

Epilepsie a její léčba

Možné pozitivní a negativní aspekty využití generických antiepileptik

MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Epilepsie jsou častým závažným chronickým onemocněním mozku, jejichž léčba je letitá, nezřídka i celoživotní. Farmakoterapie antiepileptiky (AED) je základním typem léčby. Jakmile vyprší patentová ochrana originálních AED, jsou na trh uváděny jeho cenově výhodnější generické verze. Používání generických AED je systémy zdravotní péče z ekonomických důvodů podporováno, protože jsou iniciálně levnější než originální léky a vytváří vítaný konkurenční cenový tlak mezi sebou navzájem i oproti originálním lékům, což se příznivě projeví zlevněním originálních léků a snížením ceny farmakoterapie. Cílem článku je poskytnout přehledné informace o současných možnostech terapie epilepsií a informace o pozitivních i možných negativních aspektech využití generických AED v rámci jejich farmakoterapie.

Klíčová slova: epileptický záchvat, farmakoterapie, generická antiepileptika.

Úvod

Epilepsie jsou závažným, chronickým onemocněním mozku, které se projevují opakovanými epileptickými záchvaty, představují proto významný medicínský i sociální problém a právem jsou v centru lékařské i laické pozornosti. Jsou poměrně častým onemocněním v dětství i dospělosti. Incidence epilepsie je ve vyspělých zemích udávána 24–53/100 000 za rok a prevalence aktivní epilepsie (poměrný počet pacientů s epilepsií, kteří za posledních pět let prodělali alespoň jeden epileptický záchvat) je asi 0,5–1 % obyvatel (3). V dětství do 15 let prodělá alespoň jeden epileptický záchvat pět dětí ze sta.

Co je to epileptický záchvat a epilepsie?

Epileptické záchvaty byly od pradávna vnímány jako přechodné stavy, kdy člověk náhle ztrácí kontrolu nad svým tělem. V minulosti platil dokonce názor, že člověka v záchvatu ovládá nadpřirozená síla – že je posedlý démony. *Epileptický záchvat je definován jako ataka přechodných klinických příznaků, které jsou projevem abnormální a nadměrné elektrické aktivity nervových buněk a její patologicky zvýšené synchronizace.* Je charakterizován rychlým nástupem změny chování, častými hybnými projevy, ale může zahrnovat i jiné

mozkové dysfunkce (senzorické, senzitivní, viscerální, vegetativní, změny povahy, nálady nebo emoce). Nemusí být jen excitační, protože mnohé záchvaty jsou provázeny i útlumovými změnami jako je ztráta vědomí, řeči nebo svalového napětí. Záchvaty vždy ústí do dezorganizace jedné nebo více mozkových funkcí a mohou mít různou délku trvání, tíži a nebezpečnost a podle toho jsou podrobněji klasifikovány. Existují dramatické a velmi závažné velké generalizované epileptické záchvaty, kdy pacient upadne do bezvědomí, má křeče svalů končetin i trupu – včetně dýchacích. Jiný typ generalizovaných záchvatů ale může být daleko méně nápadný a projevuje se třeba jen jako krátká ztráta kontaktu a pozornosti (záchvaty absencí) či záškuby jednotlivých svalových skupin (myoklonie). Druhou velkou skupinu tvoří záchvaty parciální („dílič“, „částecné“), kdy může být projevem jen drobnější až nenápadný hybný projev nebo subjektivní senzitivní či senzorický vjem a nedochází při nich k ztrátě vědomí nebo pouze druhotně při tzv. „sekundární generalizaci parciálního záchvatu“. Ani u téhož pacienta nemusí být záchvaty nutně totožné. Některé se projevují jen jediným uniformním projevem, jiné jsou komplexní i s časovou posloupností příznaků podle šíření epileptického výboje mozkovou kůrou a stejný pacient může mít i více typů záchvatů.

