árán megszokott

gyógyszerkészítményről a váltás még nehezebb, a betegek nehezebben viselnek bármilyen változtatást.

Minden antiepileptikum hatásának alapfeltétele, hogy bejusson a központi idegrendszerbe. Ebből az következik, hogy nemcsak terápiás hatását, hanem mellékhatását is sokszor ott fejt ki. Az idegrendszeri mellékhatások pedig közismerten sokszor alattomosak, felismerésük nehezebb, esetleg hosszú távon is rejtve maradnak. Ilyenek például a gondolkodásra, a hangulatra, a motivációra, a tervezési (exekutív) működésekre vonatkozó hatások.

Az antiepileptikus hatás csak jelentős, több hónapos időszak után ítéltethető meg, az esetleg csak későn manifesztálódó, idült mellékhatások pedig még hosszabb idő elteltével.

A betegek minden változásra érzékenyen reagálnak. Ennek az lehet a biológiai alapja, hogy a rohamok veszélye önmagában (tehát rohamok nélkül is) prolongált stresszhelyzetet jelent. A következményes magasabb feszültség, illetve szorongáskészség közvetlenül, vagy az éjszakai alvás minőségének romlásával közvetve rohamprovokáló hatású lehet (9).

Az epilepszia krónikus zajlása során a pszichopatológiai tünetek jelentkezésének esélye fokozott. Ez részben a betegek csökkent konfliktuskezelő és érdekvédelem-érvényesítő képességével állhat kapcsolatban, részben az affektív és szorongásos zavarok, valamint a pszichózisok kockázatának feltehetően betegségspecifikus növekedésével (10). A pszichopatológiai tünetek gyengíthetik a szervezet antiepileptikus védekezőrendszerét (11), különösen akkor, ha kezelést is igényelnek. Ez pedig az antiepileptikus kezelés hatásának változásához (gyengüléséhez) vezethet.

A betegség fenti sajátosságai miatt az orvos-beteg kapcsolat az epilepsziás betegek kezelésében kiemelt szerepet kap. Az antiepileptikum placebohatása ugyanis a szokásosnál erőteljesebb: a beteg számára a gyógyszer az orvosa tudásának jelenlétét és saját biztonságos állapotának zálogát jelenti.

Az antiepileptikumok sajátosságai

Az antiepileptikus gyógyszerek kutatása történetileg három szakaszra osztható, eszerint szoktak első, második és harmadik generációs antiepileptikumokról beszélni. Az első csoport készítményeit (fenobarbital, primidon, fenitoin, etosuximid) Magyarországon már ritkábban használják, az elsőként választandó szerek ma itthon többnyire a második generációhoz tartoznak (karbamazepin, valproát). A legújabb szerek többsége jelenleg csak kiegészítő (adjuváns) terápiaként javallt, annak ellenére, hogy mindegyik készítmény monoterápiás alkalmazásáról már gyűlnek a pozitív adatok. Ezek alkalmazását magas árak korlátozza.

Itt kell megjegyezni, hogy az új antiepileptikumok relatív terápiás potenciálja általában meghaladja a régebbi készítményekét. Többnyire nem rohamvédő hatásukban, hanem a jobb tolerálhatóság és a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt. Ez utóbbiak minden krónikus

betegségben kiemelt szerepet kapnak és ezáltal a legújabb antiepileptikumok a közvetett költségek csökkenésén keresztül magasabb árak ellenére is költséghatékonyak bizonyulhatnak.

A legszélesebb körben alkalmazott antiepileptikumok közül többnek viszonylag szűk a terápiás ablaka (a minimális terápiás és minimális toxikus adag közötti különbség). Ezek közé tartozik az etosuximid, a fenitoin, a primidon, a karbamazepin és a valproát is. A gyógyszeradag optimalizálását szolgálja ezen antiepileptikumok szérumszintmérési lehetősége, de ennek értékelhetőségében szintén jelentős inter- és intraindividuális tényezők játszanak szerepet (12).

A gyógyszerbeállítás fokozott gondossága és az optimális gyógyszeradag elérésének fokozatos módja (az úgynevezett titrálás) azonban nem csak a szűk terápiás indexű szerek esetében nélkülözhetetlen. Sok esetben ez a mellékhatások elkerüléséhez is hozzájárul. A 80-as években az akkor leghatékonyabb szereket a betegek azért nem szedték, mert az első tabletta bevételekor tapasztalt heves mellékhatásoktól – jogosan – megijedtek. A fokozatos dóziszemelés a legújabb szerek többségénél is érvényes, egyeseknél (például a lamotrigin) kötelező, tulajdonképpen általános szabályként fogalmazható meg.

Annak ellenére, hogy meg-megújul a vita az antiepileptikumok mono- vagy politerápiaként való alkalmazása kérdéseiben, ma a fejlett országokban a betegek jelentős része, a nem tünetmentesíthető egyének döntő többsége több mint egy antiepileptikumot szed. Ebből következik, hogy a fentebb taglalt sajátosságok egy személyen belül két- vagy háromszorosán érvényesülnek. Sőt, politerápia esetén egy további nagy jelentőségű, és ma sem teljesen tisztázott tényező, a gyógyszerkölcsonhatás is módosíthatja a várható hatásokat.

A generikumok alkalmazása

Gyógyszerválasztás és gyógyszercseré

A generikumok jelenléte a gyógyszerelés irányítása során az alábbi helyzetekben igényel megfontolást: gyógyszerválasztás a kezelés indításakor; új gyógyszer hozzáadása a tartós kezeléshez; az eredeti készítmény cseréje generikumra; generikum váltása másik generikumra.

Elvileg a generikumok mind hatásukban, mind mellékhatásukban lehetnek akár kedvezőbbek is az eredeti szereknél. Ezzel kapcsolatosan egyetlen tudományos közlés sem történt. Mivel azonban az innovációs folyamatból adódóan a generikumok mindig követik az eredeti készítményt, a mindennapi gyakorlatban elsősorban az esetleges hátrányok mérlegelése a legfontosabb.

