

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 09.11.2010 • Poprawiono/Corrected: 17.11.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 18.11.2010

© Akademia Medycyny

Wybór leku w farmakoterapii bólu. Dlaczego oryginalny paracetamol?

The choice of analgesic drugs in pain pharmacotherapy. Why brand-name paracetamol?



Jarosław Woron^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska³

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków

² Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków

³ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytet
Jagielloński *Collegium Medicum, Kraków*

Streszczenie

Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii są zależne w znacznej mierze od wyboru leku. Z uwagi na konieczność redukcji kosztów farmakoterapii wiele systemów refundacji leków opartych jest na lekach generycznych. Leki generyczne umożliwiają stosowanie nowych substancji czynnych u znacznie większej liczby pacjentów. Nie wolno jednak zapominać, że skuteczność i tolerancja różnych leków zawierających tę samą substancję czynną u tego samego pacjenta może być odmienna. Stąd też powstaje praktyczne pytanie, kiedy i w jakich sytuacjach klinicznych można bezpiecznie zastąpić leki oryginalne generycznymi bez ryzyka zmniejszenia skuteczności terapii i wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 510-513.*

Słowa kluczowe: paracetamol, leki oryginalne, generyki

Summary

Effectiveness and safety of pain pharmacotherapy 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 effectiveness. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 510-513.*

Keywords: paracetamol, brand name drugs, generics

Farmakoterapia bólu, aby była zarówno skuteczna, jak i bezpieczna musi opierać się na stosowaniu leków o przewidywalnych efektach terapeutycznych. Wybór określonego leku (a nie substancji leczniczej) opiera się na badaniach klinicznych przeprowadzonych na odpowiednich populacjach pacjentów. Dlatego też nie bez znaczenia jest dyskusja, czy zawsze efektywność terapeutyczna wszystkich leków zawierających daną substancję leczniczą jest identyczna. Dotyczy to leków oryginalnych i generycznych, których coraz większa liczba dostępna jest w leczeniu dolegliwości bólowych.

Jak szacuje European Generic Medicines Association udział leków odtwórczych w całym rynku leków w Polsce wynosi pomiędzy 70-80%. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badania Bólu obowiązujące w farmakoterapii bólu pooperacyjnego spośród nieopiodowych leków przeciwbólowych zalecają podawanie ketoprofenu, paracetamolu lub - jako leku drugiego rzutu - metamizolu w celu uzyskania zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych. Wybór tych właśnie leków do leczenia bólu pooperacyjnego podyktowany był z jednej strony dostępnością ich form farmaceutycznych do stosowania pozajelitowego, z drugiej - dostępnością danych klinicznych z wielu badań, które wskazują zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo ich stosowania. Nie należy zapominać, że doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leków oryginalnych jest niewspółmierne w stosunku do leków generycznych, co wynika z jednej strony z wniosków płynących z badań klinicznych, z drugiej zaś z wyłącznego stosowania leków oryginalnych w okresie ochrony patentowej. W przypadku Perfalganu - dożylniej postaci paracetamolu, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania leku zostały udowodnione w 70 badaniach klinicznych. Natomiast monografia poświęcona temu lekowi została opracowana na podstawie 18 badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 1800 pacjentów. Pokłosiem przeprowadzonych badań klinicznych jest uzyskanie rejestracji leku jako przeciwbólowego i przeciwgorączkowego od pierwszych dni życia pacjenta.

Z punktu widzenia efektu terapeutycznego Perfalganu i jego zastąpienia lekiem generycznym, niezwykle istotnym jest mechanizm farmakodynamiczny działania leku. Paracetamol wykazuje efekt hamujący w stosunku do cyklooksygenazy-3, a także wzmacnia działanie antynocyceptywnego układu zstępującego. Wynika z tego, że aby mógł działać, musi ulec dystrybucji do struktur ośrodkowego układu nerwowego, gdzie w celu wywołania inhibicji aktywności cyklook-

sygenazy-3 musi osiągnąć stężenie terapeutyczne. To właśnie dzięki odpowiednio zaplanowanym badaniom klinicznym wnioskujemy o korelacji podanej dawki leku z efektem terapeutycznym.

