

## Leki oryginalne i generyczne w farmakoterapii geriatrycznej

### *The brand-name and generic drugs in geriatric pharmacotherapy*

Jarosław Woron<sup>1,2,3</sup>, Iwona Filipczak-Bryniarska<sup>3</sup>, Aleksandra Goszcz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup> Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Kraków

<sup>3</sup> Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

### Streszczenie

Częstotliwość zachorowania na liczne schorzenia zwiększa się wraz z wiekiem. Jest to ściśle skorelowane ze wzrostem zużycia leków u pacjentów w podeszłym wieku. Liczne prace wskazują, że w populacji geriatrycznej pacjenci zażywają o wiele więcej leków w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi, co ściśle koreluje ze wzrostem częstotliwości występowania zarówno polekowych działań niepożądanych, jak i niekorzystnych interakcji leków. Zarówno niepożądane działania leków, jak i niekorzystne interakcje stają się w wielu przypadkach powodem hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku. Istotnym czynnikiem decydującym o skuteczności i bezpieczeństwie farmakoterapii jest wybór 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 suplementować leki oryginalne generycznymi bez ryzyka zmniejszenia skuteczności terapii i wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych?. *Geriatrics 2011; 5: 47-54.*

*Słowa kluczowe: działania niepożądane, leki generyczne farmakoterapia geriatryczna*

### Summary

The incidence of many diseases increases with advancing age, which partly explains why elderly people receive more drugs per capita than younger people. Several studies have shown that the use of prescription and non-prescription drugs increases with age and, consequently, there is increasing concern that elderly people may be at particular risk from drug-related problems. Many studies have suggested that adverse drug reactions and unwanted drug interactions are a common problem in elderly patients and often lead to hospital admissions in this age group. Effectiveness and safety of pharmacotherapy of geriatric diseases depends to a large extent on the choice of drugs. Due to the 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? *Geriatrics 2011; 5: 47-54.*

*Keywords: adverse drug reactions, generic drugs, geriatric pharmacotherapy*

Początki procesu starzenia organizmu człowieka obserwuje się już w 5 dekadzie życia. Wraz z procesem starzenia wzrasta podatność na różne choroby i równocześnie obserwujemy zjawiska współchorobowości, a bezpośrednią implikacją praktyczną współchorobowości jest konieczność jednoczesnego stosowania kilku leków. Polifarmakoterapia zwiększa zawsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w następstwie niekorzystnych interakcji leków. Jak wynika z dostępnych statystyk, pacjenci powyżej 65 roku życia stanowią do 15% populacji, natomiast zażywają około 40% wszystkich stosowanych leków, co powoduje konieczność objęcia tej grupy pacjentów szczególnym nadzorem w celu szybkiego eliminowania pojawiających się problemów lekowych oraz w celu aktywnej prewencji polekowych działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji leków [1].

Pacjenci w wieku powyżej 65 roku życia stosują przewlekle 3-8 leków, natomiast w polskiej rzeczywistości, statystyczny pacjent powyżej tego wieku przyjmuje przewlekle 5 leków przepisanych przez lekarza i dodatkowo 2 leki lub suplementy diety stosuje w samoleczeniu.

Statystyki amerykańskie pokazują, że ponad 50% Amerykanów w wieku powyżej 65 roku życia, którzy

stosują politerapię, przyjmuje 1 lek niepotrzebnie, a zatem można sądzić, że racjonalizacja farmakoterapii w tej grupie pacjentów powinna doprowadzić do redukcji kosztów leczenia oraz zmniejszenia ryzyka polekowych działań niepożądanych [2].

Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych. Ocenia się, że w 8 i 9 dekadzie życia niepożądane działania leków (ADR) występują 4-krotnie częściej niż u pacjentów poniżej 50 roku życia. Jedną z istotniejszych przyczyn, które zwiększają częstość występowania ADR u pacjentów w podeszłym wieku są zmiany w farmakokinetyce leków, które uznawane są za cichą epidemię [3].

