

# Ar saugu originalų vaistą nuo epilepsijos keisti generiniu epilepsija sergančiam pacientui?

---

**R. Mameniškienė**

*VUL Santariškių klinikų  
Neurologijos centras*

**Santrauka:** Pagrindinis epilepsija sergančių pacientų gydymo tikslas yra išvengti priepuolių pasikartojimo skiriant vaistą doze, nesukeliant pašalinių reiškinių. Neretai šiam tikslui pasiekti tenka išbandyti ne vieną vaistą nuo epilepsijos skirtingomis dozėmis. Vaistai nuo epilepsijos nėra brangiausių medikamentų sąraše, tačiau, turint galvoje, kad epilepsija – būklė, reikalaujanti ilgalaikio, metais trunkančio gydymo, išlaidos susidaro labai didelės.

Pastaraisiais metais užregistruojama vis daugiau generinių vaistų.

Gydydamas epilepsiją, gydytojas turi vis didesnę galimybę pasirinkti ne tik naują vaistą nuo epilepsijos, pasižymintį skirtingu nuo kitų savo veikimu, bet ir gerokai pigesnę generinę anksčiau vartoto originalaus preparato formą. Atsiradus vaisto generinei formai, kyla klausimas, ar šis naujas vaistas bus toks pats efektyvus ir saugus. Generinių vaistų skyrimas leidžia sutaupyti dalį lėšų, skiriamų ilgalaikiam ligoniui, sergančiam epilepsija, gydymui. Tačiau generinio preparato paskyrimas ligoniui, sergančiam epilepsija, gali būti problematiškas dėl priepuolių padažnėjimo ar nepageidaujamų reiškinių atsiradimo.

Straipsnyje nagrinėjami klinikinėje praktikoje dažnai kylantys klausimai: ar generinis preparatas nesiskiria nuo originalaus, lyginant jų efektyvumą ir saugumą, ar galima, kada ir kaip keisti originalų preparatą generiniu ar generinį vaistą kitu generiku.

**Raktažodžiai:** epilepsija, generiniai vaistai, bioprieinamumas, bioekvivalentiškumas, vaistai nuo epilepsijos.

Neurologijos seminarai 2008; 12(35): 5–10

---

Epilepsija yra lėtinis multietiologinis neurologinio pobūdžio sutrikimas, pasireiškiantis kartotiniais epilepsiniais priepuoliais [1]. Tai dažnas lėtinis sveikatos sutrikimas, kurio paplitimas populiacijoje siekia nuo 0,5 iki 1% [2].

Epilepsija serga maždaug 50 milijonų pasaulio gyventojų, Lietuvoje – apie 23 000. Kasmet pasaulyje epilepsija naujai diagnozuojama 2 milijonams žmonių.

Sergant epilepsija, mirtingumo rizika tris kartus viršija mirtingumo dažnį bendroje populiacijoje [3]. Staigi netikėta mirtis sergančių epilepsija populiacijoje siekia 8–17% [4]. Ji 40 kartų dažnesnė ligoniams, patiriantiems dažnus priepuolius, lyginant su tais, kuriems priepuoliai nesikartoja [5].

Teisingas vaisto parinkimas lemia žmogaus, patiriančio priepuolius, gyvenimo kokybę ir kokybę. Skyrus tinkamą gydymą, iki 70–80% ligonių priepuoliai nebesikartoja [6, 7].

---

**Adresas:**

*Med. dr. Rūta Mameniškienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 2365 220*

Pagrindinis gydymo tikslas yra išvengti priepuolių pasikartojimo skiriant vaistą doze, nesukeliant pašalinių reiškinių. Neretai šiam tikslui pasiekti tenka išbandyti ne vieną vaistą nuo epilepsijos (VNE) skirtingomis dozėmis.

Išnykus priepuoliams, labai pagerėja ligonių gyvenimo kokybė – jie gali dirbti, vairuoti (daugelyje šalių). Pagerėja savęs vertinimas, socialinis ir asmeninis bei lytinis gyvenimas. Sumažėja trauminės ir staigios netikėtos mirties, sergant epilepsija, rizika, palengvėja depresijos ir kitų nuotikos sutrikimų simptomai. Daugeliui žmonių epilepsija suvokiama kaip nenusipėjama ir nežinoma liga. Priepuoliai gali pasireikšti be jokio įspėjamojo simptomo ir sukelti nepatogumų, keblumų, traumų ir kai kada netgi mirtį. Psichologiniai ir socialiniai aspektai gali būti esminiai ligonio gyvenime. Vartojant VNE, daugeliui žmonių priepuoliai nesikartoja ir tai leidžia gyventi normalų kasdienį gyvenimą. Tai paprastai reikalauja pastovaus ir pakankamai rigidiško vaistų vartojimo ilgus metus, geriant juos du ar tris kartus per dieną daugelį metų, o kai kada net visą gyvenimą.