W polskich warunkach niejednokrotnie utożsamia się koszt leczenia pacjenta z kosztem postaci (tabletki, ampułki, czopki) stosowanego leku. Argument znaczących oszczędności, jakie osiąga się zastępując leki oryginalne lekami generycznymi jest dzisiaj mniej istotny - z uwagi na fakt, że obecnie cena wielu leków oryginalnych stała się bardziej porównywalna z ceną ich generycznych odpowiedników. Aby przekonać się, czy stosowanie leków generycznych u konkretnego pacjenta przynosi wymierne korzyści w systemie opieki zdrowotnej musielibyśmy mieć dane dotyczące całkowitych kosztów leczenia, w tym kosztów ewentualnych działań niepożądanych, a nie tylko informacji dotyczących ceny stosowanego przez pacjenta leku. Każda zamiana leku, także gdy zawarta w nim substancja lecznicza jest identyczna lub równoważna niesie ze sobą wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, których koszt musi być uwzględniony w szacowaniu kosztów leczenia [1]. W literaturze dostępne są badania, które wskazują, że nawet 1/3 pacjentów, u których leki oryginalne zastąpiono generykami, zgłaszała negatywne konsekwencje tej zamiany, związane przede wszystkim z występowaniem polekowych działań niepożądanych [2]. Warto wiedzieć, że za działania niepożądane obserwowane podczas farmakoterapii nie musi odpowiadać substancja lecznicza, ale mogą one być powodowane przez substancje pomocnicze zawarte w określonej postaci leku. W związku z zawartością różnych substancji pomocniczych w lekach zawierających tę samą substancję czynną, opisywane są przypadki występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego czy też reakcje nadwrażliwości. W literaturze bez problemu możemy znaleźć publikacje wskazujące istnienie odstępstw od standardu leku oryginalnego w zakresie oceny różnych parametrów jakości i stabilności leku generycznego [3].

Każda zatem zamiana leku zawierającego tę samą substancję czynną jest istotną decyzją terapeutyczną, która musi być podjęta po przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka takiej zamiany. W sytuacji stosowania u pacjenta leków o różnych nazwach handlowych, nawet jeżeli zawierają tożsamą substancję czynną, są to jednak 2 różne leki, które - pomimo faktu uznania za bioekwiwalentne - nie muszą wykazywać równoważności terapeutycznej. Co więcej, w promocji leków gene-

rycznych nie powinno się posługiwać wynikami badań klinicznych, jakie zostały przeprowadzone dla leków referencyjnych. W podejmowaniu decyzji o wyborze leku w farmakoterapii bólu należy postępować zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM). EBM opiera się na rozumnym, celowym, prostym zastosowaniu najnowszych i najbardziej rzetelnych danych naukowych w podejmowaniu decyzji dotyczącej opieki zdrowotnej nad indywidualnym chorym. Jak widać, koncepcja ta w celu osiągnięcia skuteczności terapeutycznej promuje indywidualizację decyzji o wyborze leku w oparciu o znajomość istotnych dla działania leku czynników takich, jak: wiek pacjenta, choroby współistniejące czy inne równocześnie stosowane leki. Według kryteriów EBM dostęp do wiarygodnych źródeł gwarantuje aktualizowanie wiedzy w zgodzie z najnowszymi technologiami, a także sposobami diagnostyki i terapii. Lek oryginalny jest produktem leczniczym, który zostaje dopuszczony do obrotu na podstawie dokumentacji uwzględniających dane chemiczne, biologiczne, farmakologiczno-toksikologiczne i kliniczne. W przypadku podejmowania decyzji o zastąpieniu leku oryginalnego generycznym, istotne jest także posiadanie wiedzy na temat ewentualnych wcześniejszych polekowych działań niepożądanych, które mogą stanowić czynnik ryzyka ich ponownego wystąpienia. Zamiana leku oryginalnego na generyczny musi odbywać się w oparciu o gruntowną wiedzę dotyczącą farmakokinetyczno-farmakodynamicznych uwarunkowań skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. Co więcej, może dochodzić do występowania różnic w zapisach zarejestrowanych charakterystyk produktów leczniczych odnoszących się do leków oryginalnych i generycznych.