Za *epilepsii nebo epileptický syndrom* považujeme již *chronické, tedy dlouhodobé onemocnění mozku s výskytem opakovaných neprovokovaných epileptických záchvatů se všemi jejich důsledky na intelekt, chování a sociálními*. „Opakované“ znamená výskyt nejméně dvou spontánních (čili neprovokovaných) epileptických záchvatů. Je to vlastně *trvalý stav nebo soubor podmínek, při kterých se záchvaty opakují bez zjevné vnější vyvolávající příčiny. Jedná se o komplexní kombinaci příznaků a znaků u téhož pacienta*. Pro zařazení do epileptického syndromu (což má rozhodující význam pro správnost výběru léčby) je nejdůležitější správně klasifikovaný typ nebo typy epileptických záchvatů, popis EEG nálezu, rozpoznání příčiny záchvatů, věk výskytu záchvatů a prognostické důsledky včetně reakce na terapii.

Predispozice člověka k paroxysmálním dysfunkcím může pramenit z přítomnosti organického postižení mozku nebo z genetické příčiny, které předurčují vzrušivost a dráždivost nervových buněk (neuronů), třeba změnami v transportu iontů (patologie tzv. iontových kanálů). Epilepsie rozhodně nejsou jednotnou diagnózou (nemocí), protože mají mnoho různých příčin a jejich kombinací. Rozlišujeme *epilepsie symptomatické* (pokud zjistíme příčinu, třeba vývojovou vadu mozku nebo mozkový nádor), *kryptogenní*, (kdy strukturální příčinu předpokládáme, ale nejsme ji schopni diagnostickými postupy současné medicíny prokázat) a *idiopatické*, kdy všechna vyšetření pátrající po příčině jsou negativní, ale například z výskytu onemocnění v rodině nebo konkrétního typu epilepsie předpokládáme nebo i prokazujeme její genetický podklad (4).

Jak se epilepsie léčí? Farmakoterapie epilepsie antiepileptiky a další současné terapeutické možnosti

Základním a prvním krokem v terapii zůstává *dodržování režimových opatření*, kam patří především pravidelný rytmus spánku a bdění s minimalizací vystavení se povrchnímu spánku tedy usínání či probouzení, které epileptické záchvaty provokují, omezení činností s výrazným zadýcháváním, pravidelné užívání léků, zákaz alkoholu a pestrá strava dle zásad zdravé výživy. V současné době už není doporučováno úplné vyrazení čokolády, kaka a čaje z jídelníčku, protože nikdy nebylo jednoznačně prokázáno, že epilepsii horší.



V konzervativní terapii epilepsie velmi spoléháme a jednoznačně nejvíce využíváme **farmakoterapii antiepileptiky (AED)**. Po nasazení prvního správně zvoleného AED je šance na plnou kompenzaci záchvatů zhruba 40%. Pokud se nedaří dosáhnout bezzáchvatosti, volí se další AED a naděje na úspěch je dalších 10–15%. S nasazením každého dalšího léku nebo kombinace ale šance na úspěch už klesá (4). Léčba je letitá, někdy dokonce celoživotní. V České republice máme k dispozici řadu preparátů. Jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1.

Volíme raději modernější AED tzv. druhé a třetí generace. Starší AED pro jejich velké spektrum závažných nežádoucích účinků používáme méně. U AED druhé generace, což jsou především kyselina valproová nebo její sůl a karbamazepin, vždy dáváme přednost tzv. „chronu“ a podobným formám léčiva, které díky postupnému uvolňování účinné látky a stabilitě sérových hladin, dopřávají pacientovi výhodnou možnost užívat lék pouze dvakrát nebo i jednou denně. Z nových AED jsou v terapii epilepsií využívány především gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, pregabalin a topiramát. Jsou to léky obvykle s velmi dobrou širokospektrou protizáchvatovou účinností, tzn. účinností na více typů epileptických záchvatů současně, dále velmi dobrou snášenlivostí a minimalizovanými nežádoucími účinky. V terapii některých dětských epilepsií je opodstatněná také léčba kortikoidy.