Zmiany w farmakokinetyce leków występujące u pacjentów w podeszłym wieku przedstawiono w tabeli 1.

Po to, aby zmniejszyć ryzyko występowania działań niepożądanych u pacjentów powyżej 65 roku życia, zaleca się stosowanie farmakoterapii indywidualizowanej z uwzględnieniem:

1. ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych w określonej populacji pacjentów wraz z uwzględnieniem cech osobniczych i wywiadu co do wcześniejszych polekowych działań niepożądanych;

Tabela 1. Zmiany farmakokinetyki leków występujące u pacjentów powyżej 65 roku życia

Proces farmakokinetyczny	Konsekwencje kliniczne
WCHŁANIANIE - wzrost pH soku żołądkowego, zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego, zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego, zmniejszenie powierzchni wchłaniania, zmniejszenie przepływu przez przewód pokarmowy.	Zmniejszenie wchłaniania leków absorbowanych w środowisku kwaśnym np. NLPZ, klorazepan, itrakonazol, hydroksyzyna, sole żelaza
DYSTRYBUCJA - zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, zwiększenie objętości dystrybucji (Vd) leków lipofilnych, zmniejszenie Vd leków hydrofilnych, zmniejszenie objętości wody całkowitej oraz przemieszczenie wody wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zmniejszenie stężenia albumin o około 10-20%, zmniejszenie perfuzji tkankowej.	Wzrost stężenia frakcji wolnej leku, co ma szczególne znaczenie w odniesieniu do leków silnie wiążących się z białkami krwi np. doustne antykoagulanty, leki przeciwcukrzycowe, NLPZ. W przypadku leków lipofilnych wzrost objętości dystrybucji powoduje ich magazynowanie w tkance tłuszczowej i przedłużenie działania leków
METABOLIZM - zmniejszenie przepływu wątrobowego o 20-40% oraz zmniejszenie masy wątroby. Zmniejszenie aktywności enzymów uczestniczących w procesach I fazy metabolizmu leków - głównie utleniania.	Wydłużenie okresu półtrwania (t <sub>1/2</sub> ) leków aktywnie metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450. Wzrost ryzyka interakcji farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem leków hamujących aktywność cytochromu P450. Wzrost dostępności biologicznej leków podlegających efektowi pierwszego przejścia. Brak zmian w procesach metabolicznych II powoduje, że należy referować stosowanie leków podlegających metabolizmowi w procesie sprzęgania.
WYDALANIE - zmniejszenie masy nerek, zmniejszenie perfuzji nerek, zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz wydzielania kanalikowego i wchłaniania zwrotnego.	Dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania leków eliminowanych przez nerki, wzrasta ryzyko wystąpienia toksyczności stosowanej farmakoterapii.

Tabela 2. Najczęstsze interakcje lek-choroba występujące w farmakoterapii geriatrycznej