VNE nėra priskiriami brangiems medikamentams, tačiau, turint galvoje, kad tai būklė, reikalaujanti metais trunkančio gydymo, išlaidos susidaro labai didelės.

1 lentelė. Skirtingų šalių priimtose rekomendacijos generinių VNE skyrimui.

Šalis	Organizacija	Pagrindinės rekomendacijos
Didžioji Britanija, Velsas [30, 32]	NICE	1. Net labai maži farmakokinetiniai VNE skirtumai gali sukelti didelius terapinio efekto skirtumus. 2. Nepakanka įrodymų bendrų generinių VNE skyrimo ir naudojimo rekomendacijoms parengti.
Vokietija [27]	Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) Vokietijos skyrius	1. Niekada nekeisti vaisto pacientui, kuriam priepuoliai, skiriant VNE, nesikartoja. 2. Apsvarstyti keitimą pigesniu VNE, jei priepuoliai kartojasi. 3. Pradedant epilepsijos gydymą, galima rinktis pigesnę VNE. 4. Monitoruoti VNE koncentraciją vaisto keitimo metu. 5. Prieš keičiant vaistinį preparatą informuoti pacientą apie galimą riziką.
Italija [10]	ILAE Italijos skyrius	1. Skiriant VNE naujai diagnozavus epilepsiją, informuoti ligonį apie galimas generines vaistų formas. 2. Jei pacientas jau gydomas originaliu vaistu, bet priepuoliai kartojasi, racionalu keisti vaistą generine forma. 3. Pacientams, kuriems priepuoliai nesikartoja, VNE keisti nerekomenduojama.
Lenkija [28]	Lenkijos epileptologijos draugija	1. Vaisto gamintojo keitimas kontraindikuotinas epilepsija sergantiems ligoniams, turintiems padidintą riziką blogėti. 2. Farmacininkas neturi keisti vaisto gamintojo nepasitaręs su gydančiu gydytoju. Gydytojas privalo informuoti ligonį apie galimus neigiamus keitimo padarinius.
Škotija [35]	Škotijos tarpuniversitetinio tinklo nuorodos	VNE formos nekeičiamos, generiniai vaistai neturi būti naudojami.
Švedija [36]	Švedijos medicininių produktų agentūra	Vaisto formų keitimas yra susijęs su priepuolių padažnėjimo rizika.
Nyderlandai	WINap [37]	1. Skirti VNE generines formas yra rizikinga. 2. Lėto atsipalaidavimo formos neturi būti keičiamos.
	Nyderlandų vaikų neurologų draugija [38]	VNE keitimas tarp originalaus preparato ir jo generinės formos neturi būti leidžiamas.
Jungtinės Amerikos Valstijos	Amerikos neurologų asociacija (AAN, 1990) [39]	1. Paciento saugumas ir vaisto efektyvumas gali būti rizikingas keičiant originalų vaistą generiniu ar atvirkščiai pacientams, gydomiems karbamazepinu ar fenitoinu. 2. Gydytojas turi vengti vaistinio preparato formos keitimo, išskyrus medicininį būtinumą, ypač karbamazepino ir fenitoino. 3. Gydytojas privalo tirti koncentraciją kraujyje, prieš ir po keisdamas vaisto gamintoją.
	AAN (2006) [40]	1. Amerikos neurologų asociacija nepitaria VNE generinių formų skyrimui gydant epilepsiją be gydančio gydytojo pritarimo.
	Epilepsijos fondas [41]	Ir gydytojas, ir pacientas turi būti informuojami ir duoti sutikimą prieš keičiant vaistinį preparatą iš originalaus į generinį ir atvirkščiai.