Pokud jsme vyčerpali možnosti adekvátní farmakoterapie a přesto trvají záchvaty, hovoříme o **farmakorezistenci**. Ale i pak existují další léčebné možnosti, které jsou realizovány v centrech pro epileptologii a epileptochirurgii. Jedná se o implantaci vagového stimulátoru nebo operace mozku – epileptochirurgický výkon. **Implantace vagového stimulátoru** je přímá elektrická stimulace bloudivého nervu vlevo, tedy na straně, kde jeho nervová vlákna směřují více z periferie do mozku. Jedná se o jednoduchý operační výkon a jeho technika laikům připomíná známější kardiostimulátor. V dlouhodobějším časovém horizontu dochází ke zlepšení záchvatů zhruba u poloviny pacientů. Před nedávnem došlo ke zmenšení rozměrů stimulátoru a metodu je proto možno využít i u malých dětí. **Chirurgická léčba epilepsií** začíná v posledních letech renezancí i u dětí včetně těch velmi malých. Epileptochirurgických operací existuje několik typů. K těmto výkonům jsou po rozsáhlém vyšetření indikováni pacienti s farmakorezistentní epilepsií třeba z důvodu vrozené vývojové vady mozku. Prakticky poslední léčebnou možností,

Tabulka 1. Přehled AED běžně dostupných v ČR

účinná látka	Obchodní název	Firma
gabapentin	NEURONTIN	Pfizer
	GABAPENTIN TEVA	Teva
	GABALEPT	Pliva
	APO GAB	Apotex
	GABATOR	Torrex
etosuximid	PETINIMID	Gerot
fenobarbital	PHENAEMAL	Desitin
	PHENAEMALLETEN	Desitin
	GARDENAL	Sanofi-Aventis
fenytoin	EPANUTIN	Pfizer
	EPILAN D	Gerot
	SANEPIL	Zentiva
karbamazepin	TIMONIL	Desitin
	NEUROTOP	Gerot
	BISTON	Zentiva
	TEGRETOL	Novartis
	APO CARBAMAZEPINE	Apotex
klonazepam	RIVOTRIL	Roche
lamotrigin	LAMICTAL	GSK
	PLEXXO	Desitin
	EPIRAL	Zentiva
	LAMOTRIGIN RAT	Ratiopharm
	LAMOGINE	Montrose
	LAMOTRIGIN ACTAVIS	Actavis
	EPIMIL	Teva
	TRIGINET	Krka
	LAMOTRIGIN MERCK	Merck
levetiracetam	KEPPRA	U.C.B.
pregabalin	LYRICA	Pfizer
primidon	LISKANTIN	Sanofi-Aventis
sultiam	OSPOLOT	Desitin
tiagabin	GABITRIL	Torrex
topiramát	TOPAMAX	Janssen-Cilag
	TOPIRAMAT RAT	Ratiopharm
	TOPIRAMAT SANDOZ	Sandoz
	TOPIRAMAT PLIVA	Pliva
valproát	DEPAKINE	Sanofi-Aventis
	ORFIRIL	Desitin
	CONVULEX	Gerot
	VALPROAT RAT CHRON	Ratiopharm
	VALPROAT CH. SANDOZ	Sandoz
vigabatrin	SABRIL	Sanofi-Aventis

ke které se uchylujeme u katastroficky probíhající dětských epilepsií, které nejsou vhodné k implantaci vagového stimulátoru a epileptochirurgii, je **ketogenní dieta**. Tento léčebný přístup je velmi náročný na spolupráci rodičů. Dietu udržuje organizmus v ketóze a tak se navodí metabolická situace podobná hladovění. Stav se dosáhne změnou poměru přijímaných tuků, proteinů a cukrů. Praxe ukazuje, že až v polovině případů dojde k redukci záchvatů na polovinu a 20–30% pacientů je úplně bez záchvatů, ale mechanismus účinku diety není jasně a přesně znám. Ukončení náročné diety v případě efektu je možné po několika letech (18).

Co je cílem léčby epilepsie?

Jaká jsou rizika špatné léčby?

