9. ЕПИЛЕПТОЛОШКА ШКОЛА

ЕПИЛЕПТОЛОШКЕ ТЕМЕ 5

САВЕЗ ЛИГА ЗА БОРБУ ПРОТИВ ЕПИЛЕПСИЈЕ ЈУГОСЛАВИЈЕ

Организатор школе:
Проф. др Небојша Ј. Јовић

Бечићи октобар 2007.г.

SADRŽAJ

Charlotte Dravet
Dravet syndrome and other myoclonic epilepsies in infancy and childhood 7

Prof. Dr Žarko Martinović
Stigma kod osoba s epilepsijom 11

Doc. dr Robert Semnic
Magnetna rezonanca kod pacijenata sa neurokutanim sindromima 23

Проф.др Небојша Јовић
Иновативни и генерички лекови у лечењу епилепсије – фармаколошки, клинички и економски аспекти 33

Doc. dr Dragoslav Sokić,
Ko će da reši jednačinu sa 4 nepoznate: ekonomija, medicina, generika i obavezna supstitucija skupljeg leka jeftinijim? 57

Prof. dr Ksenija Božić
Klinički značaj generičke supstitucije antiepileptičkih lekova 69

Проф.др Небојша Јовић
Оригинални и генерички антиепилептици у терапији епилепсије 75

Prof. dr Mirjana Spasić, Stevo Lukić
Symptomatic epilepsy due to cerebral cavernomatosis 89

Проф. др М Кнежевић-Поганчев
Место и значај електроенцефалографије у педијатријској епилептологији 97

Prof dr Milena Đurić
Periodična lateralizovana epileptiformna pražnjenja u dečjem uzrastu 103

Doc. dr Slavica Vujisić
Makroprolaktinom kao uzrok epileptičkih napada 107

Stevo Lukić, Prof. dr Mirjana Spasić
Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs 113

Dr med.sci.Bosanka Jocić-Jakubi
Epilepsija sa kontinuiranim šiljak-talasima tokom sporotalasnog spavanja ili epileptička encefalopatija sa električnim status epileptikusom tokom sporotalasnog spavanja 121

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

DRAVET SYNDROME AND OTHER MYOCLONIC EPILEPSIES IN INFANCY AND CHILDHHOD

Charlotte Dravet

Adresa:

Marseille, Roma, Pisa.

charlotte.dravet@free.fr

DRAVET SYNDROME AND OTHER MYOCLONIC EPILEPSIES IN INFANCY AND CHILDHOOD

Charlotte Dravet, Marseille, Roma, Pisa.

SUMMARY

Myoclonic epilepsies do not constitute a homogeneous group. They are those in which the common feature is represented by the myoclonic seizures, often associated with other seizure types. However, etiology, evolution and prognosis are variable. They include well known syndromes but also situations not well defined upto now. We present here the main epilepsies with myoclonias which start in the first years of life. We exclude West and Lennox-Gastaut syndromes in which myoclonias are not the main symptom. First, we describe the severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome), then we consider the diagnosis with benign myoclonic epilepsy in infancy, epilepsy with myoclonic-astatic seizures (Doose syndrome), epilepsy with myoclonic status in non progressive encephalopathies, and the progressive myoclonus epilepsies.We also mention other differential diagnosis such as febrile seizures, early Lennox-Gastaut syndrome and focal cryptogenic epilepsies

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

STIGMA KOD OSOBA S EPILEPSIJOM

Prof. Dr Žarko Martinović

Adresa:

Institut za mentalno zdravlje,
Odsek za epilepsije i kliničku neurofiziologiju,
Palmotićeva 37, 11000 Beograd

E-mail: yscn@sezampro.yu

UVOD

Danas se proučavanju stigme kod osoba s epilepsijom opravdano pridaje veliki značaj. Izveštaji Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (Malmgren et al, 2003) i Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (Center for Disease Control and Prevention) uvrstili su stigmu i socijalne probleme među glavne prioritete borbe protiv epilepsije. U toku poslednje tri decenije uspešno su sprovedeni međunarodni projekti za istraživanje stigme epilepsije i objavljen veliki broj značajnih publikacija. Cilj ovog preglednog članka je da definiše stigmu i tipove stigme, da opiše epilepsiju kao stigmatizujuću bolest, ispitivanja stigme kod osoba s epilepsijom, psihosocijalne posledice stigme i intervencije koje imaju za smanjenje stigme vezane za epilepsiju.

DEFINICIJE

Latinska reč stigma (od starogrčkog στίγμα, množina stigmata) ima više značenja: 1.a. žig koji je utisnut na telu roba ili zločinca vrelim gvožđem. b. figurativno, znak srama, 2. neka upadljiva anatomska ili fizička osobina. 3. u botanici, deo tučka kod cveta, 4. u zoologiji, otvor za disanje kod insekata, 5. u množini, religiozno-hrišćanski, ožiljci koji podsećaju na pet Hristovih rana. (Klajn i Šipka, 2006). Ovde će razna značenja izraza stigma biti ostavljena po strani, a opisaćemo medicinski problem stigme vezane za probleme zdravlja, tj. zdravstvenu stigmu, posebno stigmu kod epilepsije.

U vezi sa postojanjem odnosno odsustvom stigme, razlikuju se sledeće kategorije bolesti: akutne, hronične nestigmatizujuće, hronične stigmatizujuće i mentalne bolesti. Glavno obeležje na osnovu kojeg se hronične nestigmatizujuće bolesti razlikuju od hroničnih stigmatizujućih (među koje spada epilepsija) je stepen u kome je drugima teško da protumače simptome. Pogrešno razumevanje odnosno nerazumevanje epilepsije je još uvek često. Uz to, epilepsija dovodi do psihosocijalnih teškoća i socijalnih posledica i može postati središnji deo identiteta osobe. Svi ti faktori su važni za nastanak i održavanje stifme.

U literaturi postoje razne definicije stigme zato što je verovatno veoma teško dati jednu definiciju koja bi bila sveobuhvatna i precizna. Po jednoj definiciji, stigma je socijalni proces koji se odvija kad postoje elementi etiketiranja, pravljenje stereotipova, izdvajanje, gubitak statusa i diskriminacija u situaciji odnosa moći koja ih dopušta (Link &Phelan) (www.stigmaconference.nih.gov).

Prema Gofmanu (Goffman), koji je prvi uočio remećenje socijalnog identiteta kod stigme, stigma je "nepoželjna različitost" [...] izraženo socijalno neodobravanje ličnih karakteristika ili verovanja koja su protiv kulturnih normi ili zbog "nekog atributa koji je duboko diskreditujući." (Goffman, 1963). Vajs (Weiss, 2005) naglašava zdravstveni aspekt, te je po njemu stigma "medicinski neopravdano, nepovoljno prosuđivanje neke osobe".

Razlikuju se dva osnovna tipa stigme: **doživljena (aktuelna, javna) stigma** i **lična stigma odnosno osećanje (opažanje) stigme.** Doživljena stigma je aktuelno iskustvo diskriminacije osoba s epilepsijom, na osnovu toga što ih drugi opažaju kao neprihvatljive ili inferiorne. Iz ovoga se isključuje "legitimna" diskriminacija (upravljanje motronim vozilom I sl.). Lična stigma je osećanje stigme zbog straha osoba da će biti diskriminisane; sramota ili stid povezan s time što osoba pati od epilepsije. Jedna **podvrsta lične stigme** je **pounutrašnjena (internalizovana)** ili **self-stigma:** obezvređivanje, sram, tajenje i povlačanje čiji je okidač pridavanje negativnih stereotipova samom sebi (Corrigan et al, 2003).

Koncepti važni za razumevanje stigme. - Ograničavanje učešća se odnosi na probleme koje neka osoba može doživeti pri uključivanju u životne situacije (WHO, 2007). **Stereotip** je verovanje (standardizovana mentalna slika) koje zajednički zastupaju članovi neke grupe. Stereotip predstavlja uprošćeno, pojednostavljeno mišljenje, afektivni stav, ili nekritično prosuđivanje. Socijalne strukture koje predodređuju naše stavove mogu biti pozitivne, ali su češće negativne. **Predrasude** su kognitivni i afektivni odgovori koji se razvijaju kad neka osoba ili grupa usvoji negativne stereotipove (Martinović, 2005).

Diskriminacija je bihejvioralna reakcija koja nastaje kad prevlada predrasuda. Ovaj pojam ima više značenja. U širem kontekstu, može se definisati kao neopravdano različito postupanje prema drugom narodu ili grupama koje nastaje obrazovanjem mišljenja o drugima koja nisu zasnovana na individualnim zaslugama ili pripadništvu nekoj grupi za koju se pretpostavlja da ima izvesne karakteristike (McLin, DeBoer, 1995). U diskriminaciju spada svaka mera koja sobom povlači razlikovanje među osobama na osnovu njihovog potvrđenog ili suspektnog zdravstvenog statusa. Diskriminacija može biti formalna ili neformalna, otvorena ili prikrivena, namerna ili nenamerna.

TIPOVI I KOMPONENTE SOCIJALNE STIGME

Gofman (Goffman, 1963) definiše teoriju stigme na osnovu koje razlikuje sledeće tipove socijalne stigme:

- tribalna stigma rase ili religije;
- povreda individualnog karaktera;
- odvratnost prema telu.

Prema Gofmanovoj teoriji, drugi stigmatizovanu osobu posmatraju i doživljavaju kao da "nije potpuno humana," pa stoga postaje legitimna meta za diskriminaciju. Druge osobe, "normalni", konstruišu "teoriju stigme, ideologiju kojom objašnjavaju inferiornost neke osobe i kojom obrazlažu opasnost koju ta osoba predstavlja", pa joj mogu "imputirati širok raspon nesavršenosti na osnovu prvobitne osnosno početne".

Džekobi (Jacoby, et al, 2005) definiše sledećih pet komponenti stigme: 1. Ljudi razlikuju i obeležavaju socijalno važne ljudske razlike; 2. Dominantna kulturna verovanja povezuju obeležene osobe sa negativnim stereotipovima (na pr, osobe sa mentalnom bolešću su opasne za druge); 3. Osobe koje su bile obeležene bivaju smeštene u posebne kategorije (na pr, "debeo", "sakat", "epileptičar"), kako bi se izdvojile od drugih; 4. Osobe koje su bile obeležene doživljavaju gubitak statusa i diskriminaciju (na pr, nejednako zdravlje i socioekonomski ishod), 5. Socijalna, ekonomska i politička moć omogućava komponente 1–4 (tj, oni koji nisu u poziciji vlasti i moći ne mogu da nametnu belege, stereotipove, izdvajanje i gubitak statusa).

Očito, uslovi za takve situacije postoje u svakom ljudskom društvu. Stigma se može shvatiti kao **negativni socijalni identitet** koji poprima različite oblike i stepene, zavisno od socijalne grupe i vremena. Dobar primer za to je stigma gojaznosti koja postoji u društvima gde je hrana oskudna. Ona se danas ponovo javlja u razvijenim zemljama, tj., u društvu izobilja, gde se gojaznost definiše kao veliki, samonaneseni zdravstveni problem (Stangor, Crandall, 2000). Stepen lične i pounutrašnjene stigme kod osoba s epilepsijom se takođe razlikuje u toku evolucije bolesti, zavisno od postignute kontrole napada i drugih faktora. Izvesne uloge i situacije imaju veći udeo od drugih u raznim životnim periodima.