Gydydamas epilepsiją, gydytojas turi vis didesnę galimybę pasirinkti ne tik naują VNE, pasižymintį skirtingu nuo kitų savo veikimu, bet ir generinę anksčiau vartoto originalaus preparato formą. Atsižvelgdamos į riziką, kurią gali sukelti vaisto gamintojo keitimas, daugelis šalių yra pateikusios generinių VNE skyrimo rekomendacijas (1 lentelė).

Šie skirtumai gali lemti skirtingą veikliosios medžiagos pasisavinimo greitį ir apimtį – skirsis ir farmakokinetika, ir farmakodinamika, kartu ir pasiūalinimo pusperiodis.

Atsiradus generinei vaisto formai, kyla klausimas, ar šis naujas vaistas bus toks pats efektyvus ir saugus.

## KAS YRA GENERINIS VAISTAS?

Generinis preparatas – originalaus vaisto, praėjusio visas klinikinių tyrimų fazes, kopija, turinti tą pačią veikliąją medžiagą, tas pačias dozuotes ir tą patį vartojimo būdą. Paprastai generinė forma pradeda vartoti, kai pasibaigia originalaus vaisto gamybos patentas. Vaistas privalo būti bioekvivalentiškas originaliam. Tačiau gali skirtis vaisto sudėtinės dalys ir gamybos būdas, vartojamos medžiagos forma ir spalva.

## BIOEKVIVALENTIŠKUMAS

Kiekvienas generinio preparato gamintojas privalo įrodyti vaisto bioekvivalentiškumą. Dvi to paties vaisto formuluo-tės laikomos bioekvivalentiškoms, jeigu jų pagrindiniai farmakokinetiniai parametrai – AUC (absorbuotas medžiagos kiekis) ir C<sub>max</sub> (absorbcijos greitis) – svyruoja nuo 80 iki 125% 90 procentų tikslumu [8]. Tai labai plati riba, kuri reiškia, kad vienas generinis preparatas gali būti bioekvivalentiškas originaliam 124%, kitas – 81% ir jie abu bus laikomi bioekvivalentiškais originaliam, kadangi

nuo pastarojo nesiskirs daugiau nei 20% [9]. Retorinis klausimas, ar galima tarp šių trijų preparatų dėti lygybės ženklą. Jungtinių Amerikos Valstijų vaistų ir maisto administracija (FDA) tyrė pirmų 224 generinių preparatų, patvirtintų po 1962 metų, bioekvivalentiškumą ir nustatė, kad jis svyruoja ne daugiau kaip 3,5%. Dauguma vaistų, kurių bioekvivalentiškumas svyruoja apie 3,5% ar net siekia 10%, tai nesukelia jokių reikšmingesnių klinikinių problemų [9]. Abu jie gali būti bioekvivalentiški originaliam vaistui, tačiau leidžiama plati bioekvivalentiškumo riba sukelia rimtų problemų, keičiant vieną generinį vaistą kitu. Ištyrę dviejų vaistų, iš kurių vienas bioekvivalentiškas originaliam 81%, o kitas – 125%, koncentraciją kraujyje, matytume, kad pirmojo generinio preparato koncentracija kraujyje sieks tik 65% antrojo koncentracijos. Dėl šios paprastos priežasties minėtų dviejų generinių vaistų kaitaliojimas tarpusavyje turės daug didesnę riziką priepuoliui pasikartoti, lyginant su situacija, kai originalus vaistas pakeičiamas generiniu. Peršasi išvada, kad tais atvejais, kai bioekvivalentiškumas skiriasi daugiau kaip 10%, jie neturėtų būti laikomi bioekvivalentiškais [10].

Vaisto pasisavinimo greitis yra glaudžiai susijęs su pašaliniais reiškiniais – greitesnė vaisto absorbcija lemia dažnesnį nepageidaujamų reiškinų atsiradimą. Bioekvivalentiškumui įrodyti paprastai tiriamas nedidelis sveikų jaunų savanorių skaičius, skiriant jiems vieną vaisto dozę. Kalbant apie vaistus nuo epilepsijos, generinės vaisto formos tiriamos žmonėms, nesergantiems epilepsija. Tyrimai neatliekami su ligoniais, kurie neretai turi lydinčių susirgimų, vartoja papildomus vaistus ar maisto papildus. Šios dvi grupės skiriasi tuo, kad daugelis epilepsija sergančiųjų vartoja bent kelis kitus vaistus, kurie lemia skirtingą vaisto pasisavinimo greitį ir apimtį. Klinikiniai tyrimai neatliekami su specifinėmis pacientų grupėmis – vaikais ir senyvo amžiaus žmonėmis. Tiriama vienkartinė vaisto dozė neatspindi realios situacijos ilgalaikio vaistų vartojimo atveju.