A gyógyszerváltás nemcsak akkor eredményezhet

Az orvos-beteg
kapcsolat az
epilepsziás
betegek
kezelésében
kiemelt szerepet
kap.

epilepsziás tünetet, ha az új készítmény hatékonysága alacsonyabb. A gyógyszerváltások során jelentkezhet úgynevezett alkalmi epilepsziás tünet is, ha az új szernek (akár a generikumoknak) csupán kissé magasabb a terápiás dózistartománya. Ebben az esetben az először azonos adagban alkalmazott generikum napi dózisa vagy napszaki elosztását a későbbiekben emelni kell. Az esetleg hosszú rohammentes periódus után váratlanul fellépett újabb rosszullét következményei azonban nem törölhetők. Az epilepsziás folyamat prolongálódása mellett azonnal munka- és gépjármű-vezetői alkalmassági és egyéb gyakorlati kérdések merülnek fel, és a beteg lelkiállapota, valamint elsősorban a munkahelyi környezet toleranciája is megrendülhet.

A generikum mint elsőként választott gyógyszer, illetve új szerként való hozzáadása folyó kezeléshez

Ebben az esetben a bioekvivalencia már korábban említett bizonytalanságát kell csupán mérlegelni. Tehát azt, hogy a generikumok engedélyezése során a molekula kémiai azonosságát és nem túlságosan eltérő farmakokinetikáját ellenőrizték ugyan, de betegeken a készítményt az engedélyezés során nem vizsgálták. Ezt a tényt elsősorban olyan esetben kell megfontolni, amikor betegünk valamelyik speciális populációhoz tartozik (életkor, társuló betegség, egyéb gyógyszerek jelenléte), epilepsziája bonyolultabb (etiológiája, atípusos jellege vagy kísérő tünetei miatt), esetleg korábbi tapasztalat egyéni gyógyszerérzékenységre utal.

Eredeti készítmény cseréje generikumra

Minden epilepsziás beteget kezelő orvos jól tudja, hogy bármely ok miatt történő gyógyszercseréje esetén nem csupán a szóban forgó szer terápiás hatását vagy – generikumok esetén – a bioekvivalenciáját kell mérlegelni. Nem véletlen, hogy a szakma megkülönbözteti a generikumok azonos javallati körben történő felírhatóságát (prescribability) és átválthatóságát (switchability) (13).

Az éveken át megszokott gyógyszer az egyensúlyban lévő epilepsziás betegek számára a biztonság jelképe: a reggeli gyógyszerbevétel után adott esetben nyugodtan indulnak munkába vagy ülnek a volán mellé. Ez a biztonságtudat mind biológiai, mind lelki szempontból is nagyon fontos: mint már említettük, a nyugodt közérzet alacsonyabb nappali feszültség szintet, eredményesebb aktivitást, ezáltal jobb társadalmi adaptációt, illetve előnyösebb elalvási állapotot biztosítva önmagában is antiepileptikus hatású!

Ezek a tényezők, amennyiben tudatosulnak, garantálják a beteg együttműködési készségét (compliance). Ez annál is inkább fontos, mert a legkedvezőbb mellékhatásprofil elérése érdekében betegeinket célszerű a minimális hatékony dózissal kezelni, tehát a gyógyszerek akár rövid idejű mellőzése is rohamot eredményezhet.

További fontos pszichés hatás a gyógyszer birtoklásának jelképes értéke. A rendelt gyógyszer a beteg számára az orvos jelenlétét sugallja, tehát a hatékony antiepileptikum szedésekor egyidejűleg jelentős és kifejezetten előnyös placebohatás is érvényesül. A generikumokra történő átállításkor tehát az említett tényezőket is értékelni kell, és a régi szer közvetett hatásait át kell építeni az „új” készítményre. Nyilvánvaló, hogy ez a pszichoterápiához hasonló munka, az úgynevezett pszichoedukáció (10) a beteg ismerete nélkül (például a gyógyszerterápiában) elképzelhetetlen.

Generikum cseréje másik generikumra

Fontos tudni, hogy a generikumok bioekvivalenciáját mindig az innovatív szerhez képest határozzák meg. Ebből következik, hogy két generikum között szerencsétlen esetben (azaz ha az egyik például +20, a másik –20 százalékban különbözött az eredeti készítménytől) akár 40%-os hatásbeli különbség is előfordulhat!

Generikumok áralapú, „automatikus” gyógyszerterápiai kiadása

Amint korábban említettük, a generikumok alkalmazásának kiterjesztése a gazdaságos egészségügy fontos részprogramja. Még akkor is többmilliárdos tétel (14), ha tudjuk, hogy a gyógyszerek ára a betegségek direkt ellátási költségeinek is csak kisebb része, az összköltségnek pedig sok esetben csupán töredéke.

Az epilepszia a költséges betegségek közé tartozik. Direkt kezelési költsége 2000-ben betegenként az Egyesült Államokban 329–2642 dollár (15), a teljes költség 1994-ben az Egyesült Királyságban 2445–6251 dollár (16), 2000-ben Olaszországban 1531–5065 amerikai dollár volt (17).

A fentiek következtében már több országban érvényes az a rendelkezés, miszerint a gyógyszerterápia a betegek receptjeire az adott időpontban legolcsóbb (generikus) szert adják ki (például Dániában, Kanadában, Németországban, Spanyolországban).

A generikumok alkalmazásának jogi vonatkozásai

A betegek kezelése során hozott orvosi döntésekben az esetleges szövődmények szempontjából a személyes jogok érvényesülése kritikus követelmény. Ezért a pusztán népgazdasági érdekből történő gyógyszerátvitel, különösen a beteg írásos beleegyezése nélküli terápiaváltás az előzőekben taglalt orvos-beteg kapcsolatra gyakorolt hatásokon túlmenően jogi kérdéseket is felvet (18–20).