Jasným cílem léčby pacientů s epilepsií je kompenzace čili úplné potlačení výskytu epileptických záchvatů, eliminace či alespoň minimalizace výskytu nežádoucích účinků léčby, zachování nebo zlepšení kognitivního a behaviorálního profilu pacienta, minimalizace negativních sociálních dopadů a celkové zlepšení kvality života pacienta a jeho rodiny.

Špatně volená léčba epilepsie především v dětství a mládí, ale i v dospělosti a nezdařená kompenzace záchvatů může v řadě pří-

padů druhotně významně poškozovat mozko-
vé funkce a mentální výkonnost nebo vývoj
mozku. Má dalekosáhlé důsledky v celkově
nepříznivém průběhu epilepsie s aktivními
záchvaty, ale především v možném horšení in-
telektových schopností jedince a horšení kva-
lity života pacienta a celé jeho rodiny. Rovněž
společenské ekonomické náklady špatně
léčené a kompenzované epilepsie jsou velké.
V moderním technicky náročném světě může
mít pro pacienta dokonce opakování pouze
jediného epileptického záchvatu dalekosáhlé
důsledky např. ve ztrátě možnosti řízení moto-
rového vozidla a jiných speciálních pracovních
oprávnění (například svářečského) a někdy
i zaměstnání. Nelitostná realita zhoršení mož-
ností společenského uplatnění včetně získání
zaměstnání, řidičského průkazu a problémy
v získávání i udržení partnerů a přátel mohou
u pacienta vyústit až do ztráty sebeúcty a de-
prese. Ale nejen to, epilepsie je nebezpečným
onemocněním až do nejzávažnějších důsled-
ků. Jsou známy případy neočekávaných nevy-
světlitelných úmrtí u pacientů s epilepsií nebo
úmrtí v důsledku epileptického záchvatu (8).

Léčba AED je v zájmu výše uvedeného
velmi pečlivě a individuálně upravována a tit-
rována až do dosažení optimální léčebné od-
povědi a plazmatické koncentrace účinné látky
AED. Často se jedná o časově náročný, dlouhý
a komplikovaný proces. Někdy musíme zkusit
i několik léků v různých kombinacích, než na-
lezneme u konkrétního pacienta účinný a uspo-
kojivě tolerovaný režim, který však velmi často
reprezentuje pouze vratkou rovnováhu mezi po-
tlačením záchvatů a nežádoucími účinky AED.

Generická & originální antiepileptika

Když expiruje patentová ochrana ori-
ginálního AED, jsou na trh záhy uváděna tzv.
generická AED. Používání generických léků
je z ekonomických důvodů systémy zdravotní
péče podporováno, protože jsou obvykle hlav-
ně iniciálně levnější než tzv. originální léky
a vytváří vítaný konkurenční cenový tlak mezi
sebou navzájem i oproti originálním lékům,
což se příznivě projeví zlevněním originálních
léků a snížením ceny farmakoterapie.

Ale jaký je vlastně důvod toho, že jsou
generické léky o tolik levnější? Zatímco inová-
torské (originální) farmaceutické firmy investují
obrovské množství úsilí a finančních prostředků
na výzkum a vývoj nové látky, provádí klinické
studie, aby získaly schválení k využití preparátu

v léčbě, stačí výrobcům generik pouze průkaz
tzv. **bioekvivalence** s originálním lékem.

Cenová otázka je v ekonomice zdravotnictví
pochopitelně silným a nepřehlédnutelným argu-
mentem. Ale potenciální zhoršení nežádoucích
účinků i morbidity pacienta ukazuje, že krátko-
dobé zaměření se výhradně na cenu léku může
být individuálně i celospolečensky v konečném
součtu pozitivního a negativního krátkozraké
i neekonomické (10). To ovšem v žádném pří-
padě neznamená, že generické léky by neměly
být v praxi využívány. Jistě ano. Jde jen o to,
jak jejich léčebný potenciál využívat správně,
a proto je dobré vědět několik základních pravidel,
které je doporučeno respektovat, abychom
nepřivodili zbytečné problémy svému pacientovi
ani sobě jak v ordinaci, tak v lékárně.