Bioekvivalentiškumas negarantuoja, kad generinis produktas bus toks pat efektyvus ir duos tuos pačius nepageidaujamus reiškinis, kaip originalus preparatas.

## TERAPINIS EKVIVALENTIŠKUMAS (BIOPRIEINAMUMAS)

Pastaraisiais metais paskelbta nemažai duomenų, kad keitimas vieno vaisto kitu sukelia daug problemų. 67,8% iš apklausto 301 neurologo nurodė priepuolių padažnėjimą ir 56% nepageidaujamų reiškinų atsiradimą pakeitus originalų vaistą generiniu [11]. Elektroninė 480 neurologų Vokietijoje, Austrijoje ir Šveicarijoje apklausa patvirtino, kad beveik pusė gydytojų, keisdami originalų vaistą generiniu, susidūrė su problemomis [12].

Iki šiol nėra atlikta nei kontroliuotų, nei didelių grupių tyrimų, pagrindžiančių šį teiginį. Neatsižvelgiant į tai, keletas darbų skelbia, kad, pakeitus vaistą, galimas priepuolių padažnėjimas ar nepageidaujamų reiškinų atsiradimas [13]. Bioekvivalentiškumas nėra terapinis ekvivalentišku-

mas arba bioprieinamumas. Registruojant generinį VNE, nėra reikalaujama ekvivalentiško absorbcijos greičio tarp generiko ir originalaus preparato. Skiriamos identiškos to paties VNE, bet skirtingo gamintojo dozės gali nesiekti kliniškai reikšmingos koncentracijos kraujyje [14]. Lėčiau absorbuojant vaistą, padidėja priepuolių pasikartojimo rizika, greitesnė vaisto absorbcija susijusi su dažnesniais nepageidaujamais reiškiniais. Tai paprastai lemia vaisto koncentracijos pasikeitimas. VNE nepageidaujami reiškiniai paprastai susiję su poveikiu centrinei nervų sistemai (CNS). Kai kurie VNE pasižymi siauru terapiniu indeksu, kurį FDA apibrėžia kaip dvigubai mažesnę skirtumą tarp minimalios toksiškos koncentracijos ir minimalios efektyvios koncentracijos. Siauras terapinis indeksas rodo, kad net ir nedidelis vaisto koncentracijos svyravimas gali sukelti reikšmingą toksiškumą. Tokiu siauru terapiniu indeksu pasižymi karbamazepinas, valproinė rūgštis ir fenitoinas [15]. Du tyrimai, kurių metu palyginti skirtingi generiniai karbamazepinai su originaliu, nustatė greitesnę generinio vaisto rezorbciją, susijusią su dažnesniu galvos svaigimu (dažniausiu nuo dozės priklausančiu nepageidaujamu reiškiniumi) [16, 17].

Dažnai generinio produkto bioprieinamumas skiriasi ne tik nuo originalaus preparato, bet ir nuo kito generinio produkto. Bioprieinamumo skirtumai gali lemti rimtus pokyčius ligonio organizme. Pavyzdžiui, net neryškus fenitoino dozės padidėjimas gali lemti ryškų koncentracijos kraujyje padidėjimą, sukeliantį keletą nepageidaujamų reiškinų [13]. Todėl generinio produkto gamintojas neturėtų teigti, kad jo gaminamas produktas yra identiškas originaliam preparatui efektyvumu ir saugumu.

Dėl šios priežasties daugumoje rekomendacijų teigiama, kad vaisto koncentracija turi būti matuojama prieš ir po vaisto formos keitimo. Deja, daugeliui naujų VNE koncentracijos riba tarp terapinio efekto ir nepageidaujamų reiškinų nėra nustatyta. Levetiracetamas ir pregabalinas yra gerai toleruojami ir turi platų terapinį indeksą. Galima teigti, kad šiems VNE bioekvivalentiškumo ribos, atsiradus generiniams preparatams, nebus tokios reikšmingos.