ISTORIJSKO POREKLO STIGME

Istorijska razmatranja ukazuju da su predrasude i mitovi odavno okružavali epilepsiju. Tome je doprinosilo nerazumevanje prirode epilepsije, strah od napada shvaćenog kao znak opasnosti ili ljudske slabosti, nepredvidljivosti, posednutosti duhovima, đavolom ili uticajem »natprirodnih odnosno viših sila«. Duga istorijska tradicija takvih shvatanja ogleda se u davnašnjim nazivima za epilepsiju - *morbus sacer, morbus divinus, morbus diabolicus, morbus demonicus* i dr. Po shvatanju većine religija, osobe s epilepsijom su zaposednute "duhovima" a ređe su smatrane odabranima (Temkin, 1945).

Neki grčki i rimski sveštenici su verovali da su "epileptičari pod uticajem zlih duhova". Takođe je bilo rašireno shvatanje da je epilepsija zarazna bolest i da pacijent prenosi infekciju svojim "zlim i urokljivim dahom." U mnogim afričkim zemljama se demonološko tumačenje epilepsije zadržalo sve do danas. Ispitivanje javnog mnenja u Nigeriji pokazalo je da laici smatraju da su uzroci epilepsije najčešće nasledni, a zatim da je reč o "činima koje bacaju veštice" (Sanya, et al, 2005). Mirčea Elijade (1999) navodi etnografske izvore po kojima su osobe sa epilepsijom u raznim primitivnim kulturama (na ostrvu Samoa, među Eskimima i dr.) delovali kao vračevi i šamani.

Borba protiv natprirodnog i okultnog razvila se u Evropi u XVII veku, za vreme pokreta Prosvećenja. Međutim, i ranije su veliki umovi zastupali mišljenje da epilepsija nije sveta bolest, a pre svih Hipokrat (oko 460-370 p.n.e), otac medicine i najslavniji lekar (pater medicinae et medicus celeberrimus). U svojoj raspravi "O svetoj bolesti" Hipokrat obrazlaže da epilepsija ima priordne uzroke: "*Ovako stoje stvari s takozvanom svetom bolešću. Čini mi se da nipošto nije više božanska, niti pak svetija od drugih bolesti, već da ima prirodan uzrok. Ljudi su iz neznanja i čuđenja mislili da je ona božji znak zato što nije slična drugim bolestima. [...] Smatram da ova bolest nije više božanska od ostalih, već da ima istu prirodu kao i druge bolesti i nastaje iz istog uzroka iz koga nastaje svaka bolest. Izlečiva je ne manje od drugih bolesti, osim ako je duže vreme ukorenjena pa je stoga jača od lekova koji se za nju koriste. Kao i kod drugih bolesti i njen uzrok je nasleđu.*" (prevodilac sa starogrčkog mr Vera Marković).

Stigma epilepsije se održavala kroz vekove sve do našeg doba. Epilepsija velikih stvaralaca nije važna samo za razumevanje uticaja ove bolesti na stvaralaštvo već i za razumevanje razloga za održavanje stigme. Fjodor Mihajlovič Dostojevski je bolovao od epilepsije od svoje mladosti. U svojim delima i pismima opisao je epileptične napade i psihičke promene kod osoba s epilepsijom (Martinović, 2002), kao i uticaj koji generalizovani tonično-klonični napad ima na očevice: "pogled na osobu u epileptičnom napadu ispunjava očevice užasnim strahom". U svojim delima i pismima pripisao je epilepsiji posebna značenja. Pisao je o ekstatičnoj auri kao o najdivnijem iskustvu zbog kojeg se nikad ne bi menjao s osobom koja nema epilepsiju. U romanu "Idiot" opisao je doživljaj princa Miškina pred napad sledećim rečima: "Osećanje života, samosvesti skoro bi se udesetostručilo u tim trenucima, koji bi trajali koliko munja. Um i srce bi mu se obasjali neobičnom svetlošću: sve sumnje njegove, sva nespokojstva, čisto bi se smirili, prelazili bi u nekakvo najviše spokojstvo puno jasne, harmonične radosti i nade, ispunjeno razumom i shvatanjem najdubljih uzroka". To, pri kasnijem sećanju i razmatranju u zdravom stanju "čoveku daje nečuveno, dotle neslućeno osećanje upotpunjenosti, mere, izmirenja i uzbuđenog molitvenog slivanja sa najvišom sintezom života" (Dostojevski //, 1966).

Velimir Rajić (1879-1915), srpski pesnik bolovao je od parcijalne epilepsije od svoje treće godine života do smrti. Zbog nemogućnosti kontrole epileptičnih napada izgubio je posao profesora književnosti u Prvoj beogradskoj gimnaziji. Rajić je osećao stigmu epilepsije u "načinu na koji ga ljudi posmatraju". Opisao je svoju bolest u autobiografskoj prozi "Dnevnik" gde epilepsiju kao stigmatizujuće stanje naziva "prokaza". Rajićeva porodica koristila je prikrivanje kao strategiju za borbu protiv stigme. O epilepsiji Velimira Rajića može se opširno naći na drugom mestu (Martinović i Martinović 2005).

Veliki neurohirurg Vajlder Penfild (Wilder Penfiled) je istakao epilepsiju kao negativnu socijalnu realnost: "Za pacijenta, epilepsija je stanje neprestane strepnje (koje često dele njegova porodica i njegovi prijatelji) prekidano ponavljanim napadima nevoljnog ponašanja" (Kiloh et al, 1972).

EPILEPSIJA KAO STIGMATIZUJUĆE STANJE

Prema vidljivosti poremećaja, stigmatizujući poremećaji se mogu podeliti na **diskreditujuće** koji drugi odmah uočavaju i na poremećaje koji **mogu biti diskreditujući** gde stigma nije neposredno primetna. Pošto su somatske manifestacije epilepsije (napadi) peolazni, epilepsija spada u poremećaje koji **mogu biti diskreditujući** (Goffman, 1963).

Osobe koje pate od epilepsije mogu biti motivisane da prikriju svoje stanje, zato što ga drugi otpažaju kao negativan atribut, koji bi, ako bude otkriven, doveo do toga da pojedinac bude diskreditovan u očima drugih. Prikrivanje epilepsije nije generalizovan već situaciono-specifičan odgovor.

Postojanju i održavanju stigme doprinose negativni stereotipovi o epilepsiji. U klasičnom stigmatizujućem stereotipu napadi epilepsije uključuju:

- nepredvidljivost i neočekivanost, tipično dramatičnu prezentaciju, izazivanje osećanja nemoći kod drugih osoba;
- verovanje da su svi napadi generalizovani i da svi pacijenti imaju hroničnu i onesposobljavajuću epilepsiju;
- smatra se da su za osobe s epilepsijom karakteristične mentalna zaostalost, agresivnost, slabost, lenjost, usporenost, antisocijalnost i fizička neprivlačnost.

Mada se vremenom izvesni stereotipovi o epilepsiji razbijaju, nastaju novi stereotipovi. U jednom od njih, blažem od klasičnog, na osobe s epilepsijom se gleda kao na introvertovane,
manje otvorene od drugih i preterano anksiozne.

Pri pokretanju međunarodne kampanje "Izaći iz senke", u uvodniku renomiranog časopisa (Anonymous, 1997) je navedeno: "Još uvek postoji skoro sveopšta sumnjičavost i *socijalna, kulturna i legalna stigma* koje okružuju epilepsiju. U mnogim zemljama u razvoju bolest je udružena sa 'zaposednutošću đavolom' ili se na nju gleda kao na 'kaznu'. U nekim afričkim zemljama, osobama s epilepsijom ne dozvoljava se da jedu iz zajedničkog lonca zbog straha da je bolest zarazna. U razvijenim zemljama, sve donedavno, razni zakoni su dopuštali diskriminaciju prema osobama s epilepsijom. Na primer, u SAD-u, skoro 20 država zabranjuju osobama s epilepsijom da sklapaju brak a sve do 1956. su obezbeđivale i njihovu eugeničku sterilizaciju. U istoj zemlji, sve do 70-ih godina prošlog veka, osobama s epilepsijom moglo se desiti da im ne dozvole ulazak u restorane i pozorišne / bioskopske sale.

Sledeće dimenzije stigme mogu pomoći u razumevanju održavanja stigme s epilepsijom (Jacoby, et al, 2005):

- Mogućnost prikrivanja zavisi od opsega u kojem je poremećaj povezan sa stigmom primetan drugima;
- Tok obeleženosti – zavisi od toga da li poremećaj tokom vremena postaje upadljiviji;
- Narušavanje – stepen u kojem poremećaj remeti socijalne interakcije;
- Estetski izgled – Subjektivne reakcije drugih na neprivlačnost stigmatizujućeg poremećaja;
- Poreklo – da li drugi misle da je poremećaj urođen, zadesan ili namerno izazvan;
- Opasnost - The perceived danger of the disorder to others

Moralna težina pripisana epilepsiji takođe ima značaja za nastanak stigme. Članovi porodice unose osećanja krivice i srama osobama s epilepsijom. Time pojačavaju osećanje stigme. I same osobe s epilepsijom često na svoje stanje gledaju kao na «novo moralno breme" koje moraju da nose. Stigma im negativno utiče na kvalitet života. Zbog straha od pojave napada na javnom mestu i s tim udruženog srama, osobe s epilepsijom u mnogim kulturama su tipično boravile samo u porodičnom domu a njihova dijaghnoza se skrivala kao najveća tajna.

PROUČAVANJE ZDRAVSTVENE STIGME

U proceni ove stigme koriste se: 1. iskustvo aktuelne diskriminacije i/ili ograničavanja učešća obolele osobe u aktivnostima; 2. stav prema obolelim osobama; 3. opažena ili stigma; 4. *self*- ili pounutrašnjena stigma; 5. diskriminatorni i stigmatizujući postupci u praksi (u zdravstvenoj i drugim

službama), zakonodavstvo, mediji i edukativni materijali.
Pri ispitivanju lične stigme odnosno osećanja stigme osobe sa (potencijalno) stigmatizujućim zdravstvenim stanjem ili članovi zajednice se intervjuišu o stigma i diskriminaciji od koje se plaše ili opažaju njeno prisustvo u zajednici ili u društvu. Da bi se dobili podaci o pounutrašnjenoj (*self*-) stigmi osobe sa (potencijalno) stigmatizujućim zdravstvenim stanjem ili članovi zajednice se intervjuišu o osećanjima gubitka samopoštovanja i dostojanstva, straha, srama, krivice, itd.

Metodi za proučavanje stigme su: **upitnici** (zatvoreni ili otvoreni, ili intervju sa uputstvima); **kvalitativni metodi** (intervju, diskusija u grupi, opservacija učesnika); **indikatori** (koriste se da bi se procenilo da li je neki cilj postignut ili koliki je napredak ostvaren); **skale** (daju numeričke kvantitativne rezultate i mere težine ili opsega fenomena).