A jogi vonatkozások abban az esetben merülnek fel, amikor tartósan tünetmentes vagy egyensúlyban lévő betegnél az eredetileg szedett gyógyszer generikus ké-

szítménnyel váltják fel. Ilyenkor ugyanis a gyógyszer-váltásnak konszenzuson kell alapulnia, és azt lehetőleg a beteg terápiáját irányító orvosnak kell kezdeményeznie, de legalábbis jóvá kell hagynia. Enélkül ugyanis nehezen lehetne cáfolni a iatrogénia tényét például kártérítési per kapcsán egy olyan esetben, amikor hosszú tünetmentesség után éppen a gyógyszercsere idején jelentkezik újabb, korábbi ismert zajlású roham, vagy amikor már hosszú ideje kizárólag enyhébb rohamforma helyett a gyógyszerváltás alatt vagy után ismét súlyosabb típus jelentkezik.

A generikumok alkalmazásával kapcsolatos közlemények eredményei

A generikumok hatására, mellékhatásaira, illetve biztonságosságára vonatkozóan pontos adatok gyűjtésére szigorúan véve ugyanolyan protokollok lennének szükségesek, mint amelyeket az innovatív szereknél alkalmaznak. Ezeknek a vizsgálatoknak a költsége azonban valószínűleg nem adna arányosan több információt, viszont a készítmények árát tovább emelné. A kezelés szempontjából legfontosabb véletlenszerű be-
válogatással történő kontrollált, úgynevezett bizonyítékon alapuló vizsgálatok eredményeivel kizárólag a karbamazepin esetében rendelkezünk (21–26), de a globális hatást mutató, hosszabb távú követéses, úgynevezett ITT-elemzés azonban egyáltalán nem készült.

A generikumokra történő váltás során felmerülő legszembetűnőbb esemény a roham jelentkezése, vagy bármilyen heveny vagy szubakut toxikus hatás. Ezekre vonatkozóan inkább csak esettanulmányok készültek (27–30).

Nem ismerjük a generikumokra történő váltás enyhébb, vagy csak kifejezetten hosszabb alkalmazás során fellépő, esetleg a páciensben közvetlenül nem tudatosuló következményeit. Mindnyájan ismerünk betegeket, akik egy korábbi szer szedésekor ugyan nem említették mellékhatást, csak az újabb, sikeresebb kezelés során, esetleg a gyógyszerleépítést követően visszamenőleg azonosították a mellékhatásokat. Mint már említettük, a generikumok hatáskülönbsége az eredeti szerhez képest mindkét irányú lehet.

Érdekes továbbá, hogy a klinikai kutatások során az antiepileptikum-váltás negatív következményeit kizárólag az esetleges megvonásos roham, illetve a nemkívánatos mellékhatások jelentkezésével mérik. A mindennapi betegellátás során pedig ezeken túlmenően számos egyéb kellemetlen szövődmény is felléphet. A betegek mindennapi életvitele, az úgynevezett egészségi állapottal kapcsolatos életminőség (health related quality of life – HRQL) (31) szempontjából kiemelkedő jelentőségű epileptológiai adatok között kell megemlíteni a rohamállapot súlyosbodását jelző tüneteket, amelyeket a 2. táblázatban mutatunk be (32). Ezek a jellemzők adott esetben megszabhatják a beteg munkaalkalmasságát, társadalmi adaptációs

2. TÁBLÁZAT

A rohamok súlyosbodását jelző változások (32. után módosítva)

- A rohamgyakoriság változása:
- a rohamok gyakoriságának növekedése,
 - a rohamok csoportokba (úgynevezett clusterekbe) történő rendeződése.
- A roham típusának megváltozása:
- egyszerű parciális rohamok helyett komplex parciális roham,
 - komplex parciális roham helyett generalizált tónusos-klónusos roham,
 - úgynevezett tónusos-axiális roham fellépése,
 - tónusvesztéses roham fellépése.
- A roham tüneteinek változása:
- magatartástünetek jelentkezése,
 - iktális agresszió fellépése,
 - változó és kiszámíthatatlan iktális tüneti képek megjelenése,
 - nevetés vagy egyéb „psichomotoros” tünetek jelentkezése,
 - bevizelés,
 - első iktális sérülés (ez természetesen lehet véletlenszerű is).
- A rohamok napszaki, időszaki változása:
- korábban csak alvásban jelentkező rohamok éber állapotban jelentkeznek,
 - korábban csak csökkent tudatéberségi szint mellett jelentkező rohamok más időpontban lépnek fel,
 - korábban meghatározott napszakban jelentkező rohamok különböző időpontokban jelentkeznek,
 - korábban kizárólag catamenialisan fellépő rohamok egyéb időpontokban lépnek fel.
- A periiktális jelenségek változása:
- az aura/prodroma fellépésének ritkulása vagy megszűnése,
 - a posztiktális homályállapot mélységének fokozódása vagy tartamának növekedése,
 - posztiktális (negativisztikus vagy impulzív) magatartászavar kialakulása vagy erősödése,
 - a rohamokra történő emlékkép gyengülése vagy megszűnése.
- Az interiktális jelenségek változása:
- interiktális kognitív zavar fellépése,
 - interiktális hangulatzavar fellépése,
 - interiktális pszichózis fellépése,
 - alternáló pszichopatológiai tünetek fellépése,
 - pszichogén, nem epilepsziás rohamok jelentkezése.

készségét éppúgy, mint a társadalom toleranciáját. Mégis úgy tapasztaljuk, hogy az említett „finomságokkal” sem a szakma, sem a kutatók nem akarnak foglalkozni.

