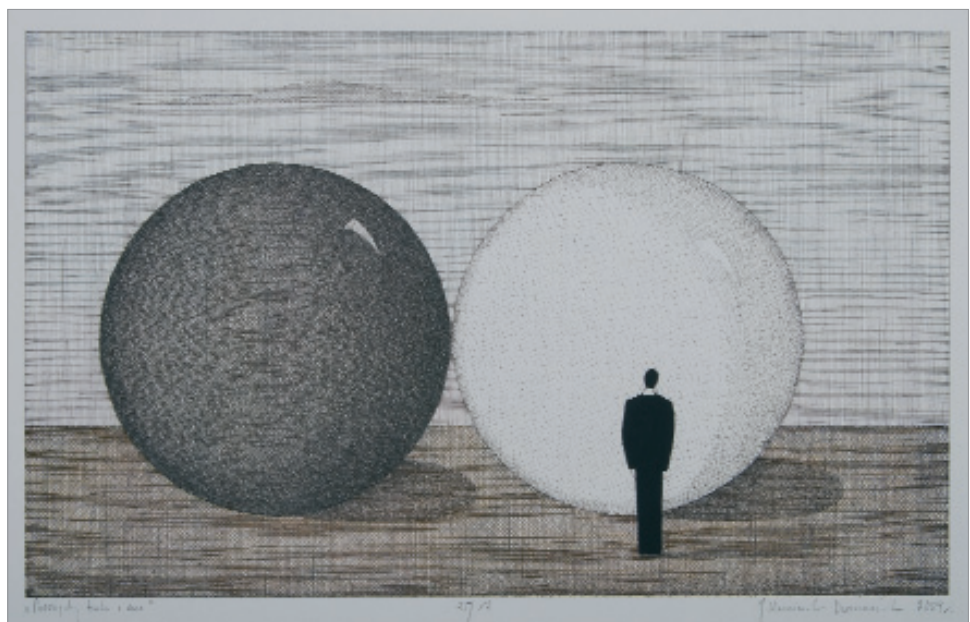


RACJONALNA FARMAKOTERAPIA ZAWROTÓW GŁOWY – LEKI ORYGINALNE CZY GENERYCZNE?

dr farm. Jarosław Woron
dr med. Elżbieta Trąbka-Janik
lek. Iwona Filipczak-Bryniarska



RACJONALNA FARMAKOTERAPIA ZAWROTÓW GŁOWY – LEKI ORYGINALNE CZY GENERYCZNE?

dr farm. Jarosław Woron¹, dr med. Elżbieta Trąbka-Janik²,
lek. Iwona Filipczak-Bryniarska³

RATIONAL VERTIGO PHARMACOTHERAPY – BRAND-NAME OR GENERIC DRUGS?

Effectiveness and safety of pharmacotherapy of vertigo depends to a large extent on the choice of drugs. Due to necessity of reducing the cost of running the entire health system in many countries more and more generic drugs are being registered in order to make them more accessible to a greater number of patients. We often forget that the effectiveness and tolerance to treatment using different preparations of drugs containing the same active substance may not be the same. Therefore, the fundamental question arises: in which groups of patients generic drugs can be used in place of brand-name drugs, which can also be very expensive, without the risk of making the treatment less effective and without increasing the risk of side effects occurring?

KEY WORDS:

generic drugs, vertigo, pharmacotherapy

artykuł sponsorowany

Jedną z najważniejszych metod leczenia zawrotów głowy jest farmakoterapia. Żeby można było zaoferować pacjentowi skuteczną i jednocześnie bezpieczną farmakoterapię, muszą zostać spełnione liczne warunki, wśród których najistotniejszy wydaje się dobór leku, i to zarówno pod względem jego mechanizmu działania, ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, jak i ceny. Lekarz, który ma podjąć decyzję o wyborze farmakoterapii, staje niejednokrotnie przed dylematem: czy zastosować lek oryginalny, czy może w celu ograniczenia wydatków pacjenta zaproponować mu terapię lekiem generycznym? Błędem jest utożsamianie kosztów terapii z kosztem pojedynczej dawki leku (tabletki, ampułki), ponieważ kosztem farmakoterapii są wszystkie elementy związane z przyjmowaniem przez pacjenta leku, w tym także koszty ewentualnych polekowych działań niepożądanych. Leki stosowane w farmakoterapii zawrotów głowy należą do różnych grup farmakologicznych (Litt 2004). Przedstawiono je w **tabeli 1**.