Instrumenti za proučavanje stigme mogu se podeliti na ***generičke i za stanje specifične instrumente.*** U prvu kategoriju spada EMIC (Explanatory Model Interview Catalogue) koji pokriva: prikrivanje, izbegavanje, sažaljevanje, sramotu, stid, ismevanje, poštovanje i izgledi za sklapanje braka (Van Brakel, 2006). ***Za stanje specifični instrumenti*** su: 1. skala stigme za osobe s epilepsijom (Jacoby 1994); 2. stavovi i verovanja o življenju s epilepsijom **(**Attitudes and Beliefs about Living with Epilepsy - ABLE) koji su sastavni deo instrumenta za procenu stigme u okviru Programa za epielpsiju; 3. mere konstrukata u vezi sa stigmom - skala Stav deteta prema bolesti (engl akronim CATIS) za decu od 8 godina (korišćena je u poređenju dece s epilepsijom i dece sa astmom); 4. upitnik razmišljanje o epilepsiji (čija je pouzdanost pokazana u proceni školske dece od 9-11 godina u anglosaksonskoj kulturi) (Van Brakel, 2006).

Ankete pokazuju promenu stavova prema epilepsiji. U razvijenim zemljama, predrasude prema epilepsiji značajno se smanjuju. Ispitivanja u SAD-u su pokazala da je 1949. samo 59% anketiranih laika osporilo tvrdnju da je epilepsija "neka vrsta ludila", dok je 1979. godine čak 92% anketiranih bilo protiv takvog mišljenja (Caveness W. F. and Gallup, 1980). Naredna anketiranja stanovništva krajem prošlog i početkom ovog veka takođe ukazuju da tolerancija prema epilepsiji sve više raste. Na pitanje u upitniku: "Da li biste se protivili da vaše dete u školi ili u igri bude zajedno sa osobama koje imaju napade padavice?" sa "da" 1949. godine je odgovorilo 25%, 1954. oko 17%, sa tendencijom daljeg smanjivanja, sve do 6% u 1979. godini. Slično tome, postoji trend ka smanjenju procenta onih koji smatraju da osobe s epilepsijom ne bi trebalo zapošljavati (sa 35% u 1949. godini na 9% u 1979. godini). Broj "liberalnijih" odgovora je veći u bolje obrazovanog, gradskog, mlađeg stanovništva nego u starijeg, ruralnog stanovništva (Caveness i Gallup, 1980) gde bi samo 45% poslodavaca zaposlilo osobu kad bi znalo da ona boluje od epilepsije.

Ankete koje koriste upitnike imaju znatne nedostatke, posebno zato što ne dopuštaju slobodnije i specifičnije odgovore, već samo kategorične izjave "da" ili "ne". To stvara velike teškoće u tumačenju dobijenih rezultata. Ispitivanja sa skalama, kao u slučaju tzv. "skale socijalne distance" (Albrecht, et al, 1982), ukazala su da je socijalni antagonizam prema osobama s epilepsijom još uvek izražen.

Rezultati ankete u Kentakiju (Kentucky), u SAD-u su pokazali postojanje predrasuda prema epilepsiji kod dece. Roditelji đaka su bili češće skloni da gradiraju da je negativni efekt epilepsije u školi veći od astme; gradirali su i budući kvalitet života dece kao signifikantno manji ako dete ima epilepsiju nego ako ima astmu (Baumann, et al, 1999). Predrasude opšte populacije prema epilepsiji u ispitivanju obavljenom u Brazilu upoređene su sa onima prema sindromu stečene imunodeficitarnosti (engl. akronim AIDS) i dijabetesu. Srednji skor predrasuda osoba laika (gornja i donja granica 95% intervala poverenja) je iznosio: 9 (7.8-8.6) za AIDS, 7 (6.1-7.0) za epilepsiju a 2 (2.5-3.5) za dijabetes. Srednji skor predrasuda osoba s epilepsijom i njihovih srodnika je bio 9 (6.9-8.1) za AIDS, 7 (6.4-7.5) za epilepsiju a 2.5 (2.9-4.2) za dijabetes. (Fernandes, et al, 2007a). Ispitivanje u SAD-u je pokazalo da bi zaposleni bili značajno više anksiozni kad bi trebalo da rade sa saradnikom koji ima epilepsiju nego sa onim koji boluje od multiple skleroze (Harden et al, 2004).
Dijamantopulo i saradnici (Diamantopoulos et al, 2006) su ispitivali stavove 750 odraslih osoba u Grškoj kojima je, pored ostalih, postavljeno pitanje: "ako bi jedna vama bliska osoba morala da ima neku bolest, koju biste od sledećih bolesti 'preferirali'? Najveći broj osoba (31,2%) se odlučilo za hronični respiratorni problem, zatim za dijabetes (27,4%), hronični srčani problem (17,8%), epilepsiju (14,3%) i psihijatrijski problem (0,8%). U istoj studiji, sledeći stavovi su bili udruženi sa visokim stepenom odbacivanja osoba s epilepsijom: nizak stepen obrazovanja, godine života iznad 60, nepoznavanje ijedne

osobe s epilepsijom, verovanje da je epilepsija neka vrsta mentalne zaostalosti i verovanje da je epilepsija jedan tip ludila.

UČESTALOST I PREDIKTORI STIGME

Prema jednoj od ranih procena (Scambler, Hopkins, 1986), aktuelna stigma je mnogo ređa (10%) od lične stigme odnosno osećanja stigme (90%). U novijimm ispitivanjima u zapadnoevropskim zemljama, lična stigma je i dalje veoma česta jer je navelo čak 50% osoba s epilepsijom (Jacoby 1994; Baker, et al, 2000). Na osnovu dosadašnjih ispitivanja, aktuelna stigma je češća u zemljama u razvoju dok je osećanje stigme češće u razvijenim zemljama (Jacoby, 2005). Psihosocijalne studije u Kini su pokazale da je kod tamošnjeg stanovništva lična stigma epilepsije (koja se najčešće doživljava kao stid od epilepsije) skoro univerzalna i navedena je kod 89% osoba s epilepsijom i kod 76% članova njhiovih porodica (Li, 2007).

Učestanost stigme se menja u toku evolucije epilepsije. U već pomenutim ispitivanjima, 25% osoba sa novodijagnostikovanom epilepsijom je osećalo stigmu. Kod istih pacijenata, posle dvogodišnjeg praćenja, lična stigma se smanjila na 10% osoba s epilepsijom kod kojih je postignuta remisija napada a zadržala se značajno češće (21,2 - 45%) kod onih koji su i dalje imali napade (Jacoby 1994; Baker, et al. Epilepsia 2000; 41: 98–104).

Džekobi (Jacoby et al. 1992) je obavila ispitivanje pacijenata u dvogodišnjoj remisiji, koji su i dalje primali lekove. Pokazano je da se stigma održava, iako su skoro svi pacijenti bili dobro socijalno prilagođeni. Tome je najviše doprinosio stav pacijenata da uzimanje lekova znači da i dalje imaju epilepsiju. Autorka smatra da je to još jedan argument u prilog koncepcije da treba pokušati postepenu obustavu antiepileptične terapije u pacijenata koji imaju nizak rizik od recidiva.

Multicentrično evropsko ispitivanje (Baker, et al. 2000), obavljeno kod *>5,000* pacijenata u 15 zemalja Evrope dalo je važne podatke. Osećanje stigme je saopštilo 51% pacijenata, a 18% je izjavilo da se oseća izrazito stigmatizovanim. Visoki skor stigme u ovom ispitivanju je bio u korelaciji sa zabrinutošću, negativnim osećanjima života, dugotrajnim zdravstvenim problemima, povredama i saopštenim neželjenim dejstvima antiepileptičnih lekova (AEL). U ovoj studiji, na skali stigme, pri multivarijatnoj analizi signifikantno su doprinosili sledeći faktori: učinak epilepsije, godine početka epilepsije, zemlja porekla, životna osećanja i telesne povrede u vezi s epilepsijom.

Podaci od 400 odraslih osoba u 10 centara za epilepsiju u Koreji (Lee et al, 2005) su pokazali da su sa sa socijalnom stigmom epilepsije bili nezavisno udruženi: iskustva aktuelne diskriminacije iz društva, introvertovana ličnost, mogućnost kontrole pri rešavanju problema i emocionalna podskala na skali kvaliteta života (QOLIE-31).

Ispitivanje lične stigme vezane za epilepsiju među gradskim stanovništvom sa ograničenim resursima nedavno je obavljeno po prvi put u svetu (Fernandes, et al, 2007b). Validirana skala stigme epilepsije primenjena je kod 1850 osoba iz svih regiona unutar oblasti glavnog grada Kampinasa (Campinas). Ukupan skor ličnog opažanja stigme epilepsije je bio 42 (raspon 3-98; SD, 14). Ovaj skor je bio viši za žene (43) nego za muškarce (40). U odnosu na religiju, spiritizam je imao najniži skor (35) u poređenju sa hrišćanskom (katolicizmom, evangelizmom) i drugim religijama i nereligioznim. Nivo obrazovanja je bio inverzno povezan sa skorom stigme, tako da su nepismene osobe imale viši skor (45) odo osoba sa višom edukacijom (37). Ovo ispitivanje je dokazalo da se magnituda stigme razlikuje unutar segmenata lokalnog stanovništva, tako da sociokulturni faktori kao što su pol, religija i nivo obrazovanja mogu biti važni prediktori stigme.

Kad je reč o deci, roditelji i okolina svojim postupcima prenose na njih osećanja inferiornosti. U odraslih razvija se pogled na svet u kojem preovlađuje stigma. Zato oni teže da svoje zdravstveno stanje i dijagnozu sakriju od drugih, pokušavajući da budu prihvaćeni kao zdrave osobe. Strategijom prikrivanja svog stanja osobe s epilepsijom pokušavaju da što je više moguće izbegnu situacije u kojima bi mogle biti predmet diskriminacije. Po konceptu pacijenata, čuvanje tajne o dijagnozi ili maksimalno prikrivanje dijagnoze nastaje zbog straha od stigme, a ima za cilj da ih poštedi mogućnosti stvarne stigmatizacije, tj. diksriminacije. Postupajući na taj način, one smanjuju verovatnoću da dožive stvarnu stigmu ali i povećavaju stres od upravljanja svojim poremećajem. Prikrivanje može dovesti do lošeg pridržavanja

pravila lečenja ili do neprihvatanja lečenja. To opet vodi do zaključka, kao i u većini drugih studija, da trpljenje zbog stigme može biti razornije od samog epileptičnog poremećaja.

Osobe s epilepsijom stvaraju negativna središnja (osnovnih) verovanja, kao što su: "epilepsija nije pod mojom kontrolom"; epilepsija negativno utiče na moje odnose s drugima"; "bio bih druga osoba da nemam epilepsiju"; "Različit sam od drugih i inferioran prema drugima zbog epilepsije"; "nisam ispunio svoj životni potencijal / svoju životnu ulogu", itd. Tedman i saradnici (Tedman, et al, 1995) su na osnovu takvih iskustava pacijenata s epilepsijom konstruisali skalu osnovnih verovanja. Vrednosti na ovoj skali su pokazale značajnu korelaciju sa merama afektivne ravnoteže, samopoštovanja, lične stigme i učinka epilepsije. Autori smatraju da su osnovna verovanja važna za nastanak i održavanje anksioznosti i depresivnosti kod osoba s epilepsijom. Zato terapijske intervencije treba da se bave problemom negativnih osnovnih verovanja povezanih sa stigmom epilepsije. Stigmatizovane osobe su po prirodi njihovog stanja u poziciji nemoći. To ograničava njihov pristup do obrazovanja, zaposlenja i društvenog napredovanja. Stigma doprinosi bremenu bolesti. Stigmatizovane osobe su izložene velikim zdravstvenim rizicima i imaju slab pristup zaštitinim faktorima i lečenju. Stres povezan sa stigmom pogoršava proces bolesti. Viši stepeni osećanja stigme korelišu sa anksioznošću, depresijom i niskim samopoštovanjem. Zbog takvih učinaka stigma u zemljama u razvoju gde su resursi za lečenje epilepsije ograničeni, još više produbljuje jaz u lečenju (engl. *treatment gap*). (Birbeck, 2007).