Bioekvivalence & terapeutická ekvivalence nejsou identické

Registrační řízení nově zaváděných
generických léků se v ČR se řídí zákonem
79/97 Sb. v platném znění § 25 odst. 1a.
Posuzuje se účinnost, bezpečnost i jakost
léku. Při povolování nového generika podle
požadavků registračních úřadů u nás stejně
jako v EU musí být prokázána jeho tzv. **bio-
ekvivalence** (shoda biologické dostupnosti
léku) s originální molekulou. Dle uznávaných
pravidel se tak nahrazuje průkaz **terapeutické
ekvivalence** s přípravkem již registrova-
ným a bioekvivalence je uznávána za hlavní
kritérium ve schvalovacím řízení. Biologická
dostupnost a bioekvivalence jsou vlastně
farmakologickými parametry. Platí tedy závěr,
že podobný průběh plazmatických koncent-
rací léčiva vede u téhož subjektu k podob-
ným koncentracím v místě účinku léku, tedy
ve tkáni a tím k celkově stejnému účinku.
Konkrétně se zdravým dospělým dobrovol-
níkům ve zkřížené studii podává jedna dávka
(dle WHO 18–24 jedincům) a hodnotí se
množství a rychlost vstřebávání, které musí
odpovídat 80–125 % originálního léku (AUC
a C max). Léky jsou bioekvivalentní, pokud
jejich farmakokinetické charakteristiky (AUC,
Cmax) jsou obdobné. To znamená, že 90 %
interval spolehlivosti pro oba farmakokinetické
parametry nového generika musí být v roz-
mezí 80–125 % korespondujících parametrů
originální molekuly (6, 14, 15).

Nově zaváděné generikum však ve sku-
tečnosti nemusí mít stejnou **terapeutickou
účinnost nebo-li terapeutickou ekvivalenci**.
Metodologie a kritéria pro bioekvivalenční testy

nepožadují žádný klinický program k průka-
zu účinnosti a bezpečnosti nového generika
a 90 % interval spolehlivosti může ve skuteč-
nosti znamenat, že konkrétní pacienti mohou
být mimo tento interval a u některých skupin pa-
cientů toto riziko může být značné. Registrační
pravidla pro povolení nového generického léku
tedy jen orientačně informují lékaře, lékárníky
a pacienty, že zaváděný nový lék je u individu-
álního pacienta zcela terapeuticky ekvivalentní
s dosud užívaným originálním lékem. Mnozí
zmiňují, že celá schvalovací procedura může
mít i některá další úskalí. Například je zdravá
populace ideální pro hodnocení? Mezi pacienty
jsou různé věkové skupiny od dětí po staré je-
dince, těhotné ženy, uplatňují se různé špatně
odhadnutelné vlivy jejich komedikací a komor-
bidit. I malé rozdíly ve farmakokinetice mezi
tzv. substituovatelnými léky, které ještě splňují
požadavky bioekvivalenčních testů, mohou
potencionálně narušit stabilitu a vyvolat riziko
záchvatu, přičemž největší riziko hrozí u AED
špatně rozpustných ve vodě či s nelineární kine-
tikou a úzkým terapeutickým oknem. I výrobní
proces a pomocné látky se mohou lišit a někdy
je použit jiný ester nebo sůl účinné látky (20).
Musíme vnímat i senzitivitu některých pacientů
k rozdílu barvy, vzhledu a chuti substituova-
ných léků. I malé rozdíly mohou zvyšovat psy-
chický stres a navozovat nejistotu pacienta, zda
nemají vliv na vlastnosti a účinnost léku.