Régebbi antiepileptikumok

A bioekvivalencia szempontjából a *fenitoinra* vonatkozó adatok jelentősége a legnagyobb, hiszen szűk terápiás ablaka, alacsony vízdoldékonysága és nem lineáris

kinetikája miatt a terápiás adag egyéni variabilitása és a toxicitás veszélye fokozott. A közlemények alapján fokozottabb mind a megvonásos rohamok, mind a toxikus szövödmények jelentkezése a gyógyszerátállításakor, mert részben a vízdoldékonyság, részben a kötőanyag változása miatt a mért szérumszintprofilokban a generikumok között esetenként jelentős volt a különbség (33–43).

Számosan vizsgálták a különböző *karbamazepinkészítmények* biológiai és farmakológiai ekvivalenciáját. A bioekvivalencia „megengedett” különbségei mellett a molekula viszonylag szűk terápiás indexe és alacsony vízdoldékonysága fokozhatja a terápiás különbségeket. Egészségeseken négy vizsgálat történt egyszeri (22, 23, 26, 44), egy mérés többszöri adag bevétele mellett (45) keresztzett elrendezésben. Betegen

hat vizsgálatot végeztek és közölték az eredményeket (24, 46–49). Az eredmények többségében nem vagy csak csekély mértékben jeleztek különbségeket. Jelentősebb volt a különbség a lassított felszívódású generikumok között (46). A generikumok beállításakor közölt megvonásos rohamok, illetve mellékhatások minden bizonnyal a szérumszint változásával magyarázhatók (50, 51).

A *valproát* is viszonylag szűk terápiás ablakkal rendelkezik, kinetikája sem lineáris. A generikumra váltás hatásáról egyetlen nyílt összehasonlító vizsgálat

történt speciális (mentálisan retardált) populáción. Ennek eredménye megnyugtató volt (52). Két esettanulmányt publikáltak negatív esemény bekövetkezése miatt, az egyiket megvonásos roham, másikat gyomorbélrendszeri szövödmény fellépése miatt (53, 54).

A generikumokra történő váltás során felmerülő legszembetűnőbb esemény a roham jelentkezése.

Újabb antiepileptikumok

A legújabb, harmadik generációs antiepileptikumok többségének szabadalmi védettsége a közelmúltban járt le, kisebb részüké pedig a közeljövőben szűnik meg.

A gabapentin, lamotrigin és oxkarbazepin generikumai már jelen vannak a hazai piacon is. Ezért is érdekes, hogy sem összehasonlító bioekvivalencia-vizsgálatokról, sem a váltás tapasztalatairól nem jelent még közlemény.

Az adatok hiányát több tényező is magyarázhatja. A megvonásos rohamok hiánya fakadhat abból is, hogy a generikumokra történő váltás a rezisztens betegek jelentős részében politerápia keretében zajlik. A változatlan adagban és kisserelésben szedett többi gyógyszer biztonságosabbá teheti a gyógyszercserét. Másfelől pedig ezek az új antiepileptikumok mindenekelőtt kedvezőbb mellékhatásprofiljukról ismertek. Lehetséges tehát, hogy a toxikus szövödmények szempontjából az új szerekre átállítás eleve biztonságosabb.

Kérdőíves vizsgálatok a generikus antiepileptikumok alkalmazásáról

Fenitoin-, karbamazepin-, illetve valproátkezelésben részesülő betegek körében csaknem 10 évvel ezelőtt végzett felmérés adatai szerint a válaszolók 18,7%-ánál történt a vizsgálat lezárta előtti két évben generikumra történő váltás, és orvosi észlelést igénylő probléma a betegek 10,8%-ánál következett be (55). Öt évvel később másik betegpopuláción végzett felmérés a váltás utáni problémák arányát kissé magasabbnak, 14%-osnak értékelte (19).

A közelmúltban a téma széles körű kérdőíves felmérését végezték el az Egyesült Államokban (56). A 13 kérdésből álló ívet 6420 neurológusnak postázták, és a beérkező 301 választ (4,7%) elemezték. A válaszolók 67,8%-a tapasztalt az eredeti antiepileptikumról generikumokra történő váltáskor megvonásos rohamot. A válaszolók 56%-a észlelt mellékhatást. (A két szövödmény bármelyikét a válaszolók 6,2%-a egy, 47,3%-a kettő–négy, 28,1%-a öt vagy több betegénél észlelte.) Érdekes adat, hogy generikumok közötti váltás során a megvonásos rohamok és a mellékhatások jelentkezése alacsonyabb volt (32,5, illetve 26,6%). Jelentősnek tűnnek az észlelt komplikációk következményei. Az események 71,8%-ban telefonbeszélgetéssel, 63,4%-ban soron kívüli orvosi vizittel, 48,9%-ban sürgősségi észleléssel, 17,6%-ban hospitalizációval oldódtak meg. A szövödmények elkerülése érdekében a válaszoló neurológusok általában megpróbálják „kivédeni” a generikumokra történő cserét: 70,5%-uk a „nem helyettesíthető” instrukciót alkalmazza, 37,1%-uk olyan készítményt ad, amelynek nincs forgalomban generikuma, az orvosoknak 25,3%-a azt tanácsolja betegének, hogy ragaszkodjon a felírt készítményhez, 7,2%-ban pedig a betegnek gyógyszerári gyógyszercseréje esetén az antiepileptikum szérumszintjének mérését javasolják.

Saját tapasztalatok

Ebben a fejezetben saját gyakorlatom során szerzett, nem tudományos módszerekkel elemzett tapasztalatokat adok át azzal a céllal, hogy esetleg az olvasó is elemezze az említésre kerülő gyógyszerátállítások hatásait saját páciensein. Megfelelő számú beteg esetén egy-egy érdekesebb jelenség tudományos igényű feldolgozása is hasznos lehet.

Azonos vagy hasonló molekulák közötti váltások Magyarországon az elmúlt három évtizedben az alábbi okok miatt történtek:

- átmeneti kereskedelmi bürokratikus vagy szállítási nehézségek (például a fenitoin, klobazam esetében),
- importórváltás miatt (például az etoszuximidnál),
- nyújtott hatású, illetve retard készítmények megjelenése (karbamazepin, valproát),
- generikumok megjelenése (karbamazepin, valproát, etoszuximid, lamotrigin, gabapentin).