RAZMATRANJA STIGME U VEZI S UZRASTOM

Nepovoljan učinak stigme u raznim životnim dobima osobe s epilepsijom ima svoje specifičnosti. Predškolska deca s epilepsijom su pod naročitim rizikom od prezaštićenosti od strane roditelja koji deluju kao "učitelji stigme". Oni po svaku cenu pokušavaju da sakriju detetovu epilepsiju od sveta. Prekomerni strah od napada može prouzrokovati negativne percepcije, naročito kod novodijagnostikovane epilepsije. Zbog svega toga, kod dece sa epilepsijom se neretko javljaju loša slika o sebi i "sindrom ranjihovg deteta", kao i kod drugih hroničnih bolesti.

Kod školske dece s epilepsijom, epilepsija (sa stigmom i psihosocijalnim morbiditetom) može prouzrokovati predrasude i diskriminaciju od strane grupe vršnjaka u vidu zadirkivanja, ismevanja i siledžijstva u školi. Osobe s epilepsijom mogu se osećati izdvojene od svojih vršnjaka. Smanjeno prihvatanje od strane vršnjaka dovodi do ozlojeđenosti, osujenećenosti, povlačenja iz društva i problema sa prilagođavanjem i vođenjem njihove epilepsije.

Adolescenti ne saopštavaju aktulne doživljaje stigme već često navode da im epilepsija postavlja ograničenja što može biti u vezi sa opažanjem odnosno osećanjem stigme (Austin, et al, 2002). U adolescenciji nastaju posebni problemi koji zbog ograničavanja ugrožavaju ostvarenje buduće samostalnosti. Noćni izlasci često dovode do sukoba s roditeljima i osećanja osujećenosti zbog preterane brige roditelja. U domenu seksualnosti, devojka/mladić s epilepsijom mogu imati velike strepnje i brige zbog mogućeg odbacivanja od strane potencijalnog partnera/partenerke. Treba navesti i teškoće sa zapošljavanjem gde adolescente s epilepsijom muči dilema da li da se dijagnoza otkrije ili prikrije (MacLeod JS, Austin, 2003).

Kod odraslih veliki problem mogu predstavati ograničenja izbora zanimanja i/ili gubitak zaposlenja što može dovesti do marginalizacije i siromaštva. Gubitak vrednih društvenih uloga zbog gubitka vozačke dozvole, društvene nesamostalnosti i dr. dovodi do smanjenog samopoštovanja. Briga o odrasloj osobi sa rezistentnom odnosno tvrdokornom epilepsijom je veliki stres za čitavu porodicu. Po jednom ispitivanju, 2/3 negovatelja su bili nezadovoljni sa ograničenjima svojih sopstvenih društvenih delatnosti i intimnih odnosa (Thompson & Upton, 1992)

Kako objasniti toliku raširenost i uporno održavanje stigme? Prema modelu "skrivenog distresa"**,** osobe s epilepsijom, u strahu da ne dožive aktuelnu stigmu, istrajavaju u aktivnoj taktici neotkrivanja. Kad im se saopšti dijagnoza epilepsije, osobe počniju da doživljavaju da su socijalno nepoželjne. U jednom anketiranju u kojem su 200 pacijenata s novodijagnostikovanom epilepsijom poslali poštom, najveća briga (kod 80% anketiranih) bio je strah od napada, a zatim (kod 69%) moguća stigma na radnom mestu (Chaplin et al. 1992). Ove brige su bile veće u osoba s velikom učestanošću napada što je ukazivalo da su u ranom stadijumu epilepsije psihosocijalni problemi povezani sa težinom epilepsije. Autori ovog ispitivanja su

zaključili da postavljanje dijagnoze epilepsije manje stigmatizuje pacijenta od mogućih narednih simptoma bolesti odnosno napada.

RAD NA SMANJENJU STIGME

Predloženi su razni metodi borbe protiv stigme. Pokazano je da su u obrazovanju javnosti bili efektivni sledeći metodi: pisani materijal, vizualne prezentacije i učešće u grupnoj diskusiji. Interventne kampanje mogu imati širok domet, naročito inicijativa međunarodnog biroa za epilepsije i Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije naslovljena "Epilepsija - izaći iz senke (engl. “Epilepsy: Out of the Shadows” initiative). Uloga medija može biti pozitivna ako se da reč stručnjacima koji su obrazovani za rad na destigmatizaciji osoba s epilepsijom. S druge strane, senzacionalistički napisi u žutoj štampi imaju veoma nepovoljan uticaj. Poslednjih godina se u preglednim člancima naglašava da sveobuhvatan program lečenja epilepsije treba da uključi i rad na smanjenju odnosno eliminaciji stigme. Edukacija o prvoj pomoći za osobe s epilepsijom treba da smanji brigu i nelagodnost koja okružuje osobe s epilepsijom na radnom mestu i na javnim mestima uopšte uzev (Harden CL, et al, 2004). Savetuje se da osoba s epilepsijom koristi ‘preventivno kazivanje‘, tako da objasni svojim prijateljima kako napadi izgledaju, da im kaže ako zna kad napad počinje, kako bi oni znali šta treba da urade i da ne paniče. Time se takođe sprečavaju i nepovoljna prosuđivanja u slučaju pojave napada. (Schneider & Conrad, 1983).

Grupe za podršku odnosno samopomoć osobama s epilepsijom mogu se formirati od osoba s epilepsijom, roditelja dece s epilepsijom, prijatelja osoba s epilepsijom. U grupi učestvuju i stručnjaci (epileptolozi, psiholozi, socijalni radnik i dr.) koji mogu da daju stručne savete, kad je to potrebno. Grupe pružaju osobi s epilepsijom priliku: da razgovara o epilepsiji s drugim osobama istog životnog doba, da nauči kako su se drugi snalazili u slučaju napada odnosno ovladali epilepsijom, a što je najvažnije ohrabri da kolikogod je moguće vodi normalan život s epilepsijom. Povoljna iskustva sa radom grupe za samopomoć osobama s epilepsijom stečena su i kod nas, pri odseku za epilepsije i kliničku neurofiziologiju u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu.

Razne nacionalne i međunarodne organizacije već godinama uspešno rade na smanjenju zdravstvene stigme (www.ibe.org; www.stigma.org; www.nami.org). Savetnici za rehabilitaciju rade na edukaciji poslodavaca i podršci osobama s epilepsijom, kako bi se povećala mogućnost njihovog zapošljavanja i bave se stigmom i diskriminacijom kad na njih naiđu. Rešavanje problema pri zapošljavanju se postiže povećanjem svesnosti poslodavaca i specijalizovanim profesionalnim vodičem i službama.

Na kraju, valja navesti opšti pregled strategija i intervencija za smanjenje stigme (Heijnders, van der Meij, 2006). Po ovim autorima, nivoi na kojima treba implementirati strategije za borbu protiv stigme su sledeći: intrapersonalni, interpersonalni, organizacioni/ institucionalni, nivo zajednice i vlade jedne države odnosno strukturni nivo. On smatra da prilazi na nivou pojedinca i pojedinačnih ciljnih grupa nisu dovoljni. Treba početi od prilaza usredsređenih na pacijenta i intervencija koje ciljaju na intrapersonalni nivo, kako bi se pogođene osobe osposobile da pomažu u razvoju i u implementaciji programa za smanjenje stigme na drugim, već pomenutim nivoima.

Smanjenje stigme na svim nivoima bi moglo dovesti do višestrukih koristi za osobe s epilepsijom, počev od pozitivnih stavova i smanjenja neopravdanih ograničenja aktivnosti, boljeg prihvatanja u društvenoj zajednici i u institucijama (školi, radnim organizacijama i dr.), pa do smanjenja nezaposlenosti, socijalne izolacije i psihopatologije i do poboljšanja kvaliteta života osoba s epilepsijom.

LITERATURA

1. Albrecht GL, Walker VG, Levy JA. Social distance from the stigmatised: a test of two theories. Soc Sci Med 1982; 16: 1319–27.
2. Anonymous. In the shadow of epilepsy. The Lancet Editorial 1997; 28 June 1997. www.thelancet.com
3. Austin JK, Huberty TJ. Development of the Child Attitude Toward Illness Scale. J Pediatr Psychol 1991; 18(4): 467-480.
4. Austin JK, Shafer PO, Deering JB. Epilepsy familiarity, knowledge and perceptions of stigma: report from a survey of adolescents in the general population. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 368–75.
5. Baker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia* 2000; 41: 98–104.
6. Batzel LW, Dodrill CB, Dubinsky BL, et al. An objective method for the assessment of psychosocial problems in adolescents with epilepsy. Epilepsia 1991;32:202-211.
7. Baumann RJ, Wilson JF, Weise HJ. Kentuckians' attitudes toward children with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 1003–08.
8. Birbeck. Stigma - A wedge in the gap. 27th International Epiilepsy Congress, Singapore 2007, Proceedings, p. 9.
9. Carlton-Ford S, Miller R, Nealeigh N, Sanchez N The effects of perceived stigma and psychological over-control on the behavioural problems of children with epilepsy. Seizure 1997;6(5):383-91
10. Caveness W. F. and Gallup G. H. A survey of public 29 attitudes towards epilepsy in 1979 with an indication of trends over the past thirty years. Epilepsia 21, 1980.509-518.
11. Center for Disease Control and Prevention. Program of Activities. www.cdc.gov/epilepsy
12. Chaplin JE, Yepez Lasso R, Shorvon SD, et al. National general practice study of epilepsy: the social and psychological effects of a recent diagnosis of epilepsy. Br Med J 1992;304:1416-1418.
13. Dostojevski FM. Idiot. Preveo Jovan Maksimović. Beograd, Rad, 1966:295-7.
14. Elijade M. Šamanizam i arhajske tehnike ekstaze. Novi Sad: Matica Srpska, 1985.
14. Fernandes PT, Salgado PC, Noronha AL, et al. Prejudice towards chronic diseases: comparison among epilepsy, AIDS and diabetes. 2007;16(4):320-3
15. Fernandes PT, Salgado PC, Noronha AL, de Boer HM, Prilipko L, Sander JW, Li LM. Epilepsy stigma perception in an urban area of a limited-resource country. Epilepsy Behav 2007; 11(1): 25-32.
16. Goffman E. *Stigma: notes on the management of spoiled identity.* New Jersey: Prentice Hall, 1963
16. Harden CL, Kossoy A, Vera S, Nikolov B. Reaction to epilepsy on the workplace. Epilepsia 2004; 45(9): 1134-40.
18. Heijnders M, van der Meij S. The fight against stigma: an overview of stigma-reduction strategies and interventions. *Psychol Health Med* 2006;11:353-6
19. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life. *Soc Sci Med*, 1992; **38:** 261–74.
20. Jacoby A. Felt versus enacted stigma: a concept revisited. *Soc Sci Med* 1994; **38:** 269–74.
21. Jacoby A. Stigma, epilepsy, and quality of life. Epilepsy Behav 2002; 3: 10-20.
22. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005;4:171-8
23. Kiloh LG, McComas AJ, Osselton JW. *Clinical Electroencephalography*. 3rd edition. London: Butterworth, 1972.
24. Klajn I, Šipka M. Veliki rečnik stranih reči i izraza. Prometej, Novi Sad 2006, str. 1175.
25. Lee S-A, Yoo H-J, Lee B-I, Korean QoL in Epilepsy Study Group. Factors contributing to the stigma of epilepsy. Seizure 2005; 14: 157-163.
26. Lennox W. G. and Lennox M. A. Epilepsy and Related Disorders. Little, Brown, Boston, 1960.