Schorzenie	Stosowane leki	Polekowe działania niepożądane
Zaburzenia krzepliwości	Warfaryna Acenokumarol NLPZ Tiklopidyna Klopidogrel	Wzrost ryzyka krwawień
Przerost gruczołu krokowego	Leki antycholinergiczne Agoniści receptorów alfa-adrenergicznych	Zatrzymanie moczu
Trudności z opróżnianiem pęcherza moczowego	Leki zwiotczające Leki cholinolityczne Leki przeciwhistaminowe I generacji Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Neuroleptyki klasyczne Leki zmniejszające przekrwienie błon śluzowych Leki rozkurczowe o działaniu antycholinergicznym, np. butylobromek hioscyny, oksyfenonium Oksybutynina Tolterodyna	Zatrzymanie moczu
Upośledzenie funkcji nerek	Aminoglikozydy NLPZ	Ostra niewydolność nerek
Nietrzymanie moczu	Leki antycholinergiczne Benzodiazepiny Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zaostrzenie nietrzymania moczu
Niewydolność serca	Werapamil Dizopiramid	Zaostrzenie przebiegu niewydolności serca
Zaburzenia rytmu serca	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Nasilenie zaburzeń rytmu serca
Nadciśnienie tętnicze	NLPZ Pseudoefedryna Fenylefryna	Wzrost ciśnienia krwi
Hipotonia ortostaticzna	Leki hipotensyjne o działaniu wazodilacyjnym Neuroleptyki klasyczne Diuretyki Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Lewodopa	Zawroty głowy, omdlenia, wzrost ryzyka upadków
Obturacyjne choroby układu oddechowego	Benzodiazepiny Propranolol	Upośledzenie czynności oddechowych
Zaparcia	Leki antycholinergiczne Antagoniści wapnia Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Działanie zapierające
Choroba wrzodowa żołądka	NLPZ Bifosfoniany Leki przeciwzakrzepowe	Wzrost ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
Hipokaliemia	Digoksyna	Wzrost toksyczności digoksyny
Depresja	Benzodiazepiny Leki beta adrenolityczne penetrujące do OUN Leki hipotensyjne o działaniu ośrodkowym	Zaostrzenie przebiegu depresji
Demencja	Leki antycholinergiczne Leki przeciwdrgawkowe Bromek oksyfenonium Barbiturany Lewodopa Benzodiazepiny	Zwiększenie deficytów poznawczych, dezorientacja
Choroba Parkinsona	Neuroleptyki klasyczne Metoklopramid	Nasilenie objawów
Napady drgawkowe	Klozapina Chloropromazyna Tiorydazyna Buroption	Obniżenie progu drgawkowego

Cukrzyca	Glikokortykosteroidy Diuretyki	Hiperglikemia
Wzrost ryzyka upadków	Benzodiazepiny Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Leki o działaniu wazodilatacyjnym	Zaburzenia równowagi, zawroty głowy, dezorientacja zwiększające ryzyko upadków
Osteoporoza	Glikokortykosteroidy	Wzrost ryzyka złamań
Jaskra	Leki o działaniu cholinolitycznym	Wzrost ciśnienia śródgłowego
Nadwaga	Olanzapina Cyproheptadyna	Wzrost apetytu, przyrost masy ciała
Niedożywienie	Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny Sibutramina	Pogorszenie apetytu

- ryzyka niekorzystnych interakcji lek-choroba, ponieważ liczne schorzenia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia polekowych działań niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia niekorzystnych interakcji leków, które mogą być przyczyną wzrostu toksyczności farmakoterapii.

Jak wynika z praktyki klinicznej, częstym zjawiskiem w farmakoterapii geriatrycznej jest zaostrzenie objawów chorobowych przez leki podawane z innych przyczyn, co najczęściej wiąże się z profilem farmakodynamicznym stosowanych leków. Niejednokrotnie w takich przypadkach występujące polekowe działanie niepożądane jest błędnie interpretowane jako nowa jednostka chorobowa i jest początkiem kaskady przepisywania leków, która jest klasycznym przykładem błędnego koła w farmakoterapii, polegającego na leczeniu leku - lekiem [4]. Najczęstsze interakcje lek-choroba występujące w praktyce klinicznej zebrano w tabeli 2 [5].

Jak widać, aby stosować racjonalną farmakoterapię u pacjentów w podeszłym wieku należy kierować się nie tylko skutecznością, ale także należy pamiętać, że stosowane leki mogą być przyczyną działań niepożądanych, które mogą prowadzić do znacznego pogorszenia stanu pacjenta w podeszłym wieku.

Po to, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych należy unikać podawania u pacjentów w podeszłym wieku leków, dla których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przekracza korzyści terapeutyczne. W praktyce używana jest lista leków opracowana przez Beersa, których podawanie związane jest ze znacznym ryzykiem u pacjentów w podeszłym wieku [6].