Równoważność biologiczna dla większości form leków określana jest na podstawie badania biodostępności leku referencyjnego i odtwórczego po pojedynczym podaniu zdrowym ochotnikom, najczęściej w wieku 18-55 lat. Dla leków stosowanych drogą dożylną nie prowadzi się badań równoważności biologicznej, uznając, że jest ona 100-procentowa dla leku generycznego w stosunku do leku referencyjnego.

Używanym w praktyce pojęciem jest pojęcie prawdziwej równoważności biologicznej, która oznacza, że 2 różne leki zawierające tę samą substancję leczniczą wywierają ten sam wpływ na konkretnego pacjenta, co zwykle jednak w praktyce klinicznej nie jest mierzone [4].

Agencje zajmujące się bezpieczeństwem farmakoterapii zatwierdzają do stosowania w celach

regulacyjnych leki generyczne na podstawie badania równoważności biologicznej z udziałem najczęściej 24-36 zdrowych ochotników.

Nie można pominąć faktu, że niejednokrotnie charakterystyka farmakokinetyczna populacji, w której stosuje się lek jest inna od tej, u której wykonano badanie równoważności biologicznej. A zatem decyzja o zamianie leku może budzić wątpliwości, szczególnie w grupach pacjentów o zmiennej farmakokinetyce leku, jak i w przypadku występowania schorzeń, które mogą niekorzystnie zmieniać farmakokinetykę stosowanych leków. Do grupy pacjentów, u których - z uwagi na zmienną farmakokinetykę leku - należy szczególnie ostrożnie dokonywać zamiany leków należą niemowlęta, dzieci, kobiety ciężarne oraz osoby w podeszłym wieku; grupy te należą również do grup ryzyka, w których trzeba szczególnie ostrożnie stosować leki przeciwbólowe.

Znaczną ostrożność należy zachować u pacjentów z upośledzeniem wydolności wątroby i/lub nerek, gdyż stany te mogą modyfikować farmakokinetykę stosowanych leków przeciwbólowych.

Niektórzy autorzy sugerują, że aby właściwie ocenić równoważność działania leków należy posługiwać się także innymi parametrami farmakokinetycznymi, takimi jak procent fluktuacji i spłaszczenia krzywej zmian stężenia leku w stanie stacjonarnym, czas plateau oraz średni czas przebywania leku w organizmie [5]. Parametry te są ważne dla oceny skuteczności terapeutycznej leków oraz występowania działań niepożądanych, jakie mogą towarzyszyć stosowanej farmakoterapii.

Na bioekwiwalentność leków mają także wpływ, oprócz własności fizykochemicznych substancji czynnej, charakterystyczne cechy pacjenta, a szczególnie:

- wiek,
- czynniki farmakogenetyczne, w tym szczególnie istotny z punktu widzenia praktycznego, genetycznie uwarunkowany metabolizm leków,
- współistniejące zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz funkcji wątroby i nerek,
- hipalbuminemia,
- stosowanie polifarmakoterapii, z uwagi na ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków, szczególnie farmakokinetycznych, których nie można zaobserwować podczas badania równoważności biologicznej.