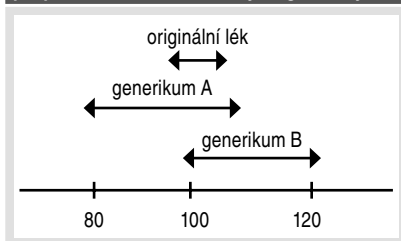
Výsledkem je, že většina diskusí o gene-
rické substituci považuje požadavek registra-
čních úřadů na stanovení tzv. bioekvivalence
u generických léků za ne ideálně dostačující.
V některých terapeutických oblastech může
mít převádění zanedbatelný vliv. Přesto např.
veškerou farmakoterapii existují zprávy o selhá-
ní terapie nebo zvýšení výskytu nežádoucích
účinků po převedení na jiný lék. Informace jsou
k dispozici v oblastech kardiiovaskulární, hor-
monální, psychotropní, respirační, protinfekční,
protizánětlivé a samozřejmě i antiepileptické.

Jak je tomu ve farmakologické léčbě epilepsií? Jaká jsou konkrétní rizika využití generických antiepileptik?

Z výše uvedeného vyplývají určité oprá-
vněné pochybnosti neurologů, lékárníků i pa-
cientů o volné zaměnitelnosti tzv. „stejných“
AED u konkrétního pacienta. Ptají se: „Lze
tedy opravdu podle biologické dostupnosti
posuzovat individuálně terapeutickou účinnost
a snášenlivost? Je opravdu přípustný rozptyl



Obrázek 1. Možné rozdíly mezi originálním preparátem a dvěma různými generiky



45% bezpečný z hlediska udržení klinického efektu?“ (2).

To vše jsou otázky, které právě v terapii chronických epilepsií nabývají velké důležitosti, protože jak jsem již uvedla dříve, dosažení vratké rovnováhy úplného potlačení epileptických záchvatů bez projevů nežádoucích účinků farmakoterapie je často dlouhodobý až letitý proces velmi citlivý na jakékoliv změny. Generické AED tedy nechápeme jako „horší“ než originální AED, některá mohou být dokonce i „lepší“ ve smyslu větší biologické dostupnosti účinné látky, ale zásadním problémem je fakt, že jsou s vysokou pravděpodobností prostě „jiná“ a určitým způsobem je jejich působení pro lékaře nevyzpytatelné a nepředvídatelné (5, 16).

Možné rozdíly mezi různými generickými a originálními preparáty názorně ukazuje obrázek 1 (7).

Oba generické preparáty splňují kritéria bioekvivalence, tzn. mají 80–125% účinnost originálu (převzato a modifikováno z Freely M, Crawford P, Krämer G, Guberman A. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply. The European Journal of Hospital Pharmacy Science 2005; 11(4): 83–87).

Konkrétní doporučení lékařům k využití generických AED v terapeutické praxi u epilepsií.

V praxi se může neurolog setkat se třemi základními situacemi:

První situací je, že **pacient s epilepsií je kompenzován a bez projevů nežádoucích účinků**. V takovém případě, kdy je spokojen lékař i pacient, je rozhodně nejrozměšší postup AED neměnit. Je nevhodné a nesprávné převádění pacienta z originálního léku na nový generický, ale také z jednoho generika na jiný a rovněž z generika na originální lék. Riskujeme na jedné straně možnost opakování záchvatu a na straně druhé výskyt nových nežádoucích účinků. Nejvyšší rizika nepříznivých důsledků obecně hrozí při převádění pacientů z generického léku na jiný generický lék, které nebyly mezi sebou srovnávány v bio-

ekvivalenční studii. Tam mohou být největší rozdíly ve farmakokinetice léku. Teoreticky je možné, že u konkrétního pacienta může dojít až k 40% vzestupu sérové koncentrace léku, pokud převádíme z generika s nízkou biologickou dostupností (např. 80% originálního léku) na generikum s vysokou biologickou dostupností (např. 120% originálního léku). Navíc bioekvivalenční studie jsou prováděny jen na zdravých dospělých a vyvstává otázka jejich aplikovatelnosti na nemocné navíc ještě ve specifických věkových skupinách. Obecně menší riziko je při převádění z generického léku na lék originální a opačně.