Jak wskazują dostępne statystyki, aż do 15% hospitalizacji może być związanych z powikłaniami polekowymi. Spośród pacjentów powyżej 65 roku życia, ADR występują z częstością 50 przypadków na

1000 pacjentów leczonych na rok.

Przyczyną ponad 30% ADR są błędy popełniane zarówno przez lekarzy (przepisanie niewłaściwego leku, brak monitorowania terapii), jak i pacjentów (brak przestrzegania zaleceń terapeutycznych) [7].

Najczęstsze działania niepożądane, które są przyczyną hospitalizacji przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Polekowe działania niepożądane będące przyczyną hospitalizacji u pacjentów w podeszłym wieku

CIĘŻKIE	NIECIĘŻKIE
Ostra niewydolność nerek Zaburzenia gospodarki potasowej (hiperkaliemia, hipokaliemia) Zatrucie glikozydami nasercowymi Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie żołądka Biegunka Odwodnienie Hipoglikemia	Wysypki skórne Kaszel Hiperglikemia Blok A-V I stopnia Bóle głowy

Istotnym czynnikiem, który może ograniczyć skuteczność stosowanej farmakoterapii i zwiększyć jej toksyczność są niekorzystne interakcje leków. Jak wspomniano wcześniej, pacjenci w podeszłym wieku są powszechnie leczeni przy użyciu polifarmakoterapii. Pacjenci w wieku 65-69 lat otrzymują 14 preskrypcji rocznie, natomiast w wieku 80-84 lat - 18 preskrypcji rocznie, co w oczywisty sposób przyczynia się do zwiększenia zagrożenia wynikającego z niekorzystnych interakcji leków [8].

Najczęstsze interakcje występujące w praktyce klinicznej, których skutkiem jest konieczność hospitalizacji ze względu na ciężkie polekowe działania niepożądane, zebrano w tabeli 4.

Tabela 4. Najczęstsze niekorzystne interakcje leków, będące przyczyną hospitalizacji

Lek stosowany w politerapii	Leki będące przyczyną wystąpienia niekorzystnych interakcji	Niepożądany skutek interakcji
doustne antykoagulanty (warfaryna, acenokumarol)	tramadol, chinolony, fluorochinolony, makrolidy	wzrost INR, wzrost ryzyka powikłań krwotocznych
inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora AT 1 (ARB)	suplementacja potasu, diuretyki oszczędzające potas	hiperkaliemia
ACEI, ARB	niesteroidowe leki przeciwzapalne	wzrost ryzyka wystąpienia ostrej niezapalnej niewydolności nerek
digoksyna	amiodaron	wzrost toksyczności digoksyny
teofilina	chinolony, fluorochinolony	wzrost toksyczności teofiliny

W praktyce klinicznej coraz częściej obserwujemy zjawisko zonglerki lekami polegające na tym, że pacjent przy okazji każdej wizyty u lekarza lub w aptece otrzymuje inny lek, co prawda zawierający tę samą substancję czynną, ale jego tolerancja może być różna. Suplementowanie leków oryginalnych lekami generycznymi ma w swoim zamysle prowadzić do zwiększenia dostępności nowoczesnych leków dla większej liczby pacjentów oraz ma zmniejszać koszty farmakoterapii, które ponoszone są zarówno przez refundatora, jak i pacjentów.

Wynika z tego, że jedynym argumentem za ordynowaniem leków generycznych jest brak ekonomicznych możliwości wykupienia przez pacjenta leku oryginalnego. Konsekwencją niemożności wykupienia leku oryginalnego może być nieregularne przyjmowanie leków, które zwiększa ryzyko powikłań i może indukować niepożądane działania farmakoterapii pod postacią zespołów z odstawienia i może prowadzić do niesystematycznej farmakoterapii, która - szczególnie w przypadku chorób układu sercowo-naczyniowego - indukuje wzrost ilości powikłań. Nie należy jednak w żadnym razie utożsamiać kosztów farmakoterapii z kosztem tabletki stosowanego leku. Każda zamiana leku, także gdy zawarta w nim substancja lecznicza jest identyczna, niesie ze sobą wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, których koszt musi być uwzględniony w szacowaniu kosztów leczenia [9]. Według badań pochodzących z Norwegii, 1/3 pacjentów, u których leki oryginalne zastąpiono generykami, zgłaszała negatywne konsekwencje tej suplementacji, związane przede wszystkim z występowaniem polekowych działań niepożądanych [10]. W innym badaniu, dotyczącym zamiany leków w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, wykazano, że aż u 15 % pacjentów, którym zamieniono leki wystąpiły objawy niepożądane. Nie należy zapominać, że za działania