Istotnym czynnikiem, który może modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii jest wiek

pacjenta. Jak już wspomniano, szczególną uwagę przy ordynowaniu farmakoterapii oraz przy podejmowaniu decyzji o zamianie leku oryginalnego na generyczny należy poświęcić pacjentom powyżej 65. roku życia. W tej grupie wiekowej pacjenci stosują politerapię, co w znacznym stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować zmiany w farmakokinetyce leków, które zaburzają absorpcję, dystrybucję (zmiany w wiązaniu leków z białkami krwi), metabolizm oraz wydalanie leku. Praktyczną konsekwencją tych zmian jest wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leku i zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia leku w surowicy [6].

Także klirens nerkowy zmniejsza się wraz z wiekiem o około 50-70% w stosunku do wartości u osób młodych. Fakt ten ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania leków wydalanych drogą nerkową.

Praktyczne problemy, które mogą utrudniać ustalenie równoważności terapeutycznej pomiędzy lekiem oryginalnym i generycznym związane są najczęściej z:

- fizykochemicznymi własnościami substancji leczniczej zawartej w postaci leku (niska rozpuszczalność w wodzie, wysoki stosunek substancji pomocniczych do substancji czynnej),
- wąskim indeksem terapeutycznym – czyli rozpiętością pomiędzy dawką terapeutyczną i toksyczną,
- farmakokinetycznymi własnościami substancji leczniczej (wchłanianie w ograniczonym odcinku przewodu pokarmowego, niska dostępność biologiczna po podaniu doustnym, farmakokinetyka nie-liniowa, znaczny efekt pierwszego przejścia >70%.

Z punktu widzenia klinicznych skutków farmakoterapii, uważa się, że w przypadku farmakoterapii bólu, która wymaga ściśle przewidywanego efektu terapeutycznego, problem równoważności terapeutycznej stosowanych leków może być kluczowy [7].

Jak widać z przedstawionych informacji każda zamiana leku oryginalnego na generyczny może wiązać się ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. W piśmiennictwie mało jest prac, które porównują skuteczność leków oryginalnych w stosunku do generyków. Koszt badań klinicznych IV fazy, które porównywałyby lek oryginalny z zarejestrowanymi generykami byłby niewspółmiernie wysoki w stosunku do korzyści, jakie mógłby odnieść producent leku. Każdego roku FDA (Food and Drug Administration) publikuje na stronach internetowych tzw. *Orange book* (pomarańczowa książeczka), która zawiera aktualną kategorię równoważności terapeutycznych leków dostępnych na rynku. Każdy lek, który wymieniony jest w tej książeczce posiada dwuliterowy kod kategoryzacji. Za terapeutycznie równoważne uznaje się wyłącznie leki generyczne, które zawierają tożsamą substancję leczniczą, przeprowadzono dla nich badania równoważności biologicznej, a także spełniają określone standardy jakości i czystości produktu [8].

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedry Farmakologii UJ CM

31-531 Kraków; ul.Śniadeckich 10

Tel./Fax: (+48 12) 424 88 83

E-mail: j.woron@medi-pharm

Piśmiennictwo

1. Hellstrom J, Rudholm N. Side effects of generic competition? Eur J Health Econom 2004;5:203-8.
2. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. Pharm Word Sci 2006;28:284-9.
3. Galli Angeli D, Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace). A 3 month stability comparative study. Clin Drug Invest 2009;29:667-76.
4. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Trąbka-Janik E i wsp. Wybrane aspekty bezpieczeństwa farmakoterapii schizofrenii i padaczki. Terapia i Leki 2007;1:2-7.
5. Bialer M, Yacobi A, Moros D i wsp. Criteria to asses in vivo performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. Epilepsja 1998;39:513-9.
6. Olsen GC, Tindall WN, Clasen ME. Geriatric pharmacotherapy. Washington: American Pharmacists Association; 2007.
7. Gleiter CH, Kotz U, Kuhlmann J, et al. When are bioavailability studies required a German proposal. J Clin Pharmacol 1998;38:904-7.
8. Orange Book, www.fda.gov/orange book