U nově diagnostikovaných epilepsií, což je druhá praktická situace, je prevencí nežádoucích příhod důkladné promyšlení nasazení konkrétního iniciačního preparátu. Pokud je cena generického AED nižší, pak by jím měla být léčba zahájena. Použití někdy dražší „originální“ léčby je indikováno tam, kde je to odůvodněno např. titračním schématem s nutností určitých mezistupňových dávek a lepším miligramovým obsahem originálních tablet nebo vhodnější lékovou formou, kterou u dětí může být třeba sirup, kapky nebo žvýkací tablety. Dalším rozumným důvodem je vysoký potenciál pacienta k alergické reakci. Tehdy je rozumnější volit preparát, se kterým má lékař největší osobní praktické zkušenosti, což obvykle bývá originální lék.

Třetím případem je **pacient s epilepsií, který není kompenzován nebo který léčbu daným preparátem špatně toleruje a pociťuje nežádoucí účinky**. Pokud je léčen cennějším nákladnějším lékem, pak je možná úvaha o převedení na jiný levnější preparát se stejnou účinnou látkou. Obvykle je však účinnější volit nové AED s jinou účinnou látkou.

V několika publikacích se objevují zmínky o všeobecně malé informovanosti o procesu generické substituce. Dále je znám všeobecný diskomfort mezi neurology i jejich pacienty v předepisování generických léčiv od chvíle, kdy mají po převedení individuální zkušenost s objevením se záchvatu či zvýšením toxicity (9, 13). Publikované zkušenosti se týkají spíše starších AED, zkušenosti s generickou substitucí u novějších AED jsou limitovány z důvodů krátké observační doby (19). Patenty některých nových AED právě expirují a tak jsou k dispozici ojedinělé zprávy prakticky jen u gabapentinu, lamotriginu nebo topiramátu (12).

Zhoršený průběh epilepsie, opakování záchvatů anebo projevy nežádoucích účinků jsou rizika, které sice nese především pacient, ale stejně tak i předepisující lékař nebo

lékárník, který udělá záměnu léku. V důsledku toho všeho je pak pochopitelná určitá míra neochoty lékaře, pacienta i lékárníka měnit léčbu u dobře kompenzovaného a spokojeného pacienta, i kdyby se to z krátkodobého pohledu zdálo být levnější (11).

Legislativní aspekty lékárnické praxe

Při diskuzi nad AED a jejich záměnou je vždy nutno zvažovat všechny často protichůdné požadavky a motivace zainteresovaných stran – pacientů, lékařů, lékárníků, zdravotnického systému, manažerů zdravotnických zařízení a farmaceutických firem. Přesto ale panuje shoda o výjimečnosti a specifických rizicích léčby epilepsie. Obávané důsledky změny léčby byly proto důvodem k omezení volné a nekontrolované substituce AED v řadě zemí. Legislativa, která se této problematice týká, se sice v jednotlivých státech od sebe liší, avšak na základě výjimečného postavení epilepsie a její léčby je situace v jednotlivých zemích korigována registračními orgány a stanovisky odborných společností anebo Ligami proti epilepsii, jak lze studovat v různých materiálech (1).

V České republice nejsou AED vyjmuta z možnosti substituce. Podle Zákona o léčivech 26/1997 Sb. a Vyhlášky 255/2003 Sb. ke správné lékárenské praxi je lékárník oprávněn vydat náhradní léčivý přípravek tehdy, nemá-li k dispozici předepsaný lék a přitom je nezbytné jeho okamžité vydání. Se souhlasem pacienta pak může vydat jiný přípravek se stejnou účinnou látkou. Souhlas předepisujícího lékaře podle zákona si musí vyžádat pouze v případě, že by se jednalo o jinou lékovou formu nebo jinou léčivou látku s obdobnými léčebnými účinky. Proto obdobně jako je tomu v jiných zemích i u nás **Výbor České ligy proti epilepsii zaujal odborné stanovisko, které nedoporučuje substituci antiepileptik lékárníky bez souhlasu lékaře a upozorňuje lékaře pečující o pacienty s epilepsií na riziko dekompenzace při převádění stabilizovaných pacientů** (17).