Az első két esetben a betegek és az orvosok körében szinte pánikszerű állapot alakult ki. A kezelőorvosok

többsége a beteget megpróbálta átállítani másik, azonos javallati körrel és terápiás potenciállal rendelkező készítményre (például fenitoinról karbamazepinre). Ez a fenitoin esetében túlnyomórészt sikeres volt. (Talán ennek is tulajdonítható, hogy mivel a betegek a későbbiekben is karbamazepinen maradtak, a korábban szinte egyeduralgódó fenitoin alkalmazásának hazai aránya mára már 10% alatt van, elsősorban az évtizedek óta egyensúlyban lévő, régi bevált gyógyszerükhöz ragaszkodó betegek szedik.) Az etosuximid cseréje viszont több esetben sikertelen volt, ugyanis az egyéb szerek (valproát, lamotrigin, klobazam) absence-gátló hatása egyes betegeknél csekélyebb volt. Ezek a betegek a későbbiekben visszaálltak az etosuximidra.

A nyújtott hatású antiepileptikus készítményekre történő átállítás valóban növeli a terápia sikerét. Ezekkel a készítményekkel az egyenletesebb szérumszint révén kiegyensúlyozottabb rohamvédő hatás érhető el, a gyógyszeresedés napi két, esetleg egy alkalomra korlátozódik. Ez a ritkább és kényelmesebb gyógyszeresedés a compliance javítását is célozza. Fontos továbbá, hogy a C_{max} alacsonyabb, tehát a mellékhatások kialakulása szempontjából a felszívódási görbe kedvezőbb lesz.

Ezekre a szerekre történő átállítás a szélesebb tapasztalat megszerzése előtt mégsem volt veszélytelen. Az átállítást követő időszakban ugyanis kezdetben viszonylag több roham lépett fel. Ennek a magyarázata az volt, hogy a nyújtott hatású szerek dózistát a standard készítményhez képest 10–15%-kal emelni kell. Mára egyértelművé vált, hogy a nyújtott hatású antiepileptikumokat a standard szerekhez képest előnyben kell részesíteni.

Minden gyakorló neurológus, pszichiáter vagy gyermekgyógyász kezelt már epilepsziás beteget generikumokkal. Régebben egyes gyógyszercsoportokban többnyire a generikumok voltak jelen, tehát hazánkban először a generikumok jelentek meg, amelyeket az innovatív készítmények csak később követtek. Ez volt az az időszak, amikor a védettség alatt álló legkorszerűbb antiepileptikumok a szabadalmi idő alatt csak kellő indoklással, névre szólóan egyedi importként voltak rendelkezhetők.

A generikumokkal történő kezelés tehát a hazai epilepsziaellátásban jól ismert, illetve korábban hosszú időn át gyakorlatilag kizárólagos volt. A generikumok általában beváltották a hozzájuk fűzött reményeket, a magyar epilepsziaellátás a külföldiekkel azonos eredményeket produkált ebben a korábbi időszakban is.

Az elmúlt, körülbelül tíz évben az úgynevezett bázis-antiepileptikumok vonatkozásában is megtörtént a nyújtott felszívódású készítményekre történő átállítás, és a betegek többsége ma már lassított felszívódású karbamazepin-, illetve valproátkezelésben részesül. Ebben a tekintetben a 2004-es év érdekes tapasztalatokat szolgáltatott. Ekkor történt, hogy a korábban 100%-os térítésmentességgel rendelhető antiepileptikumok túlnyomó többségénél megszűnt a teljes térítésmentesség, és a betegeknek a gyógyszerek többsége esetén az ár legalább 10%-át meg kell fizetniük. A váratlan anya-

gi teher miatt néhány betegünk kérte, hogy ha egy mód van rá, állítsuk térítésmentes gyógyszerre. Ez a legtöbb esetben a nyújtott hatású standard gyógyszerre való (vissza)átállítást jelentette. A gondos fokozatos átállítás és a szükség szerinti kisfokú dóziszemelés ellenére ezeknek a betegeknek körülbelül a fele az eltelt egy év alatt a standard generikumok okozta panaszok miatt inkább vállalta a 10%-os térítést, és kérte a korábbi gyógyszer visszaállítását.

Kevesebb a hazai tapasztalat az innovatív szerek generikumokra, valamint a generikumok egyéb generikumra történő cseréjével. Ez a döntés ugyanis nem szakmai, hanem kizárólag gyógyszeráralapú mérlegelésen nyugszik. Ez a szempont pedig – valljuk be – csak rövid ideje kap (egyre nagyobb) fontosságot. A fenti váltások során nem számoltak be hazai fórumokon súlyosabb vagy speciális szövődményekről. Ez egyezik saját tapasztalataimmal is, miszerint a kellő körültekintéssel végzett gyógyszerátállítás általánosságban alacsony kockázatú lépés. A konkrét molekulától függetlenül a váltás idején a betegeknek 20–33%-a említ valamilyen panaszt. Rosszullét fellépése ezen belül is ritka, ennek hátterében rendszerint tisztázható a váltással kapcsolatos egyéb gyógyszerelési pontatlanság. A panaszok többsége mellékhatásokról vagy egyéb, az új szerrel járó kényelmetlenségről szól. Utóbbiak közé tartozhatnak a korábban említett pszichés tényezők mellett a gyógyszer mérete (a nagyobb, kapszula vagy szokatlan alakú készítményt a betegek kevésbé kedvelik) és íze is.

Az antiepileptikum rendelésekor az orvosnak lehetősége van arra, hogy a „nem helyettesíthető” utasítás megjelölésével a rendelt gyógyszer generikumokkal történő helyettesítését megakadályozza. Noha hazánkban nincs olyan utasítás a gyógyszerészek számára, hogy automatikusan, illetve kötelezően, esetleg önhatalmúlag cseréljék generikumokra, vagy azok közül a legolcsóbbra a rendelt készítményt, ezt felajánlhatják a betegeknek.