Italijos lygos prieš epilepsiją darbo grupė, dirbanti su generiniais VNE, padarė išvadą, kad iki šiol nėra atlikta randomizuotų tyrimų, įrodančių generinių vaistų skyrimo privalumus. Jų skelbtos išvados teigia, kad 1. bioekvivalentišką originaliam generinį preparatą galima skirti tik pradėdant gydymą arba pridėdama terapijai epilepsija sergančiam pacientui, kuriam priepuoliai kartoja; 2. generinis produktas nerekomenduojamas ligoniui, kai yra pasiekta priepuolių remisija; 3. prailginto veikimo forma neturi būti keičiama trumpo veikimo generiniu ar originaliu vaistu [10]. Straipsnyje apie generinius VNE farmakologijos profesorius M. Bialer teigia, kad leidžiamos plačios bioekvivalentiškumo ribos lemia išvadas: 1. keisti originalų vaistą generiniu galima tik ta pačia dozuote ir vaisto forma; 2. keisti galima tik originalų vaistą generiniu, bet ne vieną generinį preparatą kitu generiniu; 3. negalima keisti prailginto veikimo originalaus preparato trumpo veikimo generiniu vaistu [18].

Įvertinus keturias dideles neurologų ir epilepsija sergančių pacientų apklausas [11, 12, 19, 20], matyti, kad problema, pakeitus vaistą, nurodė 10–35% pacientų. Antra vertus, atlikti trys randomizuoti tyrimai – du su karbamazepinu [21, 22] ir vienas su valproatu [23] – patvirtino terapinį generinio vaisto ekvivalentiškumą originaliam. Kitas su karbamazepinu atliktas tyrimas parodė, kad saugumo praradimas ir priepuolių padažnėjimas, pasikeitus VNE gamintojui, galimas ir nesikeičiant bioprieinamumui [24]. Lamotrigino [25] ir karbamazepino [26] tyrimai skelbia, kad priepuolių kontrolę galima sugrąžinti, generinį vaistą vėl atgal pakeitus ankstesniu preparatu. Pagrindinė problema yra ta, kad neretai, padažnėjus priepuoliams ar atsiradus nepageidaujamų reiškinių po VNE gamintojo pakeitimo, būna sunku vienareikšmiškai įvardinti priežastį. Be to, daugeliu atvejų galima sėkmingai pakeisti originalų VNE generiniu ar vieną generinį VNE kitu. Situaciją sunkina tai, kad iki šiol nėra sukurtos bendros farmakologinio budrumo duomenų bazės, kurioje būtų apibendrinta skirtingų generinių produktų sukeltamų nepageidaujamų reiškinių informacija.

#### **VNE KONCENTRACIJOS KRAUJO PLAZMOJE MONITORAVIMAS**

Daugelis praktinių rekomendacijų pataria monitoruoti vaisto koncentraciją kraujyje prieš ir po vaisto pakeitimo iš originalaus į generinį ar atvirkščiai bei keičiant vieną generinį vaistą kitu [27, 28]. Tai reikėtų atlikti siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo arba nepageidaujamų reiškinių atsiradimo.

#### **PSICHOLOGINĖS PROBLEMOS**

Priepuolių padažnėjimą ar nepageidaujamų reiškinių atsiradimą lemia ne tik skirtinga vaistų farmakokinetika ir farmakodinamika. Vaisto formos ir spalvos pasikeitimas gali sukelti ligonių sutrikimą ir klaidingą vaisto vartojimą. Tai dažniau stebima tarp pacientų, turinčių kognityvinių funkcijų sutrikimų. Neretai šie ligoniai suabejoja, ar tikrai jiems skirtas tas pats preparatas, arba tiesiog nesusigauja, kaip toliau jį vartoti. Kognityvinių funkcijų sutrikimų turintiems ligoniams vaistų vartojimas tampa įpročiu ir rutina, kuri gali sugriūti susidūrus su neįprastos formos ar spalvos tabletėmis [20]. Be to, negalima nevertinti ir psichologinio faktoriaus. 7% sergančių epilepsija britų teigė patyrę nerimo simptomus vien pasikeitus vaisto pavadinimui [19].

32% iš 1835 Didžiojoje Britanijoje apklaustų ligonių nurodė naujai atsiradusius nepageidaujamus reiškinius ar buvusį pablogėjimą pakeitus originalų vaistą generiniu ar vieną generinį vaistą kitu [20]. Kitos apklausos duomenimis (telefonu apklausus 435 gydytojus ir 974 pacientus), 23% ligonių, pakeitus gydymą, padažnėjo priepuoliai. Priepuolių padažnėjimą ligoniams po VNE gamintojo pa-

keitimo stebėjo 27% gydytojų. Net 58% pacientų ir 31% gydytojų buvo nepatenkinti vaisto pakeitimu [29].