W ostatnich latach nastąpiło zwiększenie udziału leków generycznych wśród preparatów stosowanych w farmakoterapii zawrotów głowy. W krajach europejskich leki generyczne stanowią 40–60% rynku leków. Zastępowanie leków oryginalnych generycznymi ma prowadzić do udostępnienia nowoczesnych leków większej liczbie pacjentów oraz zmniejszać koszty farmakoterapii, które ponoszone są zarówno przez refundatora, jak i pacjentów. Ceny leków generycznych są niższe, gdyż ich producenci nie ponoszą kosztów badań klinicznych, które mogą wynosić ponad 70% kosztów wprowadzenia nowego preparatu na rynek.

¹ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Klinika Neurologii Instytutu Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

³ Oddział Kliniczny Leczenia Bólu, Opieki i Farmakologii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Tabela 1. Mechanizmy działania oraz działania niepożądane leków stosowanych w farmakoterapii zawrotów głowy.

Grupa leków (lek)	Mechanizm działania	Najczęstsze działania niepożądane
Betahistyna	Ma wpływ na receptory histaminowe w OUN, wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do presynaptycznych autoreceptorów typu H3 oraz wykazuje działanie agonistyczne w stosunku do receptorów postsynaptycznych H1 i H2. Aktywność histaminergiczna leku działa rozszerzająco na naczynia więzadła spiralnego i prążka naczyniowego. Dochodzi do poprawy krążenia tylnojamowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z objawami niewydolności kręgowo-podstawnej. Następuje wzrost aktywności jąder przedsionkowych, co z kolei wywiera korzystny wpływ na przebieg ośrodkowej kompensacji.	Bóle głowy, osutka, nudności.
Leki przeciwhistaminowe I generacji (dimenhydrinat, klemastyna, hydroksyzyna)	Hamują receptory H1 zarówno na obwodzie, jak i w strukturach OUN ze względu na dobrą penetrację przez barierę krew/mózg; wykazują efekt sedatywny, blokują receptory muskarynowe.	Leki przeciwhistaminowe I generacji hamują proces ośrodkowej kompensacji. Należy je stosować ostrożnie i krótko w leczeniu objawów szoku przedsionkowego. Ze względu na dobrą penetrację do struktur OUN mogą powodować nadmierną sedację oraz wywoływać objawy cholinolityczne.
Leki neuroleptyczne klasyczne (chloropromazyna, prometazyna, tietylperazyna)	Wykazują wpływ na receptory D2, α 1-adrenergiczne, H1, działają cholinolitycznie; działając na receptory opuszki, wykazują efekt przeciwwymiotny.	Dyskinezy, zaburzenia rytmu serca, hipotonia, zaburzenia widzenia, zaburzenia oddawania moczu, zaparcia, wzrost ciśnienia śródgałkowego, nadmierna sedacja.
Leki zmniejszające napływ jonów wapnia do komórki (cynnaryzyna, flunaryzyna, nimodypina)	Hamują napływ jonów wapnia do komórek przez specyficzne bądź niespecyficzne blokowanie kanałów wapniowych; wykazują efekt antyagregacyjny.	Długotrwałe stosowanie tej grupy leków może niekorzystnie wpływać na przebieg ośrodkowej kompensacji uszkodzenia błędnika. Cynnaryzyna może powodować senność, dyskinezy, objawy parkinsonizmu oraz objawy depresji, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku; nimodypina i flunaryzyna mogą być przyczyną wystąpienia hipotonii.
Nicergolina	Wykazuje działanie α 1-adrenolityczne oraz hamuje agregację płytek krwi, usprawniając krążenie.	Hipotonia, zawroty głowy, bradykardia, dolegliwości żołądkowe, uczucie gorąca, zaczerwienienie skóry.
Pentoksyfilina	Usprawnia mikrokrążenie, działa antyagregacyjnie.	Spadki ciśnienia krwi, objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), wysypki skórne.
Piracetam	Usprawnia mikrokrążenie, działa antyagregacyjnie, znosi skurcz drobnych naczyń, poprawia metabolizm tlenowy komórki nerwowej.	Nadpobudliwość, zaburzenia snu.
Skopolamina	Wykazuje efekt cholinolityczny.	Działania niepożądane związane z blokowaniem receptorów muskarynowych.
Winpocetyna	Rozszerza naczynia krwionośne, poprawia metabolizm i moduluje uwalnianie neuroprzekaźników w OUN, hamuje izoformę I fosfodiesterazy.	Zawroty głowy, hipotonia, zaburzenia widzenia, tachykardia.