Ne feledjük, hogy a kezelésben lévő epilepsziás betegek döntő többsége számára a terápia kifejezetten jó, mondhatni bizalmas orvos-beteg kapcsolat formájában történik, epilepszia-szakrendelésen vagy -centrumban, vagy azok hatósugarában. Ezért aligha képzelhető el, hogy az eredetileg rendelt, sok esetben évek óta szedett gyógyszer helyett a beteg, orvosa megkérdezése nélkül, a gyógyszertárban egy másikat elfogadjon. Ebben az esetben viszont a helyettesíthetőség lehetőségének meghagyása szakmai szempontból több ok miatt is indokolt. Előfordult már ugyanis, hogy egy betegemnek elfogyott a gyógyszere, és a gyógyszertárban az adott szer éppen nem volt raktáron, csupán a generikuma. Ebben az esetben a sürgősség miatt a gyógyszerész ezt

A nyújtott hatású antiepileptikus készítményekkel, az egyenletesebb szérumszint révén, kiegyensúlyozottabb rohamvédő hatás érhető el, a gyógyszeresedés napi két, esetleg egy alkalomra korlátozódik.

3. TÁBLÁZAT

A generikumok alkalmazásának „12 pontja”

1. Az eredeti készítményhez képest a generikumok hasonló, de nem teljesen azonos terápiás hatásúak. A generikumok hatása egymástól jelentősebb mértékben, akár 40%-ban is különbözhet.
2. A generikumok nem tekinthetők új készítményeknek, tehát az eredeti szer nem kellő hatása esetén annak generikumától sem várható el megfelelő gyógyhatás.
3. Ha a beteg még nem kapta az adott hatóanyagot, a kezelést annak generikumával is el lehet kezdeni.
4. Az eredeti gyógyszer átváltása generikumra a speciális populációkban (idősek, komorbid betegek, többféle gyógyszert szedők) fokozott óvatosságot igényel.
5. Az eredeti gyógyszer átváltása generikumra pszichopatológiailag érintett betegek esetén fokozott körültekintést igényel. Amennyiben a beteg érzékenysége stresszhatásokra ismert, a beteg egyensúlyi állapotában lehetőleg ne cseréljük át gyógyszerét.
6. Egyensúlyi állapotban lévő beteg esetében a gyógyszercserét jelentős életeseeménynek kell tekinteni, amely (biológiai, illetve pszichés) krízishelyzetet is előidézhet.
7. Generikumot azonos hatóanyagú másik generikumra cserélni nem célszerű egyik rizikócsoporthoz sem.
8. A gyógyszer váltás jelentős és felelősségteljes *orvosi* döntés. Amennyiben más (gyógyszerész vagy maga a beteg) kezdeményezi, végrehajtása előzetes orvosi konzultációt igényel. Ennek elmulasztása jogi következményekkel járhat.
9. Amennyiben a hatóanyag szérumszintmérése elfogadott laboratóriumi eljárás, a gyógyszercserét követően az új egyensúlyi állapotban célszerű a szérumszintet ellenőrizni.
10. Különös óvatosságot igényel a gyógyszer cseréje akkor, ha az eredeti gyógyszer mért szérumszintje a terápiás sáv valamelyik szélső tartományában volt.
11. A gyógyszer váltás lehetséges kockázata monoterápia esetén elsősorban az alkalmi roham jelentkezése (amikor az eredeti és a generikus szer közötti kinetikai különbség már szubterápiás szintet eredményez), politerápia esetén inkább a mellékhatások megjelenése (eltérő gyógyszer-interakció következtében).
12. A jelenleg hatályos rendelkezések alapján nincs szükség arra, hogy a generikumok gyógyszer-tári cseréjének elkerülésére az antiepileptikum receptjein a „nem helyettesíthető” jelzést alkalmazzuk. A jelzés alkalmazása potenciális veszélyt rejt – a felírt készítmény aktuális hiánya esetén ugyanis a beteg nem juthat gyógyszeréhez.

adta ki a receptre. (Konkrét ilyen tapasztalatom nincs, de elvileg az is elképzelhető, hogy a beteg a rendelt szert nem, csak generikumát tudja kifizetni.)

Az egyes országokban érvényes automatikus gyógyszer-tári generikumváltás az antiepileptikumok vonatkozásában komoly veszélyekkel járhat. Ugyanis az orvos-beteg kapcsolat alappilléreit ingathatja meg. Előfordulhat az a helyzet, hogy az orvos nem tudja megmondani, hogy a gyógyszer, amelyet betegének rendelt, milyen alakú vagy színű, illetve mi a neve (mivel a gyógyszer-tárban páciense éppen az aktuálisan legolcsóbb generikumokat kapja). Ezért szakmai szempontból küzdeni kell ezen intézkedés ellen. (Az említett országok többségében, tudomásom szerint, az antiepileptikumokat már részben vagy teljesen ki is vonták az áralapú automatikus gyógyszer-tári gyógyszer-szolgáltatás szabálya alól.)

Megbeszélés

A generikus antiepileptikumok alkalmazásával kapcsolatos megfontolások

A szakirodalmi adatok és a hazai tapasztalatok egyhangzóak a tekintetben, hogy a generikumok forgalmának piaci részesedése jelentős mértékben növekszik. Kereskedelmi szerepük fokozásában a gyártók és az egészségügyi finanszírozók érdeke egybeesik, hiszen megjelenésükkel versenyhelyzet alakul ki a piacon,

ezért – legalábbis elméletileg – az adott hatóanyagú gyógyszer árának jelentős csökkenése várható. (Jelen dolgozat témakörén kívül esik annak a ténynek a tárgyalása, hogy az érintett gyógyszerek döntő többségénél a drámai árcsökkenés miatt nem következett be.)