niepożądane obserwowane podczas farmakoterapii nie musi odpowiadać substancja lecznicza, ale mogą one być powodowane substancjami pomocniczymi zawartymi w postaci leku. W związku z zawartością w lekach różnych substancji pomocniczych opisywane są przypadki występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego czy też reakcje nadwrażliwości. W tabeli 5 zebrano przykładowo skład tabletek zawierających simwasterol. Jak widać, w poszczególnych lekach występują różnice w składzie substancji pomocniczych.

Należy także pamiętać, że leki zawierające identyczną substancję leczniczą mogą mieć różne formy farmaceutyczne (tabletki, tabletki powlekane, drażetki, kapsułki), z których szybkość uwalniania substancji leczniczej może być różna, a to z kolei także może mieć wpływ na częstość występowania polekowych działań niepożądanych. Każda zatem zamiana leku zawierającego tę samą substancję czynną jest istotną decyzją terapeutyczną, która musi być podjęta przez lekarza lub farmaceutę po przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka takiej zamiany. 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.

Jak już wspomniano wcześniej, nieracjonalne z punktu widzenia optymalnej farmakoterapii chorób przewlekłych jest proponowanie pacjentowi przy każdorazowej wizycie u lekarza czy w aptecce innego leku zawierającego tę samą substancję aktywną, gdyż utrudnia to, a nawet w niektórych przypadkach może uniemożliwiać, monitorowanie prowadzonej farmakoterapii. Co więcej, pacjenci w podeszłym wieku

Tabela 5. Szczegółowy skład tabletek zawierających jako składnik czynny simwasterol

Zocor tabletkę powlekana 40 mg	Simvacard tabletkę powlekana 40 mg	Simvastrol tabletkę powlekana 40 mg	Vasilip tabletkę powlekana 40 mg	Simgal tabletkę powlekana 40 mg
symwastatyna	symwastatyna	symwastatyna	symwastatyna	symwastatyna
butylohydroksyanizol	butylohydroksyanizol	butylohydroksyanizol	butylohydroksyanizol	butylohydroksyanizol
tytanu dwutlenek	dwutlenek tytanu	tytanu dwutlenek	tytanu dwutlenek	
celuloza mikrokryształczna	celuloza mikrokryształczna	celuloza mikrokryształczna	celuloza mikrokryształczna	celuloza mikrokryształczna
laktoza jednowodna	laktoza	laktoza jednowodna	laktoza jednowodna	laktoza jednowodna
kwas cytrynowy jednowodny		kwas cytrynowy	kwas cytrynowy bezwodny	kwas cytrynowy jednowodny
talk	talk	talk		
kwas askorbinowy		kwas askorbinowy	kwas askorbinowy	kwas askorbinowy
magnezu stearynian	stearynian magnezu	magnezu stearynian	magnezu stearynian	magnezu stearynian
skrobia żelowana		skrobia żelowana	skrobia żelowana	
hydroksypropyloceluloza	hydroksypropyloceluloza			
		żelaza tlenek żółty		
tlenek żelaza czerwony		żelaza tlenek czerwony		
	zmodyfikowana skrobia kukurydziana		skrobia modyfikowana	skrobia zmodyfikowana
			glikol propylenowy	
		tri etylu cytrynian		
		krzemionka koloidalna bezwodna		
Hypromeloza	hypromeloza	hypromeloza	hypromeloza	
		powidok K-30		

identyfikują stosowane leki po wyglądzie, kolorze i kształcie przyjmowanej tabletki.