27. Li S. Stigma and epilepsy - The China perspective. 27th International Epiilepsy Congress, Singapore 2007, Proceedings, p. 27.
28. Link BG, Phelan JC. On stigma and its public health implications. Paper presented at US NIH conference on stigma and global health: developing a research agenda, Bethesda MD, 2001. http://www.stigmaconference.nih.gov (accessed March 11, 2005).
29. MacLeod JS, Austin JK. Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. Epilepsy Behav 2003; 4: 112-117.
30. Martinović Ž. Lečenje epilepsije. Velarta, Beograd, 2005.
31. Martinović Ž. Epilepsija i struktura romana Dostojevskog / Epilepsy and the structure of F. M. Dostoevsky's novels. Psihijatrija Danas 2002; 34: 77-116.
32. Martinović Ž, Martinović J. Epilepsija pesnika Velimira Rajića. Srpski Jug 2005; 2(3): 115-126.
33. McLin WM, de Boer H. Public perceptions about epilepsy. Epilepsia. 1995; 36(10): 957-9.
34. Mittan RJ. Fear of sezures. In: Whitman S, Hermann BP, eds. Psychopathology in Epilepsy. New York: Oxford University Press, 1986:90-121.
35. Scambler G. Epilepsy. London, Tavistocck, *1989)*
36. Scambler G. Coping with epilepsy. In: Laidlaw J., Richens A. and Chadwick D. W. (eds.) A Texfbook of Epilepsy **(**4th edition)). Edinburgh, Churchill Livinastone, 1992.
37. Scambler G, Hopkins A. Being epileptic: coming to terms with stigma. *Sociol Health Illness* 1986; 8: 26–43.
38. Hicks R. A. and Hicks M. J. Attitudes of major employers towards the employment of people with epilepsy: a 30-year study. Epilepsia 32, 86-88, 1992.
39. Tedman S., Thornton E, Baker G. Development of a scale to measure core beliefs and perceived self efficacy in adults with epilepsy. Seizure 1995; 4: 221-231.
40. Temkin O. The falling sickness. baltimore: The John Hopkins University press, 1945.
41. Thompson PJ, Oaxley J. Socioeconomic accompaniements of severe epilepsy. Epilepsia 19888;29(suppl 1):9-18.
42. Malmgren K, Flink R, Guekht AB, Michelucci R, Neville B, Pedersen B, et al. Special Report ILAE Commission of European Affairs Subcommission on European Guidelines 1998–2001. The Provision of Epilepsy Care across Europe. Epilepsia 44(5): 727–731, 2003
43. Martinović Ž. lečenje epilepsije, velarta, Beograd, 2005.
44. Martinović Ž. i Martinović J. Epilepsija pesnika Velimira Rajića. Srpski Jug 2005; 2(3): 115-126.
45. Martiniuk AL, Speechley KN, Secco M, Karen Campbell M. Development and psychometric properties of the Thinking about Epilepsy questionnaire assessing children's knowledge and attitudes about epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 10(4): 595-603.
46. Sanya EO, Salami TA, Goodman OO, Buhari OI, Araoye MO. Perception and attitude to epilepsy among teachers in primary, secondary and tertiary educational institutions in middle belt Nigeria. Trop Doct 2005; 35(3): 153-6.
47. Schneider JW, Conrad P. Having epilepsy: the experience and control of illness. Philadelphia: Temple University Press, 1983.
48. Stangor C, Crandall CS. Threat and the social construction of stigma. In: Heatherton TF, Kleck RE, Hebl MR, Hull JG, eds. The social psychology of stigma. New York, The Guilford Press, 2000:62–87.
49. Thompson PJ, Upton d. The impact of chronic epilepsy on the family. Seizure 1992; 1(1): 43-48.
50. Van Brakel WH. Measuring health-related stigma - a literature review. Psychol Health Med 2006; 11(3): 307-34.
50. Weiss MG, Ramakrishna J. Interventions: research on reducing stigma. Paper presented at US NIH conference on stigma and global health: developing a research agenda, Bethesda MD, 2001. www.stigmaconference.nih.gov (accessed March 11, 2007).
51. WHO, 2007. Disabilities. http://www.WHO.int (accessed March 12, 2007).
52. WHO, 2007. CREST. http://www.WHO.int (accessed March 12, 2007).

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

MAGNETNA REZONANCA KOD PACIJENATA SA NEUROKUTANIM SINDROMIMA

Doc. dr Robert Semnic

Adresa:

Institut za Onkologiju
Sremska Kamenica
Srbija

E-mail: semnic@sbb.co.yu

MAGNETNA REZONANCA KOD PACIJENATA SA NEUROKUTANIM SINDROMIMA

Neurokutani sindromi (NKS) predstavljaju raznovrsnu grupu oboljenja jer ne podležu striktnoj klasifikaciji naslednih poremećaja (pojedini entiteti pripadaju kongenitalnim malformacijama bez naslednih defekata) uz zahvatanje struktura ektodermalnog porekla (koža i centralni nervni sistem). NKS pripadaju poremećajima stadijuma neuronalne proliferacije, diferencijacije i histogeneze (od 2.- 6. meseca gestacije).

NKS nisu retka oboljenja pri čemu su von Recklinghausen neuirofibromatoza, tuberozna skleroza, von Hippel Lindau sindrom i Sturge Weber sindrom klasični predstavnici dok su u grupu fakomatoza svrstana i druga, mnogo ređa oboljenja.

Magnetna rezonanca (MR) ima centralnu ulogu u dijagnostici i daljem tretmanu pacijenata iz tri razloga:

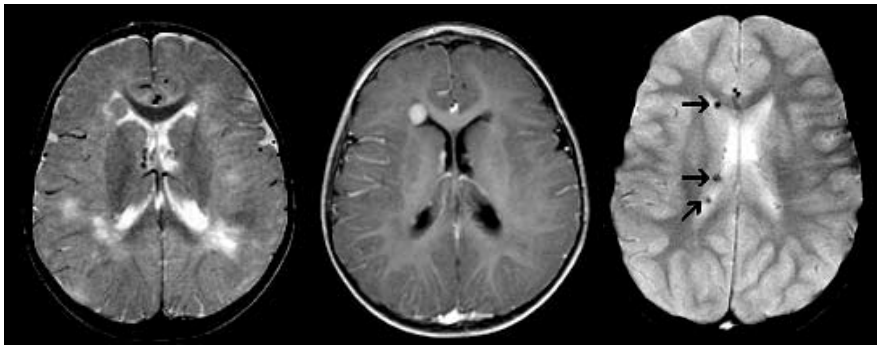
1) MR nalazi ubedljivo prikazuju promene unutar moždanog parenhima tako da se dijagnoza može postaviti samo na osnovu MR nalaza ili se klinička impresija potvrđuje MR nalazom.
2) S obzirom da je kod NKS najčešći autozomno-dominantni tip nasleđivanja, inicijalna MR dijagnostika implicira genetsko ispitivanje najbližih rođaka
3) Savetuje se periodično MR praćenje pacijenata sa dijagnostikovanim NKS radi praćenja dinamike promena (rast tumora; vaskularni poremećaji).

U dijagnostici lezija kod pacijenata sa NKS, MR predstavlja metodu koja obezbeđuje detekciju, lokalizaciju i specifikaciju lezija te predstavlja osnovu za stereotaksičnu navigaciju i neurohirurško planiranje.

TUBEROZNA SKLEROZA (M. BOURNEVILLE)

Klinički trijas: adenoma sebaceum, mentalna retardacija, epileptični napadi. Incidenca 1/20-50000. Subependimalni hamartomi - ventrikularna površina nucleus caudatus-a, u blizini foramena Monro, duž frontalnih ili temporalnih rogova, unutar III ili IV moždane komore; talamus-striatum. Kalcifikacije se povećavaju sa starenjem. Prisutno je varijabilno kontrastno pojačanje signala.
Gigantocelularni astrocitomi (5-15%) -veliki subependimalni hamartomi koji su maligno degenerisali (oko foramena Monro, telo lateralne komore, frontalni rog) sa tendencijom sporog rasta, prisutno kontrastno pojačanje lezija. Tuberi predstavljaju kortikalne hamartome (multipli u 75% a bilateralni u 30%, slučajeva), nekad su prisutne kalcifikacije.

Asocirane anomalije: heterotopija sive mase, poremećaj migracije i glioza u vidu "linija migracije"; okularne forme - fakomi (retinalni hamartomi), gliomi optičkih nerava, zahvatanje parenhimskih organa.



A **B** **C**

Slika 1. PD aksijalni (A), T1 aksijalni postkontrastni (B) i T2* aksijalni tomogrami (C). Multipli kortikalni i supkortikalni hamartomi (A). Sitni kalcifikovani noduli uz foramen Monro (A, D→). Gigantocelularni astrocitom uz frontalni rog desne lateralne komore (B). Multipli kalcifikovani subependimalni hamartomi desno (C, →).