#### **GENERINIŲ MEDIKAMENTŲ SKYRIMAS NAUJAI SUSIRGUSIEMS EPILEPSIJA LIGONIAMS**

Pradėdamas gydyti ligonius, kuriems VNE skiriamas pirmą kartą, gydytojas gali rinktis bet kurį medikamentą – nesvarbu, ar jis originalus, ar generinis. Kadangi epilepsija – liga, reikalaujanti ilgalaikio, kartais visą gyvenimą trukusiančio gydymo, gydymo parinkimo tikslas yra užtikrinti gydymo tęstinumą. Turi būti numatomas ilgalaikio gydymo planas, kuriuo vadovaujantis, būtų galima keisti vaisto formas (nuo sirupo vaikams į tabletes paaugus) ar dozutes, kai reikalinga monitoruoti dozes, priepuoliams kartojantis. Deja, daugelis generinių preparatų turi ribotą preparato dozių ar formų pasirinkimą. Ilgalaikis aprūpinimas vaistu turi būti garantuotas net ligoniui keičiant gyvenamąją šalį. Kitas svarbus aspektas, pradėdamas gydymą, yra vaisto saugumas. Skirtingos generinės formos turi kitas sudedamąsias vaisto dalis, kurioms ligoniai gali būti alergiški.

#### **GENERINIŲ FORMŲ SKYRIMAS LIGONIAMS, KURIEMS PRIEPUOLIAI KONTROLIUOJAMI MEDIKAMENTAIS**

Gydymo tikslas ligoniams, kuriems pavyko pasiekti medikamentinę priepuolių kontrolę, ir toliau išlaikyti minimalią priepuolių pasikartojimo riziką. Dauguma praktinių rekomendacijų neleidžia keisti vaisto gamintojo, jei priepuoliai nesikartoja [12, 27, 28, 30, 31, 32]. Be rizikos, kad atsinaujins ar padažnės priepuoliai, šiems ligoniams padaugėja nepageidaujamų reiškinių, režimo pažeidimo, padidėja klaidų rizika ir prisidedantys psichologiniai faktoriai. Šalyse, kur vaisto gamintoją gali keisti farmacininkas, pastarieji turi būti informuojami apie galimą priepuolių padažnėjimo ir nepageidaujamų reiškinių riziką ligoniams su gera priepuolių kontrole, paskyrus kitos farmacinės kompanijos VNE.

#### **VNE KEITIMAS PACIENTAMS, KURIEMS PRIEPUOLIAI KARTOJASI SKIRIANT GYDYMĄ**

Šiai pacientų grupei pagrindinis gydymo tikslas yra kuo greičiau pasiekti priepuolių remisiją. Čia galioja tos pačios vaisto skyrimo taisyklės, kaip pradėdamas gydymą naujai, tik reikalingas atsargus naujo preparato dozės titravimas ir palaipsnis ankstesnio nuėmimas. Jei naujas VNE efektyviai kontroliuoja priepuolius, tolesnis gydymas turi būti toks, kaip ir pacientams, kuriems priepuoliai gerai kontroliuojami.

## GENERINIŲ VNE SKYRIMAS DIDELĖS RIZIKOS PACIENTAMS

Labiau problematiškas generinių VNE skyrimas specifinėse ligonių grupėse (2 lentelė). Šios didelės rizikos grupės nėra sistemingai tirtos ir kol kas nėra pakankamai įrodymų, kaip elgtis gydant vaikus, senyvo amžiaus asmenis, ligonius, sergančius lėtinėmis kepenų ir inkstų ligomis, vartojančius kitus medikamentus, nėščias ar planuojančias pastoti moteris, vartojančius alkoholį ir rūkančiuosius. Kiekvienu individualiu atveju gydytojas turi nepamiršti, kad, keičiant vaisto gamintoją šiems ligoniams, priepuolių padažnėjimo ir nepageidaujamų reiškinių rizika padidėja.