Obecnie uznaje się, że zastępowanie leków oryginalnych generycznymi może być brane pod uwagę tylko pod warunkiem dokładnej kontroli równoważności biologicznej leków [11]. Lek uznaje się za biologicznie równoważny, jeżeli zawiera tę samą substancję leczniczą i ich dostępność biologiczna po podaniu tej samej dawki molowej jest podobna w takim stopniu, że ich działanie w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa jest zasadniczo podobne. Jak widać z przytoczonej definicji, istotnym elementem skuteczności leków jest ich dostępność biologiczna, która oznacza szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej z postaci leku do krążenia ogólnego. Charakteryzują ją 3 parametry farmakokinetyczne – maksymalne stężenie leku (C max), czas, po jakim osiągnane jest C max (t max) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu (AUC), które to pole opisuje obserwowany w klinice efekt terapeutyczny leku [12]. A zatem każda zmiana powierzchni opisanego pola może powodować zmianę efektu terapeutycznego oraz zmianę częstości występowania działań niepo-

żądanych.

Prawdziwa biorównoważność 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 [13]. Dzisiaj, w przypadku zamiany leku oryginalnego na generyczny, posługujemy się jedynie surogatem punktu końcowego, jakim jest skuteczność. Problem może wystąpić także w przypadku, gdy efekt działania leku ma wpływać na redukcję zachorowalności i śmiertelność w grupie pacjentów, którzy go przyjmują i gdy nie ma w trakcie trwania terapii dostępnych i 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 stosuje się lek jest inna od tej, u której wykonano badanie biorównoważności. A zatem decyzja o zamianie leku może budzić wątpliwości, szczególnie w grupach pacjentów o zmiennej farmakokinetyce leku. Do



grupy pacjentów, u których - z uwagi na zmienną farmakokinetykę leku - należy szczególnie ostrożnie dokonywać zamiany leków należą właśnie osoby w podeszłym wieku.

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

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 ufnosci w granicach -20% + 25%.

Z punktu widzenia farmakoterapii geriatrycznej, gdy często mamy do czynienia z inną wrażliwością na lek niż w populacji młodych dorosłych, zmiany w zakresie -20% + 25% mogą powodować zmniejszenie skuteczności stosowanej terapii lub wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to głównie 2 grup pacjentów. Do pierwszej z nich zaliczamy pacjentów, którzy dla osiągnięcia skuteczności leczenia wymagają stosowania wysokich dawek leków. W grupie tej ewentualny, dopuszczalny wzrost biodostępności leku do 25% zwiększa prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Grupa druga to pacjenci przyjmujący niewielkie, podtrzymujące dawki leków, kiedy to obniżenie biodostępności o 20% może spowodować zmniejszenie skuteczności prowadzonego leczenia.

Niektórzy autorzy sugerują, aby oceniając biodostępność leków 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 [14]. Parametry te są ważne dla oceny skuteczności terapeutycznej leków oraz występowania działań niepożądanych, jakie mogą towarzyszyć stosowanej farmakoterapii.

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 punktu widzenia praktycznego, genetycznie uwarunkowany metabolizm leków odbywający się przy użyciu izoenzymów cytochromu P450,
- współistniejące zaburzenia ze strony przewodu

pokarmowego oraz funkcji wątroby i nerek,

- hipoalbuminemia,
- stosowanie polifarmakoterapii, co w populacji geriatrycznej jest dosyć powszechne, 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 oraz przy podejmowaniu decyzji o zamianie leku oryginalnego na generyczny należy poświęcić pacjentom powyżej 65 roku życia. W tej grupie wiekowej pacjenci są leczeni przy użyciu kilku leków, a dodatkowo skłonność do samoleczenia wśród pacjentów powyżej 65 roku życia zwiększa znacznie ryzyko występowania niekorzystnych interakcji pomiędzy stosowanymi lekami. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować zmiany w farmakokinetyce leków, które zaburzą absorpcję, dystrybucję (zmiany w wiązaniu leków z białkami krwi), metabolizm oraz wydalanie leku. Praktyczną konsekwencją tych zmian jest wydłużenie okresu półtrwania leku i zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia leku w surowicy [15].