A generikumok regisztrációjára vonatkozóan a hatóságok előírásai földrészenként, régióként, illetve országonként csekély mértékben különbözhetnek ugyan, de közös vonásuk a kémiai azonosság bizonyítása mellett a molekula bioekvivalencia-vizsgálatának kötelezettsége.

A bioekvivalencia vizsgálata csekély számú egészség személyen, egyszeri gyógyszeradag bevitelével történik; a farmakokinetikai görbe legfeljebb $\pm 20\%$ -os eltérése engedélyezett, és a konfidenciaintervallumnak el kell érnie a 90%-ot. Ezek az adatok, és ha hozzávesszük a generikumok egyéb lehetséges eltéréseit (például a vízdoldékonyság, a kötőanyagok eltérése), valamint a megjelenésükben, ízükben stb. észlelhető esetleges különbségeket, nem jelentenek teljes mértékű bioekvivalenciát, és még kevésbé igazolnak teljes farmakokvivalenciát. A különbségek tovább fokozódhatnak, amennyiben generikumok között hajtunk végre gyógyszer-cserét.

A generikumok klinikai hatékonyságát csak korlátozottan vizsgálták, és szerencsére az eredmények az eredeti szerrel megegyezőnek és biztonságosnak találták. Szövődményekről elsősorban szórványos esettanulmányok tudósítanak.

Az epilepszia krónikus és esetenként progresszív be-

tegség, amely gyakran élethosszig tartó gyógyszeres kezelést igényel. Ezért a gyógyszerelváltás mindig kritikus eseményt jelent, amely magában hordozza a két legfontosabb szövődmény (az alkalmi epilepsziás roham, illetve a toxikus mellékhatások jelentkezésének) nagyobb kockázatát.

Az epilepsziás beteg – az alkalmazott kezeléstől függetlenül – maga is rizikószemély. Igazolt, hogy ebben a populációban gyakrabban jelentkeznek komorbid pszichopatológiai tünetek (57). A betegek megküzdési képességei sokszor fejletlenebbek, a betegség sajátos tudata, az úgynevezett marginalitásérzés (58) prolongált stresszhelyzetet jelent, különösen a gyógyszerelváltoztatás időszakában. A krónikus stresszhelyzet pedig önmagában is provokálhat rohamot. A sikeres kezeléshez hozzátartozik az adott antiepileptikum placebohatása is.

A felsorolt érvek remélhetőleg világossá teszik, hogy az innovatív szerek generikumokkal történő helyettesítése, illetve a generikumok egymás közötti cseréje, de még a generikumok elsőként választott alkalmazása sem automatikus tevékenység. Jelentős orvosi felelősséget és ezért komolyabb megfontolást igényel. A 3. táblázatban felsoroljuk a generikumok alkalmazásának „12 pontját”.

Noha az egészségügy finanszírozhatatlansága világszerte égető probléma, a generikumok erőltetett alkalmazása paradox következményekkel is járhat. A gyógyszerelváltás nyomán kialakult szövődmények ellátása meghaladhatja a gyógyszerár különbségét. Ezért a jobb gyógyszerbiztonság érdekében érdemes kidolgoz-

ni a generikumok beállításának egyszerű szabályrendszerét.

Néhány országban a gazdasági nyomás (és a szűkebb szakmával történt konzultáció mellőzése?) következtében mégis bevezették a generikumok áralapú automatikus gyógyszerügyi kiadhatóságát. Ez a gyakorló orvosok körében nagy visszatetszést keltett, mert egyrészt korlátozza a gyógyítási szabadságot, másrészt a felmérések alapján (20, 55, 56) a kezelőorvosok többsége valóban tapasztalt problémákat a gyógyszercserék során. Ezért a generikumok alkalmazására a nemzeti szakmai társaságok részéről ajánlások is készülnek (59).

A finanszírozóknak be kell látniuk, hogy a farmakoterápia nem egyszerűen csak kémiai kezelés. Az epilepsziabetegek kezelése során, amennyiben a gyógyszerek optimális, személyes és bizalmas orvos-beteg kapcsolat keretén belül kerülnek felírásra, a beteg eleve kombinált (biológiai és pszichológiai) kezelésben részesül. Ez gazdaságilag is előnyös, hiszen a finanszírozónak (és a páciensnek) közvetlenül csak az egyik összetevőért kell fizetnie. A beteg megkapja ugyanis a hatóanyagot, valamint az ehhez sokszor nem is tudatosan mellékelt kiegészítő placebohatást is. Az utóbbi pedig nem más, mint az orvos tudásának, odafordulásának, személyes segíteni akarásának tárgyiasulása a felírt készítményben. A kezelésnek ezt az összetevőjét is nagyon komolyan kell venni, tehát az orvosnak folyamatosan erőfeszítést kell tennie, hogy ebben a hatásmódban se következzen be hatásvesztés.