Polska polityka lekowa opiera się na lekach generycznych, jednak obecnie funkcjonujący model refundacji powoduje, że bez względu na to, czy pacjent wybierze lek oryginalny, czy generyczny, dopłata Narodowego Funduszu Zdrowia jest identyczna. Funkcjonowanie limitów refundacyjnych powoduje, że ewentualną różnicę cen leku oryginalnego i generycznego pokrywa pacjent. Wynika z tego, że jedynym argumentem za ordynowaniem leków generycznych jest brak możliwości finansowych wykupienia przez pacjenta leku oryginalnego, czego konsekwencją może być nieregularne przyjmowanie leków. Zwiększa ono ryzyko powikłań i może wywoływać niepożądane efekty farmakoterapii pod postacią zespołów z odstawienia i prowadzić do niesystematycznej farmakoterapii indukującej, zwłaszcza w chorobach układu sercowo-naczyniowego, wzrost liczby powikłań. Jednak jak już zaznaczono, w żadnym razie nie należy utożsamiać kosztów farmakoterapii z kosztem tabletki. Każda zamiana leku, nawet jeśli substancja lecznicza pozostaje identyczna, niesie ze sobą wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, których koszt musi być uwzględniony w szacowaniu kosztów leczenia (Hellstrom i Rudholm 2004).

Według badań przeprowadzonych w Norwegii 1/3 pacjentów, u których leki oryginalne zastąpiono generykami, zgłaszała negatywne konsekwencje takiej zmiany, związane przede wszystkim z występowaniem polekowych działań niepożądanych (Kjoenniksen i in. 2006).

Nie należy zapominać, że za działania niepożądane nie musi odpowiadać substancja lecznicza, ale mogą je powodować substancje pomocnicze zawarte w postaci leku. W związku z różną zawartością substancji pomocniczych w różnych lekach opisywane są przypadki występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego czy też reakcje nadwrażliwości. Obecność laktozy wśród substancji pomocniczych może u niektórych chorych zaburzać perystaltykę przewodu pokarmowego i wchłanianie substancji czynnej. Należy także pamiętać, że leki zawierające identyczną substancję leczniczą mogą mieć różne formy farmaceutyczne (tabletki, tabletki powlekane, drażetki, kapsułki), a co za tym idzie, z różną szybkością uwalniają substancję leczniczą. To także może wpływać na częstość występowania polekowych działań

niepożądanych. Zatem każda zamiana leku na inny, zawierający tę samą substancję czynną, jest istotną decyzją terapeutyczną, która musi być podjęta przez lekarza lub farmaceutę po przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka takiego działania.

Istotna jest także wiedza na temat ewentualnych wcześniejszych polekowych działań niepożądanych, które mogą stwarzać ryzyko ich ponownego wystąpienia. Zamiana leku oryginalnego na generyczny musi odbywać się na podstawie gruntownej wiedzy o farmako-kinetyczno-farmakodynamicznych uwarunkowaniach skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. Z punktu widzenia optymalnej farmakoterapii chorób przewlekłych nieracjonalne jest proponowanie pacjentowi przy każdej wizycie u lekarza lub w aptecce innego leku zawierającego tę samą substancję czynną, gdyż utrudnia to, a w niektórych przypadkach może nawet uniemożliwiać, monitorowanie farmakoterapii. Obecnie uznaje się, że zastępowanie leków oryginalnych generycznymi może być brane pod uwagę tylko pod warunkiem dokładnej kontroli równoważności biologicznej leków (Chojnowska, Jezierska 2003).