2 lentelėje pateikti hipotetinės rizikos pavyzdžiai rodo, kad vaikams ir senyvo amžiaus, rijimo sutrikimų turintiems pacientams gali kilti problemų, jei nėra tirtų vaisto formų. Turintiems lydinčių susirgimų ligoniams išskyla nepageidaujamų reiškinių rizika. Sergantiems inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu gali būti sutrikęs vaistų išskyrimas. Generinės formulotės gali skirtingai sąveikauti su oraliniais kontraceptikais [33, 34]. Jei koncentracija kraujo plazmoje, pakeitus vaistą, kinta, kontraceptikas gali nebebūti veiksmingas, kaip anksčiau.

## PACIENTO INFORMAVIMAS

Generinio vaisto privalumai ir trūkumai visada privalo būti aptarti su pacientu. Sprendimas keisti preparatą turi būti planuojamas iš anksto. Naudinga paraginti pacientą tvarkyti dienyną, kuriame būtų žymimas vaistų vartojimas ir vaisto keitimo tiksli data, priepuoliai ir nepageidaujami reiškiniai. Vaisto gamintojo keitimas šiems ligoniams visiškai nereiškia, kad būklė būtina pablogės. Nors vaistą skiria gydytojas, pacientų organizacijos gali atlikti svarbų vaidmenį šviesdamos ligonius. Sveikatos apsaugos sistemoje, kai ligonis už skirtingų kompanijų vaistus turi primokėti papildomą pinigų sumą, pacientai su gera priepuolių kontrole turi būti informuojami, kodėl geriau vartoti brangesnį medikamentą. Informuoti pacientą būtina ir tuomet, kai skiriami keli VNE, kadangi vaistų tarpusavio sąveikos rizika didėja, jei yra skirtingas vaistų bioekvivalentiškumas.

## APIBENDRINIMAS

Generinių vaistų skyrimas leidžia iš dalies sutaupyti dalį lėšų, skiriamų ilgalaikiam ligonių, sergančių epilepsija, gydymui. Tačiau generinio preparato paskyrimas ligoniui, sergančiam epilepsija, gali būti problematiškas dėl galimo priepuolių padažnėjimo ar nepageidaujamų reiškinių atsiradimo.

Generinio preparato paskyrimas ligoniui su naujai diagnozuota epilepsija nesiskiria nuo originalaus vaisto paskyrimo indikacijų ir titravimo greičio bei pobūdžio. Keisti originalų vaistą generiniu arba generinį kitu generi-

2 lentelė. Epilepsija sergančių pacientų grupės, kurioms generinių VNE skyrimas gali sukelti tam tikrą riziką.

Pacientų grupės	Problema
Vaikai	Galeninių formų pasirinkimas. Bioekvivalentiškumas nežinomas.
Senyvo amžiaus pacientai	Galeninių formų pasirinkimas. Bioekvivalentiškumas nežinomas.
Kepenų ir inkstų funkcijos nepakankamumas	Bioekvivalentiškumas nežinomas.
Rūkymas ir alkoholio vartojimas	Bioekvivalentiškumo kitimo rizika.
Vaisingo amžiaus moterys	Sąveika su oraliniais kontraceptikais. Bioekvivalentiškumas nėštumo metu nežinomas.
Komorbidinės situacijos	Nepageidaujamų reiškinių rizika.
Papildomi medikamentai	Vaistų tarpusavio sąveikos rizika.
Kognityvinės funkcijos sutrikimai	Vaistų vartojimo režimo kitimo rizika.

ku nerekomenduojama, kai yra gauta pilna priepuolių remisija. Jeigu priepuolių kontroliuoti vienu vaistu nepavyksta arba atsiranda nepageidaujamas vaisto poveikis, galima paskirti kitą preparatą, tačiau visada rekomenduojama iširti vaisto koncentraciją kraujyje prieš keitimą ir jau įvedus kitą. Tai ypač svarbu atlikti VNE, turintiems siaurą terapinį langą [28].

Rekomenduojama skirti generinį vaistą tik tuomet, kai jį pristatanti farmacinė kompanija garantuoja ilgalaikį jo tiekimą.

Gauta:  
2008 01 29

Priimta spaudai:  
2008 02 27

## Literatūra

1. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(4): 592-6.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34(3): 453-68.
3. Shackleton DP, Westendorp RG, Trenité DG, Vandembroucke JP. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(5): 636-40.
4. Annegers JF, Coan SP. SUDEP: overview of definitions and review of incidence data. *Seizure* 1999; 8(6): 347-52.
5. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol* 2000; 247(1): 15-21.
6. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255-60.
7. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007-16.
8. Hauck WW, Hyslop T, Chen M-L, Williams RI, and the FDA Population/Individual Bioequivalence Working group. Subject-by-formulation interaction in bioequivalence: conceptual and statistical issues. *Phar Res* 2000; 17: 375-80.

9. Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998; 33: 1082–96.
10. Perucca E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendation of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47(suppl 5): 16–20.
11. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995–8.
12. Kramer G, Steinhoff BJ, Feucht M, et al. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss Branches of ILAE. *Epilepsia* 2007; 48: 609–11.
13. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165–76.
14. Chow SC. Individual bioequivalence: A review of the FDA draft guidance. *Drug Information Journal* 1999; 33: 435–44.
15. Levy G. What are narrow therapeutic index drugs? *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 501–5.
16. Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM, et al. The relative bioavailability and in vivo-in vitro correlations for four marketed carbamazepine tablets. *Pharm Res* 1998; 15: 1787–91.
17. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, et al. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 19–28.
18. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): Is it an issue? *Epilepsia* 2007; 48(10): 1825–32.
19. Crawford P, Hall WW, Chappell B, et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 1996; 5: 1–5.
20. Goodwin M. The importance of brand continuity in epilepsy drugs. *Nurs Times* 2005; 101: 26–7.
21. Jumao-as A, Bella I, Craig B. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989; 30: 67–70.
22. Oles KS, Penry JK, Smith LD, et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992; 42: 1147–53.
23. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997; 35: 468–72.
24. Wolf P, May T, Tiska G, Schreiber G. Steady state concentrations and diurnal fluctuations of carbamazepine in patients after different slow release formulations. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 284–8.
25. Makus K. Generic substitution of antiepileptic drugs: preliminary observational reports of lamotrigine switching in Canada. *Epilepsia* 2005; 46: 279.
26. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *JR Soc Med* 1993; 86: 133–6.
27. Krämer G, Dennig D, Schmidt D, et al for the Ad Hoc Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. Generika in der Epilepsitherapie: was ist zu beachten? *Akt Neurol* 2005; 32: 275–8.
28. Majkowski J, Lason M, Daniel W, et al. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy: biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic problems. *Epileptologia* 2004; 12: 365–89.
29. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 98–105.
30. NICE. The clinical effectiveness and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in children. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA79/guidance/pdf/English>, 2004.
31. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1990; 40: 1641–3.
32. NICE. The clinical effectiveness and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA76/guidance/pdf/English>, 2004.
33. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.
34. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of child-bearing age: practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20: 373–87.
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults: a national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>, 2005.
36. Swedish Medical Product Agency (MPA). Swedish Medical Product Agency Statement, 2002.
37. Duch WINap. Duch WINap Report about generic substitution, <http://www.knmp.nl/search?SearchableText=Handleiding+geneesmiddelsubstitutie>, 2006.
38. Dutch Society of Child Neurology. Statement of Dutch Society of Child Neurology, 2005.
39. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1990; 40: 1641–3.
40. American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. [http://www.aan.com/advocacy/federal/pdfs/P2006-72\\_AnticonvulsantDrugCoverage\\_PositionStatement.pdf](http://www.aan.com/advocacy/federal/pdfs/P2006-72_AnticonvulsantDrugCoverage_PositionStatement.pdf), 2006.
41. Epilepsy Foundation. Generic medications and epilepsy. <http://www.epilepsyfoundation.org/generics/index.html>, 2006.

## R. Mameniškienė

### CAN GENERICS BE USED AS SUBSTITUTIONS FOR BRAND ANTIEPILEPTIC DRUGS?

#### Summary

Epilepsy is a chronic condition that often requires lifelong treatment. Avoidance of seizures is the primary goal, while keeping adverse effects to a minimum. As more antiepileptic drugs lose patient protection, it is important to examine whether generic substitution may pose problems for patients with epilepsy. Since generics are the same chemical entity as the branded product, healthcare payers and many physicians expect that generic products can be used interchangeably with each other and the original product. The author tries to answer the following questions: do generic antiepileptic drugs work as well as brand antiepileptic drugs in terms of their efficacy, safety and quality; can generics be used as substitutions for brand antiepileptic drugs, and can generic products be used interchangeably.

**Keywords:** Antiepileptic drugs, bioequivalence, bioavailability, generic drugs.