IRODALOM

- Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations (the Orange Book) 21st ed Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research, Office of Information Technology, Division of Data Management and Service. January 23, 2004.
- Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997;8:124-33.
- Note for guidance Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Directives 65/65/EEG, 75/318/EEC. 1991
- Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic substitution. *Clinical Therapeutics* 2003;23:1731-82.
- American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990;40:1641-3.
- Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Ca J Neurol Sci* 2000;27:37-43.
- Lamy PP. Generic equivalents: issues and concerns. *Journal of Clinical Pharmacology* 1986;26:309-16.
- Günther K. Epilepsy in the elderly. *Georg Thieme, 1999.*
- Rajna P, Veres J. Correlation between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(3):574-79.
- Rajna P, Baran B, et al. Pszichoterápia epilepsziában. *Psychiatria Hungarica* 2002;17(6):554-74.
- Rajna P. A theoretical approach to the contribution and significance of physiological antiepileptic systems in the clinical manifestation of epileptic symptoms. *Medical Hypotheses* 1996;46:305-11.
- Rajna P, Sztaniszláv D, et al. Szérum szint vizsgálatok a korszerű antiepileptikus kezelés irányításában. *Ideggyógy Szle* 1985;38:122-34.
- Banahan BF, Bonnarens JK, et al. Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998;33:1082-96.
- Borgerhini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clinical Therapeutics* 2003;25:1578-92.
- Begley CA, Famulari M, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000;41(3):342-51.
- Cockerell OC, Hart YM, et al. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. *Epilepsy Res* 1994;18(3):249-60.
- Berto P, Tinuper P, et al. Cost-of-illness of epilepsy in Italy: data from a multicentre observational study (Episcreen). *Pharmacoeconomics* 2000;17(2):197-208.
- Nuwe MR, Browne TR, et al. Generic substitutions for antiepileptic drugs. *Neurology* 1990;40:1647-51.
- Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2000;27:37-43.
- Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: result of a survey and review of the problem. *Epilepsy and Behavior* 2002;3:522-5.
- Meyer MC, Straughn AB, et al. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharmaceutical Research* 1992;9:1612-6.
- Meyer MC, Straughn AB, et al. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharmaceutical Research* 1998;15:1787-91.
- Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *Int J Clin Pharm Ther* Fox 1985;23:226-32.

24. Hartley R, Alexandrowicz J, et al. Breakthrough seizures with generikumokeric carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *British Journal of Clinical Practice* 1990;44:270-3.
25. Wangemann M, Retzow A, et al. Bioavailability study of two carbamazepine containing sustained release formulations after multiple oral dose administration. *Arzneimittel Forschung/Drug Research* 1998;48:1131-7.
26. Glende M, Hüller H, et al. Comparative bioavailability of two carbamazepine tablets. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapeutics and Toxicology* 1983;21:631-3.
27. Sachedo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet* 1987;1:1432.
28. Gilman JT, Alvarez LA, et al. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993;43:2696-7.
29. Koch G, Allen JP. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Archives of Neurology* 1978;44:578-9.
30. Hartley R, Alexandrowicz J, et al. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1991;43:117-9.
31. Vickrey BG, Berg AT, et al. Relationships between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(6):760-4.
32. Rajna P. Epilepszia. Családorvosok és klinikai társszakmák számára. Budapest: Springer Kiadó; 1996.
33. Rail L. Dilantin overdosage. *Medical Journal of Australia* Aug 1968;17:339.
34. Eadie MJ, Sutherland JM, et al. Dilantin overdosage. *Medical Journal of Australia* Sept 21 1968;515.
35. Tyrer JH, Eadie MJ, et al. Investigation of an outbreak of anti-convulsant intoxication. *Proceedings of the Australian Association of Neurology* 1970;7:15-8.
36. Appleton DB, Eadie MJ, et al. Blood phenytoin concentrations produced by investigation of three different phenytoin preparations. *Medical Journal of Australia* 1972;1:410-2.
37. Lund L. Clinical significance of generic inequivalence of three different pharmacocetical preparations of phenytoin. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1974;7:119-24.
38. Sansom LN, O'Reilly WJ, et al. Plasma phenytoin levels produced by various phenytoin preparations. *Medical Journal of Australia* 1975;2:593-5.
39. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, et al. Bioavailability of four brands of phenytoin tablets. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1975;9:213-8.
40. Stewart MJ, Ballinger BR, et al. Bioavailability of phenytoin. A comparison of two preparations. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1975;9:209-12.
41. Tammisto P, Kauko K, et al. Bioavailability of phenytoin. *Lancet* 1976;254-5.
42. Rambeck B, Boenigk HE, et al. Bioavailability of three phenytoin preparations in health subjects and in epileptics. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1977;12:285-90.
43. Tsai JJ, Lai ML, et al. Comparison of bioequivalence of four phenytoin preparations in patients with multiple-dose treatment. *Journal of Clinical Pharmacology* 1992;32:272-6.
44. Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapeutics and Toxicology* 1985;23:226-32.
45. Jumo-as A, Bella I, et al. Comparison of steady state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989;30:67-70.
46. Reunanen M, Heinonen EH, et al. Comparative bioavailability of carbamazepine from two slow-release preparations. *Epilepsy Research* 1992;11:61-6.
47. Oles KS, Penry JK, et al. Therapeutic bioequivalence study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992;42:1147-53.
48. Wolf P, May T, et al. Steady state concentrations and diurnal fluctuations of carbamazepine in patients with different slow release formulations. *Arzneimittel Forschung/Drug Research* 1992;42:284-8.
49. Silpakit O, Amornpichetkoon M, et al. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Annals of Pharmacotherapeutics* 1991;31:548-52.
50. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1993;86:133-6.
51. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy. Pharmacokinetics and adverse event profile. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapeutics* 1997;8:87-122.
52. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Mental Retardation* 1997;35:468-72.
53. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987;37:1885.
54. Brown ES, Shellhorn E, et al. Gastrointestinal side effect after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:114.
55. Crawford P, Hall WW, et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
56. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results from a survey. *Epilepsy and Behavior* 2004;5:995-998.
57. Rajna P, Baran B, et al. Psychiatric comorbidity and epilepsy: Recommendations for diagnosis and treatment. *Epileptologia* 2005. In press.
58. Ryan R, et al. The stigma of epilepsy as a self-concept. *Epilepsia* 1980;21:433-44.
59. Majkowski J. Recommendations of standards of epilepsy treatment with original and generic antiepileptic drugs – clinical and economical aspects. *Epileptologia* 2005;13:5-10.



A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya a 2005. június 14-i ülésén osztályelnöknek választotta Romics Lászlót, az MTA rendes tagját. Osztályelnök-helyettes Vécsei László, az MTA levelező tagja lett.

A LAM szerkesztősége ezúton gratulál Romics Lászlónak, Tudományos Tanácsadó Testületünk elnökének és Vécsei Lászlónak, szerkesztőbizottságunk tagjának!