Odborné stanovisko České ligy proti epilepsii (ČLPE) ČLS k substituci AED

Vzhledem k nárůstu generických přípravků ve skupině antiepileptik považuje Výbor ČLPE za nutné upozornit lékaře pečující o pacienty s epilepsií na riziko dekompenzace epilepsie při převádění stabilizovaných pacientů z origi-

nálního přípravku na generický nebo i obráceně, stejně jako mezi jednotlivými generickými přípravky navzájem. Kritérium bioekvivalence užívané při schvalování generických přípravků není v případě pacientů s epilepsií zárukou terapeutické ekvivalence. Považujeme také za vhodné upozornit pacienty, aby v případě lékárnou navržené záměny předepsaného preparátu za jiný, vyslovili souhlas pouze po poradě se svým ošetřujícím lékařem.

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

předseda ČLPE

Závěrem

Zdá se, že určité obavy pacientů, neurologů i lékárníků z možných závažných důsledků opakování epileptického záchvatu, zhoršeného průběhu epilepsie nebo vzniku doposud nepociťovaných nežádoucích účinků léčby, nelze při záměně AED se stejnou účinnou látkou jednoznačně vyloučit. Hlavním důvodem je fakt, že epilepsie zůstávají až do dnešních časů stále velmi zádrnými a často nevyzpytatelnými onemocněními, jejichž léčba je letitá a nezdědka i celoživotní. Zvláště v terapii takového typu

onemocnění proto není vhodné realizovat medicínsky neodůvodněné změny léčby a záměny AED ani v ordinacích ani v lékárnách, i když to zákon přímo nezakazuje. Nedoporučuje to ani odborné stanovisko Výboru České ligy proti epilepsii ČLS ke generickým přípravkům.

MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN
Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii MU Brno
Dětská nemocnice, Černopolní 9, 625 00 Brno
e-mail: hoslej@fnbrno.cz

Literatura

1. American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990; 40: 1641–1643.
2. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000; 23: 173–182.
3. Brázdil M, Hadač J, Marušič et al. Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton; 2004.
4. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast Facts: Epilepsy. Oxford: Third edition. Health press; 2005 ISBN 1-90 3734-30-4.
5. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? *Seizure* 15: 165–176; 2006.
6. European Commission. Marketing authorisation. November 2002.
7. Feely M, Crawford P, Krámer G, Guberman A. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply. *The European Journal of Hospital pharmacy Science* Volume 11(4): 83–87; 2005.
8. Hanna NJ, Black M, Sander JW et al. The National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death: Epilepsy – Death in the Shadows. The Stationary Office, 2002.
9. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy; *Epilepsy & Behavior* 2005; 7: 98–105.
10. Heaney DC, Begley CE. Economic evaluation of epilepsy treatment: a review of the literature. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 4): 10–17.
11. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of costs? *CNS Drugs* 2004; 18: 617–628.
12. Maltoni S, Messori A. Lifetime cost-utility analysis of patients with refractory epilepsy treated with adjunctive topiramate therapy; *Clin Drug Invest* 2003; 23(4): 225–232.
13. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Invest Drug* 1999; 18: 17–26.
14. Meredith P. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996; 15: 233–242.
15. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic substitution. *Clin Ther* 2003; 25: 2875–2890.
16. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, Dreifuss FE, Engel J Jr., Leppik IE, Mattson RH, Penry J, Treiman DM, Wilder BJ: „Generic substitutions for antiepileptic drugs” *Neurology* 40: 1647–1651, 11/1990.
17. Odborné stanovisko České ligy proti epilepsii ČLS ke generickým přípravkům. *Neurol. pro praxi*, 2005; 3: 179.
18. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy; *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 2: 1–3.
19. Ošlejšková H. Možnosti využití generických antiepileptik v terapii epilepsií v každodenní praxi. *Neurol. pro praxi*, 2005; 4: 227–230.
20. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: The use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *European Journal of Pharm Sci* 2006.