Leki uznaje się za biologicznie równoważne, jeżeli zawierają tę samą substancję leczniczą, a ich dostępność biologiczna po podaniu takiej samej dawki molowej jest podobna w takim stopniu, że ich działanie w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa jest zasadniczo zbliżone. Jak wynika z przytoczonej definicji, istotnym elementem skuteczności leków jest ich dostępność biologiczna, tj. szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej z postaci leku do krążenia ogólnego. Charakteryzują ją trzy parametry farmakokinetyczne – maksymalne stężenie leku (C_{max}), czas po jakim osiągnię jest C_{max} (t_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu (AUC), które opisuje obserwowany w klinice efekt terapeutyczny leku (Woroń i in. 2007).

A zatem każda zmiana jego powierzchni może powodować zmianę efektu terapeutycznego oraz zmianę częstości występowania działań niepożądanych. Prawdziwa biorównoważność oznacza, że dwa różne leki zawierające tę samą substancję leczniczą wywierają ten sam wpływ na konkretnego pacjenta. Jednak w praktyce klinicznej zwykle nie jest to mierzone (Besag 2000). Problem może wystąpić także wówczas,

gdy lek ma wpływać na redukcję zachorowalności i śmiertelność w grupie pacjentów, którzy go przyjmują, a w trakcie trwania terapii nie ma dostępnych obiektywnych metod monitorowania skuteczności farmakoterapii. FDA zatwierdza do stosowania w celach regulacyjnych leki generyczne na podstawie badania biorównoważności z udziałem 24–36 zdrowych ochotników.

Nie można pominąć faktu, że niejednokrotnie charakterystyka farmakokinetyczna populacji, w której stosowany jest lek, różni się od tej, w której wykonano badanie biorównoważności. A zatem decyzja o zamianie leku może budzić wątpliwości, szczególnie w grupach pacjentów o zmiennej farmakokinetyce. Do tej grupy należą przede wszystkim: niemowlęta, dzieci, kobiety ciężarne oraz osoby w podeszłym wieku. Znaczną ostrożność należy zachować także w przypadku pacjentów z upośledzeniem wydolności wątroby i/lub nerek, gdyż stany te mogą modyfikować farmakokinetykę leków. Warto pamiętać, że jednorazowe podanie leku nie dostarcza informacji na temat ewentualnego kumulowania się czynnych metabolitów.

Jak już wspomniano, biodostępność jest ustalana na podstawie pomiaru parametrów farmakokinetycznych, takich jak C_{max} , t_{max} oraz AUC, przy czym akceptuje się odchylenia przedziału ufności w granicach $-20\% +25\%$. Z punktu widzenia terapii zawrotów głowy zmiany w zakresie $-20\% +25\%$ mogą w niektórych grupach pacjentów powodować zmniejszenie skuteczności terapii lub wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to głównie dwóch grup pacjentów. Do pierwszej zaliczamy pacjentów, u których do osiągnięcia skuteczności leczenia konieczne jest stosowanie wysokich dawek leków. W grupie tej ewentualny dopuszczalny wzrost biodostępności leku o 25% zwiększa prawdopodobieństwo działań niepożądanych. Grupa druga to pacjenci przyjmujący niewielkie, podtrzymujące dawki leków, u których obniżenie biodostępności o 20% może spowodować zmniejszenie skuteczności leczenia.