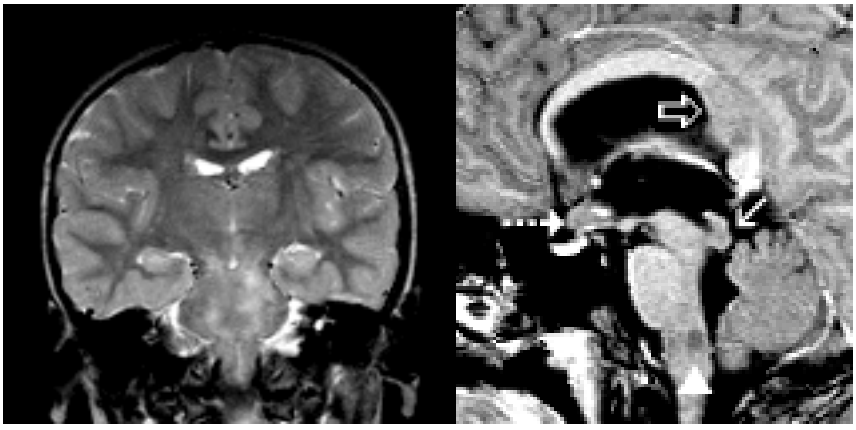
NEUROFIBROMATOZA TIP 1 (VON RECKLINGHAUSEN) - PERIFERNA NF - 90%

Najčešća fakomatoza, incidenca: 1/3000, incidenca CNS lezija: 20%

CNS manifestacije:

- gliom optičkih nerava (pilocitični astrocitom) – 30% pacijenata te 10% svih glioma optičkog nerva je asocirano sa NF
- cerebralni gliom, gliom tektuma, gliomatoza
- hidrocefalus (benigna akveduktalna stenoza, gliom tektuma)
- vaskularna displazija-okluzija/stenoza karotidnih ili cerebralnih arterija (distalna ACI, proksimalne ACM ili ACA; Moya Moya fenomen)
- švanomi kranijalnih nerava III-XII (najčešće n.V i VIII)
- kraniofacijalni pleksiformni neurofibromi - lokalne agresivne kongenitalne lezije porekla malih nerava (orbitalni apeks, gornja orbitalna fisura)
- hamartomi (75-90%), pons, bazalne ganglije (globus pallidus), talamus, bela masa cerebeluma, T1 izointenzni, T2 hiperintenzni, bez efekta mase
- megalencefalija, psrenhimske kalcifikacije, displazija sfenoidnog krila, makrokranija

Spinalne manifestacije: displazija kičmenog stuba, lateralne torakalne meningocele, paraspinalni i intraduralni neurofibromi
Vaskularne: okluzije cerebralnih arterija, aneurizme, ektazije, arterio-venske fistule i malformacije.
Dura: ektazija, meningocele



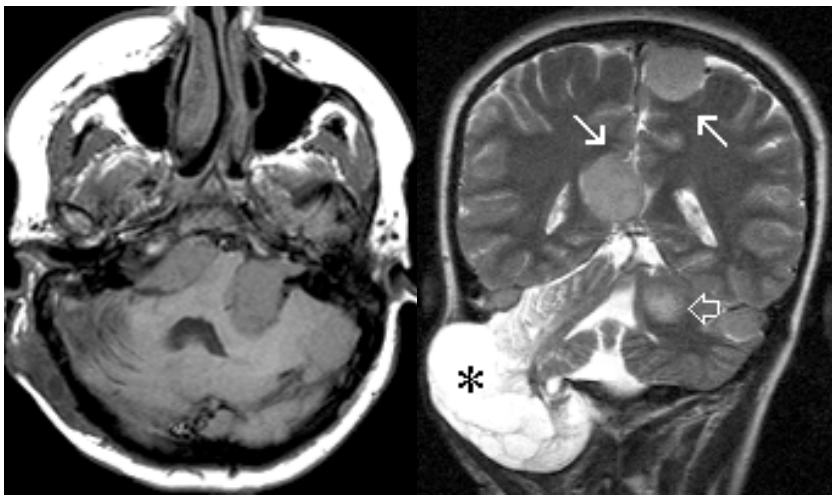
A B

Slika 2. T2 koronalni tomogram (A). Hamartomi u ponsu bilateralno. T1 postkontrastni sagitalni tomogram (B). Gliom hijazme (⇢), gliom splenijuma korpus kalozuma (⇨), akveduktalna stenoza (↙), hamartom ponsa (▲)

NEUROFIBROMATOZA TIP 2, CENTRALNA-10%

Incidenca: 1/50000, incidenca CNS lezija: 100%,

CNS manifestacije: bilateralni akustički švanomi, multipli intrakranijalni meningeomi, švanomi drugih kranijalnih nerava, meningeomatoza,
Spinalne manifestacije: paraspinalni neurofibromi, meningeomi i švanomi, ependimomi medule



Slika4. Neurofibromatoza tip 2. T1 aksijalni (A) i T2 koronalni tomogram nakon operacije (B). Bilateralni akustički švanom (A). Multipli meningeomi falksa (B,↘ ↖) i tentorijuma levo (B, ⇦). Velika postoperativna meningokela (B, *).

A B

SINDROM STURGE-WEBER –DIMITRI (ENCEFALOTRIGEMINALNA ANGIOMATOZA)

Vaskularna malformacija sa kapilarnim venskim angiomima lica, horioidee, leptomeninga. Incidenca: 1/1000 mentalno nerazvijene dece

Klinički: epilepsija (90%) u 1. god života, mentalni deficit >50%, ukrštena hemipareza 35-65%, hemiatrofija tela kontralateralno od lokalizacije, ipsilateralni glaukom, homonimna hemianopsija.

CNS manifestacije: angiomi pije (najčešće parijetalnog lobusa), hemisferična ili fokalna kortikalna atrofija ispod angioma (anoksija usled "krađe" krvi), distrofična kortikalna kalcifikacije u vidu "tramvajskih šina"; glioza, zadebljala tabula ispod angioma, uvećane ispilateralne paranazalne šupljine.

Facijalne manifestacije-kongenitalni facijalni nevus – teleangiektazija trigeminalnog regiona, uglavnom 1. i 2. grane n.V, unilateralno:

-zahvatanje V1 grane je povezano sa angiomatozom okcipitalnog lobusa,

-V2 grane sa angiomatozom parijetalnog lobusa

-V3 povezan sa angiomatozom frontalnog lobusa.

Asocirane anomalije: heterotopija sive mase

Slika 5.. T2 aksijalni tomogram. Fokalna kortikalna atrofija desnog okcipitalnog pola sa znacima linearnih kalcifikacija (↗) u vidu "tramvajskih šina"

Slika 6. T1 aksijalni postkontrastni tomogram. Leptomeningealna kapilarna meningeomatoza uz atrofija levog okcipitalnog lobusa.

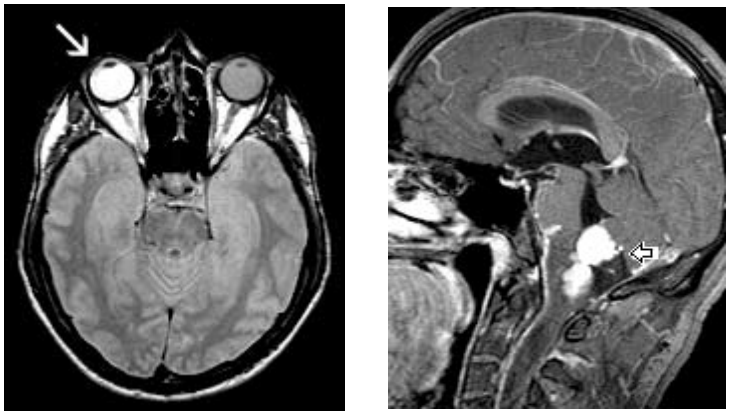
VON HIPPEL-LINDAU BOLEST

Retinalna, cerebelarna i visceralna angiomatoza (multipla) kao posledica vaskularne neoplazije (hemangioblastomi (HGB)). AD nasleđivanje
Lokalizacija: cerebelum (65%) > moždano stablo (20%)> kičmena moždina
Dijagnostički kriterijumi:
- više od jednog HGB CNS-a ili
- jedan HGB CNS-a + visceralne manifestacije
- jedna manifestacija von Hippel Lindau oboljenja + poznata familijarna istorija

Retinalna angiomatoza - *von Hipel tumor* (>45% pacijenata), najranija manifestacija bolesti, multipli u 66%, bilateralni u 50%.
HGB CNS-a - *Lindau tumor* (>40% pacijenata). Lokalizacija: cerebelum 65%, moždano stablo 20%. Multiple lezije u 15%. Do 20% HGB se mogu pojaviti u sklopu von Hippel Lindau oboljenja.

1. HGB kičmene moždine; siringomijelija
2. Papilarni cistadenom endolimfatičke vreće (gubitak sluha)

MR: HGB je T1 hipointenzan, T2 lako hiperintenzan sa tubularnim promenama unutar muralnog nodula koje odgovaraju uvećanim irigacionim i drenažnim krvnim sudovima. Tumor pokazuje intenzivno kontrastno pojačanje. Papilarni cistadenom – heterogena masa, nekad sa destrukcijom kosti
5.Visceralne manifestacije: karcinom bubrega (40%), feohromocitomi (15%), ciste parenhimskih organa., adenomi jetre.



Slika 7. PD aksijalni (A), T1 sagitalni postkontrastni (B) tomogram. Retinalna angiomatoza desno (A, ↘). HGB regije cerebelarnog vermisa i moždanog stabla (B,⇦)

A **B**

ATAXIA TELEANGIECTASIA (LOUIS-BAR SINDROM)

Autozomno-recesivno (AR) nasleđivanje; incidenca 1/40.000 rođenih. Kod pacijenata su prisutne cerebelarna degeneracija, dilatacija krvnih sudova (okulokutane kapilarne teleangiektazije), teška imunodeficijencija, izražena radijaciona senzitivnost. Pacijenti imaju sklonost ka razvoju malignih tumora (10-15%).
MR: cerebelarna kortikalna atrofija, hemoragija (usled rupture teleangiektatičnih krvnih sudova), embolijski infarkti. **Nijmegen breakage sy** pripada ataxia teleangiectasia grupi. Redak; AR nasleđivanje. MR: hipogeneza korpus kalozuma; gubitak posteriorne bele mase.

NEUROKUTANA MELANOZA

Dosad je opisano 100 slučajeva sa prisustvom melanotičnih gigantskih nevusa glave i vrata ili dorzalnog lumbalnog predela. Kod simptomatske forme, krize svesti ili znaci povišenog intrakranijalnog pritiska zbog razvoja intrakranijalnog melanoma se javljaju pre 2. godine života a prognoza je loša i završava se smrću. MR: abnormalna akumulacija melanocita u nivou leptomeningi (T1 hiper-, T2 hiposignal), anteriornih aspekata temporalnih lobusa (amigdala), cerebeluma, moždanog stabla, talamusa i donjih

aspekata frontalnih lobusa. Melanotički depoziti oko cerebeluma i stabla mogu dovesti do hipoplazije dok malignom trasnformacijom u melanom ,stvaraju efekat mase i opstruktivni hidrocefalus.

INCONTINENTIA PIGMENTI (BLOCH-SULZBERGER SY)

Redak entitet vezan za X hromozom sa ekscesivnom depozicijom melanina. Poremećaj je znatno češći kod muškaraca – 1:30, sa kožnim promenama, displazijom zubi i skeleta, okularnim abnormalnostima i promenama CNS kao posledica neuronalnog gubitka i kortikalnih displazija. CNS je zahvaćen u 30-50% uz mentalnu retardaciju, epileptičke napade, hemiparezu. MR: T2 hiperintenzne lezije korteksa/ supkortikalne bele mase u «watershed» teritoriji što implicira vaskularnu genezu. Kožne promene nestaju u adolescenciji ali može zaostati rezidualni neurološki deficit - krize svesti, mišićni spazmi ili blaga paraliza.

SINDROM EPIDERMALNOG NEVUSA

Javlja se sporadično i to pojavom nevusa, okularnih displazija (kolobom) te malformacijama razvoja moždanog korteksa (hemimegalencefalija, polimikrogirija). 50% pacijenata ima epileptične napade. Od epileptogenih lezija sreću se gliomatoza, heterotopija sive mase, porencefalija. Pacijenti su mentalno retardirani.