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 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 [11]. Do leków stosowanych w farmakoterapii u pacjentów w podeszłym wieku, które mogą stwarzać problemy z biodostępnością należą:

- acenokumarol,
- digoksyna,
- diltiazem,
- nifedypina,
- leki beta adrenolityczne,
- werapamil.

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o większej częstości występowania działań niepożądanych przy stosowaniu leków generycznych zawierających substancje czynne wymienione powyżej [16].

Praktyczne problemy, które mogą utrudniać ustalenie równowagi biologicznej związane są najczęściej z:

- fizykochemicznymi własnościami substancji leczniczej zawartej w postaci leku (niska rozpuszczalność w wodzie, wolny proces uwalniania z postaci leku, wysoki stosunek substancji pomocniczych do substancji czynnej);
- niskim indeksem terapeutycznym, np. glikozydy nasercowe, doustne antykoagulanty
- farmakokinetycznymi własnościami substancji leczniczej (wchłanianie w ograniczonym odcinku przewodu pokarmowego, niska dostępność biologiczna po podaniu doustnym, farmakokinetyka nieliniowa, znaczny efekt pierwszego przejścia >70%).

Z punktu widzenia klinicznych skutków farmakoterapii, uważa się, że w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku, kiedy wymagamy ściśle przewidywanego efektu terapeutycznego problem dostępności

biologicznej może być kluczowy [17].

Jak widać z przedstawionych informacji, każda zamiana leku oryginalnego na generyczny może wiązać się ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów w podeszłym wieku, gdyż w tej właśnie populacji wystąpienie polekowych działań niepożądanych doprowadza niejednokrotnie do poważnych powikłań zdrowotnych.

W każdym przypadku, kiedy pojawią się problemy lekowe należy dążyć do racjonalizacji stosowanej dotychczas farmakoterapii.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej CM UJ

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

Tel.: (+48 12) 424 88 83

E-mail: j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo

1. Gurwitz HJ. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-15.
2. Cuneo B, Dickman RL. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. *Am Fam Physician* 2007;76:1837-44.
3. Olsen GC, Tindall WN, Clasen ME. Geriatric pharmacotherapy. American Pharmacists Association. Washington 2007.
4. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and Predictors of all and Preventable Adverse Drug Reactions in Frail Elderly Persons After Hospital Stay. *J Gerontol* 2006;5:511-5.
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
6. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for deterring inappropriate medications use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
7. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;161:781-7.
8. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
9. Hellstrom J, Rudholm N. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econom* 2004;5:203-8.
10. Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm Word Sci* 2006;28:284-9.
11. Chojnowska-Jeziarska J. Leki generyczne-podstawowe wiadomości praktyczne. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2003;14:27-31.
12. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Trąbka-Janik E i wsp. Wybrane aspekty bezpieczeństwa farmakoterapii schizofrenii i padaczki. *Terapia i Leki* 2007;1:2-7.
13. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000;23:173-82.
14. Bialer M, Yacobi A, Moros D i wsp. Criteria to assess in vivo performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. *Epilepsia* 1998;39:513-9.
15. Olsen GC, Tindall WN, Clasen ME. Geriatric pharmacotherapy. American Pharmacists Association, Washington 2007.
16. Sanderson JH, Lewis JA. Differences in side-effect incidence in patients on proprietary and generic propranolol. *Lancet* 1986;1:967-9.
17. Gleiter CH, Kotz U, Kuhlmann J i wsp. When are bioavailability studies required a German proposal. *J Clin Pharmacol* 1998;38:904-7.