Niektórzy autorzy sugerują, aby w ocenie biodostępności leków posługiwać się także innymi parametrami farmakokinetycznymi, takimi jak procent fluktuacji i spłaszczenie krzywej zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym, czas plateau oraz średni czas obecności leku w organizmie (Bialer i in. 1998). Parametry te są ważne

do oceny skuteczności terapeutycznej leków oraz występowania działań niepożądanych, jakie mogą towarzyszyć farmakoterapii. Postulat ten jest coraz istotniejszy, ponieważ jak wskazuje praktyka kliniczna, leki generyczne w porównaniu z oryginalnymi mogą charakteryzować się wahaniem stężenia w surowicy, co z kolei w prosty sposób przekłada się zarówno na skuteczność, jak i tolerancję leczenia. Na biorównoważność i biodostępność leków mają także wpływ (oprócz własności fizykochemicznych substancji czynnej) charakterystyczne cechy pacjenta, a szczególnie: wiek, czynniki farmakogenetyczne, w tym szczególnie istotny z praktycznego punktu widzenia genetycznie uwarunkowany metabolizm leków, współistniejące zaburzenia przewodu pokarmowego oraz funkcji wątroby i nerek, hipalbuminemia, stosowanie polifarmakoterapii z uwagi na ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków, szczególnie farmakokinetycznych.

Istotnym czynnikiem, który może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, jest wiek pacjenta. Jak już wspomniano, szczególną uwagę przy ordynowaniu farmakoterapii i przy podejmowaniu decyzji o zamianie leku oryginalnego na generyczny należy poświęcić pacjentom powyżej 65. roku życia. W tej grupie wiekowej pacjenci są leczeni kilkoma lekami, dodatkowo skłonność do samoleczenia tych pacjentów znacznie zwiększa ryzyko występowania niekorzystnych interakcji między stosowanymi lekami. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować zmiany farmakokinetyki leków, które zaburzają absorpcję, dystrybucję (zmiany w wiązaniu leków z białkami krwi), metabolizm oraz wydalanie leku. Konsekwencją tych zmian jest wydłużenie okresu półtrwania leku i zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia leku w surowicy (Olsen i in. 2007). A zatem stosowanie leków generycznych o zwiększonej biodostępności zwiększa w tej populacji pacjentów prawdopodobieństwo wystąpienia polekowych działań niepożądanych. Także klirens nerkowy zmniejsza się wraz z wiekiem o około 50–70% w stosunku do wartości klirensu u osób młodych. Fakt ten ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków wydalanych drogą nerkową. Od dawna znany jest także problem różnej dostępności biologicznej leków doustnych zawierających te same substancje lecznicze w tej

samej postaci i dawce leku (Chojnowska, Jezierska 2003). W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o większej częstości występowania działań niepożądanych przy stosowaniu leków generycznych zawierających te same substancje czynne (Sanderson i Lewis 1986).

Praktyczne problemy z ustaleniem równowagi biologicznej są związane najczęściej z: 1. fizykochemicznymi własnościami substancji leczniczej zawartej w postaci leku (mała rozpuszczalność w wodzie, powolny proces uwalniania z postaci leku, wysoki stosunek substancji pomocniczych do substancji czynnej), 2. niskim indeksem terapeutycznym (np. glikozydy nasercowe), 3. farmakokinetycznymi własnościami substancji leczniczej (wchłanianie na ograniczonym odcinku przewodu pokarmowego, mała dostępność biologiczna po podaniu doustnym, farmakokinetyka nieliniowa, znaczny efekt pierwszego przejścia >70%).

Z punktu widzenia klinicznych skutków farmakoterapii uważa się, że w przypadku leczenia zawrotów głowy, kiedy chcemy osiągnąć założony efekt terapeutyczny, musimy posługiwać się lekami o ściśle przewidywalnym efekcie terapeutycznym, a wtedy problem dostępności biologicznej może być kluczowy (Glejter i in. 1998).

W przypadku promocji leków generycznych nie można powoływać się wprost na wyniki badań klinicznych dotyczących leku oryginalnego zarówno w odniesieniu do skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, działający przy Zakładzie Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ w Krakowie, otrzymał w okresie od 1 stycznia 2007 do 1 września 2008 103 raporty o wystąpieniu działań niepożądanych o różnym obrazie klinicznym, które były konsekwencją zamiany leku oryginalnego na generyczny. Substancje lecznicze, których dotyczyły wspomniane działania niepożądane, wymieniono w tabeli 2.