HIPOMELANOZA (ITO)

Čest NKS ali nije specifičan entitet već klinički sindrom koji obuhvata multiple kožne i moždane anomalije. AD nasleđivanje.
Kožne anomalije: hipomelanoza u više od 2 dermatoma, nevusi, heterohromija.
Anomalije CNS: atrofija, hemimegalencefalija, heterotopija sive mase, polimikrogirija, lizencefalija.
Epi-manifestacije: infantilni spazmi, motorni i parcijalni motorni napadi, mioklonije.
Ostale anomalije: hemihipotrofija, abnormalnosti esktremiteta, lica i lobanje, hipotonija

SINDROM BAZOCELULARNOG NEVUSA (GORLIN)

AD, prekancerozno oboljenje sa multiplim bazocelularnim nevusima koji evoluiraju u karcinom. Kod pacijenata se javljaju i odontogene keratociste, kalcifikacije falksa, anomalije skeleta (rebra, pršljenovi), makrocefalija. Povećana je incidenca meduloblastoma, meningeoma te fibroma, fibrosarkoma

Posterior fossa malformation
Haemangiom facial
Arterial anomalies
Cardiac anomalies (+ koarktacija aorte) **PHACES sy**
Eye anomalies
Sternal cleft

Arterijske anomalije: perzistiranje primitivnih arterija ili češće odsustvo većih vratnih i intrakranijalnih arterija (ACI, ACE, AV, ACP, PICA) sa velikim rizikom razvoja aneurizmi
Anomalije CNS: DW, cerebelarna hipoplazija, kortikalna displazija.
Razlikovanje PHACES od SW sindroma: SW podrazumeva nevus flammeus lica koju prati kapilarna/ venska malformacija usled oštećene venske drenaže uz progresivnu moždanu leziju dok se PHACES sy sastoji od kutanih hemangioma uz perzistiranje primitivnih arterija ili odsustvo većih intrakranijalnih arterija.

DIFUZNA NEONATALNA HEMANGIOMATOZA

Predstavlja kompleks anomalija sa zahvatanjem kože, jetre, pluća, mozga i creva. Uzrok smrti je kongestivna srčana insuficijencija.

PROGRESIVNA FACIJALNA HEMIATROFIJA (PARRY – ROMBERG)

Moguća autoimuna etiologija. Kod pacijenata se razvija sporoprogredirajuća atrofija kože i mekih tkiva polovine lica iznad nazolabijalne brazde, češće s leve strane i kod ženskog pola. Koža postaje hiperpigmentovana. Od neuroloških poremećaja javljaju se parcijalni epi-napadi i epizode trigeminalne neuralgije. Početak oboljenja je između 5. i 15. godine života a nakon 2-10 godina proces ulazi u stabilnu fazu.

OKULOCEREBROKUTANI SINDROM (DELLEMAN)

Vrlo retka. Orbitalne ciste, kompleksne cerebralne malformacije (polimikrogirija, lizencefalija, agenezija korpus kalozuma, Dandy Walker malformacije, teška encephalopatija) i fokalna dermalna hipo- i aplazija.

ENCEPHALOCRANIOCUTANEOUS LIPOMATOSIS (HABERLAND)

Vrlo retka. Unilateralni lipomi skalpa, lica i očiju sa ipsilateralnim cerebralnim malformacijama (intrakranijalne ciste i agenezija korpus kalozuma)

LITERATURA

1. Atlas WS. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Philadelphia, Lippincott Wiliams and Wilkins, 1996.
2. Baleriaux D, Dal Pozzo G, Parizel PM, Salvolini U. Syllabus: ERASMUS course on Magnetic Resonance Imaging – Central nervous system II, 1997.
3. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain. In: Barkovich AJ, ed. Pediatric neuroimaging. New York, Raven Press, 1990.
4. Bittner RC, Rossdentacher R. Leitfade Radiologie. Indikationene, Befundung, Arbeitsechniken, Diferential Diagnose. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, 1996.
5. Dähnert W. Radiology Review Manual. Baltimore: Wiliams & Wilkins 2002.
6. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB. Clinical magnetic resonance imaging. Philadelphia. Saunders Elseiver 2006:
7. Faerber EN. CNS Magnetic Resonance Imaging in infants and Children. London: Mac Keith Press. 1995;181-3.
8. Grossman CB. MRI and CT of the Head and Spine, Wiliams and Wilkins, 1995.
9. Lee JK, Sturat SS, Stanley RJ et al. CT with MRI correlation Vol2. Lippincot-Raven Philadelphia, 1997.
10. Osborne AG, Diagnostic Imaging Brain. Salt Lake City, Amyrsis, 2004.
11. Ross JS, Brant-Zawadzki M, Moore KR. Diagnostic Imaging Brain. Salt Lake City, Amyrsis, 2004.
12. van der Knap MS, Valk J. Classification of congenital abnormalities of the CNS. AJNR 9:315-326, 1988.
13. Yock DH. Magnetic Resonance Imaging of CNS Disease - A Teaching File. St.Louis Mosby-Year Book 2002.
14. Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF. Neuroimaging – clinical and physical principles. Springer New York 1997.

9. ЕПИЛЕПТОЛОШКА ШКОЛА

Бечићи, 5-7. октобар, 2007

ИНОВАТИВНИ И ГЕНЕРИЧКИ ЛЕКОВИ У ЛЕЧЕЊУ ЕПИЛЕПСИЈЕ – ФАРМАКОЛОШКИ, КЛИНИЧКИ И ЕКОНОМСКИ АСПЕКТИ

Проф.др Небојша Јовић

Адреса:

Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину
Др.Суботића 6а
11 000 Београд, Србија

E-mail: Nebojsa.Jovic.npk@gmail.com;
epi.savezliga@eunet.yu

BRAND-NAME AND GENERIC DRUGS IN THE THERAPY OF EPILEPSY-PHARMACOLOGICAL, CLINICAL AND ECONOMIC ISSUES

Nebojša Jović
Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Epilepsy is unique in its potential adverse psycho-social implications. The economic advantages of substituting clinically similar, but less expensive medications are evident in some cases. However, while bioequivalent, not all generic medications are clinically equivalent. Single regulatory limit fails to account for both intraindividual and interindividual variation in bioavailability. Some predictable risks of switching formulations are related to pharmacokinetic and biopharmaceutical differences between brand-name and generic drugs.

There are possible consequences of substituting brand-name antiepileptic drugs with their generic counter-parts and one generic drug with another in the treatment of epilepsy. Seizure breakworth and/or adverse events and toxicity could be triggered by switching formulations.

The difference in bioavailability and therapeutic equivalence (in drug exposure) lead that switching contrai-ndicated in some epileptic categories: a) patients with freedom of seizures and without adverse effects, achieved by maximal doses of AEDs, b) patients with long-term remission of seizures, taking small AEDs doses, or undergoing dose reduction and in c) patients with altered pharmacokinetics (newborn, infants, persons >65 year-old, pregnant woman, persons with disorder of absorption, metabolism or drug elimination).

Pharmacists should not substitute brands without the consent of both physician and patient. The physician should inform the patient of the possible consequences related to the substitution of AED formulations.

Certain health authorities have excluded AEDs from overall policy recommendations on generic prescribing.

An effective pharmacovigilance network would need to be created to perform periodic pharmacoepidemiologic surveys of MD and specialist to elicit any observed differences between the brand name and generic drugs.

The total economic costs associated with increased rate of breakthrough seizures and adverse events resulting from potential unequivocal clinical outcomes could overpass initial savings. The principle of prescribing the most effective medication with the fewest adverse effects should not be sacrificed on the basis of costs alone.

УВОД

Епилепсија је веома честа хронична неуролошка болест са преваленцијом од 0.5-1% у већини земаља. Антиепилептички лекови (АЕЛ) се углавном не сматрају скупим, али због обимног прописивања ових препарата трошкови лечења болесника с епилепсијом постају високи, па је повећан економски интерес да се они смање.

Епилептички напади су најчешће непредвидиви, јављају се без упозорења, нагло и различите су тежине и трајања. Могу узроковати пад и повреде а ретко и смртни исход. Поремећаји когнитивног и психосоцијалног функционисања неретко, кључно снижавају квалитет живота ових болесника. Стигма-тизација, социјална изолација, едукативна депривација и рестрикције представљају значајне карак-те-ристике ове популације. Напади могу узроковати губитак возачке дозволе, па и посла и независности у подгрупи болесника (Jacoby и сар. 1996).

Већина болесника (око 65-70%) с епилепсијом постижу потпуну или задовољавајућу дуготрајну контролу напада, применом одговарајућег АЕЛ, прописаног у адекватним дозама. Добра комплијанса и придржавање болесника препорученог дозног режима су притом од посебне важности.

Принципи добре клиничке праксе
- оптимална контрола епилептичких напада применом АЕЛ избора
- у дози која даје максималну контролу напада без значајних нежељених дејстава

1. оптимална контрола напада и
2. одсуство нежељених дејстава
одређују вредност АЕЛ и квалитет лечења

Ове карактеристике су непосредно везане за биорасположивост лека која одређује биоеквиваленцију и терапијску еквиваленцију лека

Антиепилептички лекови представљају специфичну класу лекова. Многи, АЕЛ, посебно конвенционални (тзв.стари лекови) имају компликовану фармакокинетику и значајна дозно-зависна нежељена дејства, што уз узан терапијски прозор води неопходном опрезу при титрацији дозе код сваког појединачног болесника. Било какав губитак контроле напада носи ризик од повреде и последица на психо-социјалном плану.

Питање замене иновативних лекова генеричким облицима, различито је решено у различитим земљама. Владине агенција за лекове у Шведској и другим скандинавским земљама, изузеле су АЕЛ из могућности замене генеричким препаратима. С друге стране је нпр. Белгија где државне институције воде рачуна само о трошковима лечења (Kramer и сар. 2007).

ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА ЕПИЛЕПСИЈЕ

Трошкови лечења епилепсије су релативно високи и сматра се да у већини земаља досежу до 1.1% укупних трошкова за очување здравља. У САД су укупни трошкови за 2 300 000 болесника с епилепсијом (од почетка болести до смрти) процењени на више милијарди USA$ (Begley и сар. 2000). Пораст трошкова је настао због већег броја болесника старијих од 65 година (увећање ове популације) а са друге стране због пораста трошкова АЕЛ. Укупни трошкови лечења једног болесника са добро контролисаним нападима су вишеструко нижи у поређењу са пацијентима који имају честе нападе (Табела 1). У Уједињеном Краљевству укупни трошкови за популацију с епилепсијом износе 1930 милиона фунти (2895 милиона USA$) укључујући годишњи износ од 18 милиона фунти (27 милиона USA$) (Cockerel et al. 1994). Разлике у износу трошкова између

добро контролисаних одраслих болесника и оних са фармако-резистентним нападима у Италији су приказане у Табели (Beghi et al. 2004).