Jak wynika z przedstawionych informacji, każda zamiana leku oryginalnego na generyczny może się wiązać ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. W literaturze naukowej trwa dyskusja, czy udowodnienie biorównoważności jest wystarczającym argumentem do zamiany leków, czy też może argumentem rozstrzygającym jest przeprowadzenie

Tabela 2. Lista substancji leczniczych, w których przypadku zamiana leku oryginalnego na generyczny spowodowała wystąpienie objawów niepożądanych.

Azytromycyna
Klarytromycyna
Klindamycyna
Betahistyna
Pentoksyfilina
Perindopril
Ramipril
Walsartan
Simwastatyna
Atorwastatyna
Tamsulozyna
Doksazosyna
Finasteryd
Dezogestrel
Fentanyl
Citalopram
Sertralina
Risperidon
Gabapentyna
Glimepiryd
Klopidogrel
Memantyna
Cetyryzyna

badań klinicznych, które udowodnią (bądź nie) równoważność terapeutyczną leków oryginalnych i generycznych.

W Polsce nie ma obiektywnych, niezależnych od firm farmaceutycznych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa zastąpienia leku oryginalnego generycznym. W USA agencja FDA (Food and Drug Administration) wydaje tzw. *orange book*, która kategoryzuje leki generyczne. Każdy generyk otrzymuje od FDA dwuliterowy kod rozpoczynający się od liter A lub B. Jeżeli danemu leкови generycznemu przypisano kategorię AA, oznacza to, że jest on biologicznie i terapeutycznie równoważny z lekiem oryginalnym. Z kolei przypisanie danego leku generycznego do kategorii AB oznacza, że uznano go za zbliżony do leku oryginalnego pod względem skuteczności klinicznej, ponieważ w badaniach biorównoważności wykazano różnice parametrów farmakokinetycznych, różnice te uznano jednak za dopuszczalne. Zaklasyfikowanie leku do kategorii BX jest równoznaczne z informacją, że lek generyczny nie może być uznany za równoważny biologicznie i terapeutycznie w stosunku to leku oryginalnego. ●

Piśmiennictwo

- Besag F.M.C. (2000) Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 23, 173-182.
- Bialer M., Yacobi A., Moros D. i in. (1998) Criteria to assess in vivo performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. *Epilepsja* 39, 513-519.
- Chojnowska-Jezierska J. (2003) Leki generyczne – podstawowe wiadomości praktyczne. *Problemy Terapii Monitorowanej* 14, 27-31.
- Gleiter C.H., Kotz U., Kuhlmann J. i in. (1998) When are bioavailability studies required a German proposal. *J. Clin. Pharmacol.* 38, 904-907.
- Hellstrom J., Rudholm N. (2004) Side effects of generic competition? *Eur. J. Health Econom.* 5, 203-208.
- Kjoenniksen I., Lindbaek M., Granas A.G. (2006) Patients attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm. World Sci.* 28, 284-289.
- Litt J.Z. (2004) *Drug Eruption Reference Manual*. Taylor & Francis, London.
- Olsen G.C., Tindall W.N., Clasen M.E. (2007) *Geriatric pharmacotherapy*. American Pharmacists Association, Washington.
- Sanderson J.H., Lewis J.A. (1986) Differences in side-effect incidence in patients on proprietary and generic propranolol. *Lancet* 1, 967-969.
- Woron J., Filipczak-Bryniarska I., Trąbka-Janik E. i in. (2007) Wybrane aspekty bezpieczeństwa farmakoterapii schizofrenii i padaczki. *Terapia i Leki* 1, 2-7.

© **Wydawca: eRejestracja** Skw. Wyszyńskiego 5/49 01-015 Warszawa
Ilustracja na okładce: Joanna Wiszniewska-Domańska. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w *Magazynie Otorynolaryngologicznym*. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

www.magazynorl.pl