Табела 1. Трошкови лечења епилепсије у неким развијеним земљама

Карактеристике болесника	Годишњи трошкови по болеснику	Литература
Ново-дијагностикована епилепсија	976 € (директни трошкови)	Beghi et al. 2004
Болесник са добро контролисаним нападима	1630 фунти (2445 USA$) (УК) 830-894 € (ретки напади), 561 € (ремисија) (Италија)	Cockerel et al. 1994 Beghi et al. 2004
Болесник са честим нападима	4167 f (6251 USA$) (УК) 2190 - 3619 € (Италија)	Cockerel et al. 1994 Beghi et al. 2004
Одрасли болесник	1480 USA$ (САД)	Halpern et al. 2000
Дете с епилепсијом	1740 USA$ (САД)	Halpern et al. 2000

Анализа трошкова примене 4 АЕЛ –карбамазепина, фенитоина, валпроата и ламотригина (КБЗ, ФТ, ВАЛ и ЛТГ) у 12 земаља Европске Уније, показала је да су трошкови лечења групе која прима ЛТГ 2-3 пута више у односу на наведене конвенционалне лекове (Majkowski и сар.2000). Трошкови лечења болесника с епилепсијом у Европи, значајно су већи од оних у САД. Аналогно податку да директни трошкови у УК износе 65% укупног износа, годишњи директни трошак у САД по пацијенту износи 521 USA$. Ниже цене лечења болесника с епилепсијом у САД резултат су концепта по коме је АЕЛ првог избора из групе конвенционалних, најчешће ФТ и да 70% болесника користе генеричке лекове (Wilner 2004). Majkowski и сар. (2004) наводе да нема научног оправдања за тако честу примену ФТ као лека избора у САД, имајући у виду да су фармакокинетске студије показале да подешавање доза ФТ може бити тешко и да овај лек изазива честа нежељена дејства.

Често се изражавају само директни трошкови лечења епилепсије. Индиректни (губитак возачке дозволе, запослења и др.) се теже могу приказати. Разматрање трошкова зависи од економске моћи појединачне земље и њеног система здравствене заштите. Разлике постоје и иумеђу развијених земаља (већа цена просечне дозе ЛТГ у односу на топирамат /ТПМ/ у УК, непостојање такве разлике у САД нпр.). Ово питање је посебно деликатно у земљама у развоју, па се о универзалним фамакоекономским аспектима тешко може говорити (Jobs и Holmes, 2004).

Студије односа трошак-ефикасност разликују се у зависности од низа клиничких параметара: иницијална или додатна терапија, добро контролисани или пацијенти са резистентним нападима, болесници лечени у болницама или амбулатни пацијенти и др.

2.1. Анализа трошкова

У табели 2 су приказани најважнији директни и индиректни трошкови лечења епилепсије (Jobs, Holmes, 2004). Методологија ове анализе може бити различита (укупни трошкови болести, cost-benefit, cost-utility-трошкови се корелишу са нивоом контроле напада и временом повољног квалитета живота, cost-minimization - поређење трошкова за постизање ефеката применом разних облика терапије).

Табела 2. Директни и посредни трошкови лечења епилепсије

Директни трошкови
увођење аел
амбулантни прегледи
лечење ургентних стања
интензивна нега
дијагностички поступци (ЕЕГ, неуросликање и др.)
лабораторијске претраге (рутинске + ниво АЕЛ)
превоз болесника
хирургија епилепсије
Посредни трошкови
губитак прихода и радне способности
снижење економске моћи породице
специјална едукација
трошкови институционализације
пораст морталитета
лечење нежељених дејстава

На терапијску одлуку утиче низа различитих чинилаца (Табела 3). **Који АЕЛ одабрати?** Сваки терапеут полази од основних циљева: што боља контрола напада и одсуство нежељених дејстава. То није увек једноставно, уколико постоји и економски притисак болесника, фондова за здравствено осигурање, владиних институција и здравственог система да се изврши замена јевтинијим леком.

Медицинске, социјалне и економске последице лоше контролисаних напада, могу бити велике. Учестали напади могу бити удружени са значајним ризиком од смртног исхода (смрт током напада, епилептичког статуса, задеса или због суицида, нагла изненадна смрт), повреде, когнитивног нарушења и психосоцијалних проблема. Ризик од SUDEP-а је 1:2500/годишње код болесника који су без напада > 2године, а 1:200 код оних са активном епилепсијом (Nashef и сар.1995). Болесници без напада имају ниску стопу смртности, и ретко се задесно повређују за разлику од оних којима имају учестале нападе.

Табела 3. Фактори од значаја за избор АЕЛ

Чиниоци који утичу на доношење терапијске одлуке
Дијагноза типа епилепсије /епилептичког синдрома
Делотворност у сузбијању напада
Нежељена дејства АЕЛ
Интеракције АЕЛ са другим лековима и храном
Избор АЕЛ од стране болесника
Коморбидна медицинска стања и болести
Репродуктивни статус болесника
Начин примене лека
Потребно праћење терапије
Комплијанса
Познавање одређених АЕЛ од стране терапеута
Економско стање болесника и здравствено осигурање
Трошкови лечења

Учестали напади не утичу само на морталитет, морбидитет и укупни квалитет живота, већ и значајно повећавају трошкове лечења.

За систем јавног здравља снижени трошкови представљају основну предност генеричке супституције.

Проблем замене једног облика лека другим не постоји само у области антиепилептичких лекова (АЕЛ) већ се јавља и код препарата намењених лечењу других хроничних болести. Yu и сар. (2004) су закључили да је генерички облик (ГЛ) флуоксетина мање делотворан и показује већу токсичност у односу на оригинални Prozac. Слична запажања су публикована и у односу на клозапин који се користи у лечењу схизофреније. Посебна пажња се препоручује за психотропне, антиепилептичке и лекове за третман кардиоваскуларних болести, јер замена иновативног облика генеричким може бити праћена разликама у стопи апсорпције у износу од 40-60%, што је неретко праћено последицама.

3. БИОФАРМАЦЕУТСКИ, ФАРМАКОКИНЕТИЧКИ И ФАРМАКОЛОШКИ АСПЕКТИ ЕКВИВАЛЕНЦИЈЕ ГЕНЕРИЧКИХ ЛЕКОВА

Анализа расположиве, релевантне литературе и досадашњег клиничког искуства показује да су бројни фармаконетички и биофармацеутски параметри укључени у предвидљиви ризик од замене једног облика лека другим у посебним категоријама болесника.

На један од кључних проблема се наилази у терминологији коришћеној за дефинисање биоеквиваленције. Према биофармацеутској дефиницији:

биолошки (фармаколошки) еквивалент је препарат који садржи исти износ исте терапијске супстанције у истом дозном облику и који примењен истој особи према истом дозном режиму показује поредиву биорасположивост

терапијски еквивалент је фармаколошки еквивалент који примењен истој особи према истом дозном режиму показује аналогна дејства, делотворност или токсичност.

Да би генерички препарат могао да замени оригинални лек, мора показати фармаколошку и биоеквиваленцију.

Биоеквиваленција је поредивост биорасположивости ≥2 лека, у смислу да су два препарата или формулације које садрже исти активни састојак биоеквивалентне уколико су исте њихове стопе и обим апсорпције (Davies, 2001; Borgerini, 2003). Биоеквиваленција се може изразити и кроз исти концентрацијски профил постигнут у одређеном временском интервалу. *Биоеквиваленција међутим, значи да два различита лека имају исти ефекат код истог болесника* (то је оно што терапеута највише интересује) (Majkowski и сар. 2004). У неким случајевима, два препарата могу бити еквивалентни по биорасположивости али не и по терапијским ефектима.

Допуштено је да се ГЛ разликује по ексципијенсу, као и по изгледу препарата (облик, боја, величина таблета). Ове разлике могу утицати на апсорпцију лека а затим и на фармакокинетичка својства. Шта више, полуживот ГЛ не мора бити исти као код иновативног лека (Kramer и сар. 2007).

3.1. Биоеквиваленција

Биоеквиваленција представља кључну тачку у развоју АЕЛ. Од произвођача ГЛ се захтева да докажу биоеквиваленцију (“essential similarity”) њихових продуката са оригиналним лековима. У фамакокинетици, термин *биоеквиваленција* се односи на стопу апсорпције активног састојка лека и обим у коме се он апсорбује и постаје доступан на месту деловања. Биорасположивост генеричког препарата се изражава преко релативне биорасположивости, засноване на поређењу његове AUC са вредношћу овог параметра код оригиналног лека.

Дефиниција (FDA): Одсуство значајне разлике у стопи и обиму у коме активни састојак или активни метаболит фармацеутски еквивалентног препарата или фармацеутске замене, постаје доступан на месту деловања лека, када се примени у истој моларној дози и под сличним условима

у студијама дизајнираним на одговарајући начин. Европска Унија захтева од произвођача да генерички лек покаже његову основну сличност са маркетиншки доступним леком, тј. 1) да има исти износ и врсту активне супстанције, 2) исти пут примене и 3) исту терапијску делотворност, изражену биоеквиваленцијом, као и оригинални лек.

Произвођач генеричког лека није обавезан да доказује терапијску еквиваленцију, што би захтевало спровођење студија делотворности и безбедности лека, већ једино треба да докаже биоелвиваленцију са иновативним леком (Borgerini, 2003).

Изворни захтеви СЗО (1970) су подразумевали да генерички и иновативни АЕЛ треба да буду у оквиру ±20% релеватних фармакокинетских параметара. То је значило да генерички облик може бити одобрен иако се у неком од посматраних параметара разликује за 40% у односу на иновативни лек. Касније (1986) је додат захтев за 90% интервала поверења (CI) односа између фармакокинетичких параметара гениричких и оригиналних лекова треба да прати распон од 80-120%. Горњи лимит је 1992. године померен на 125% (Sommerville, 2006).

Тај распон је исувише широк да би омогућио безбедну примену АЕЛ са уским терапијским индексом. У актуелној ситуацији, где постоји више генеричких препарата истог лека, замена једног ГЛ другим ГЛ може биоти удружена са већим ризиком по пацијента него замена оригиналног лека генериком. Разлог томе је што се дозвољени распон посматра само у односу на референтни лек, па се два ГЛ могу међусобно разликовати значајно изнад ових граница, а да то не спречава њихову тржишну дистрибуцију.

The FDA у документу који је означен као "Orange Book"(2007) наводи да је генерички лек терапијски еквивалентан референтном (најчешће иновативном) леку ако садржи исту количину активног састојка у истом дозном облику и испуњава исте стандарде прописане за јачину, квалитет, чистоћу и истоветност. У овом документу је наведена листа ГЛ који су "прошли" тест биоеквивалнције. Европска агенција за процену медицинских препарата (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) сматра да је биоеквиваленција између генеричких и иновацијских лекова постигнута када у распону од 80-125%, уз CI од 90%, генерички лек одговара иновативном на нивоу два кључна фармакокинетичка параметра (а. поље испод кривуље која приказује концентрацију лека насталу применом појединачне дозе у временском интервалу t (AUC) и б. постигнута максимална концентрација (Cmax) (Community code, 2001). FDA прихвата варијације Cmax и AUC у износу од 20-25% за производе који се сматрају биоеквивалентним, што је значајно мање у поређењу са -5% до 5% што представља стандард за иновативне лекове. Уколико се ово примени на замену једног ГЛ другим, значи да би биорасположивост могла да буде повећана за 56% или снижена за 36%. Насупрот томе, дозвољене флуктуације у оквиру иновативног лека значајно су мање. За оригинални ламотригин према прописима у Великој Британији, то значи да износ екципијента и активних састојака мора бити строго контролисан у износу до 1 мг (0.5% просечне дневне дозе). Разлике у биорасположивости између разних облика фенитоина се процењују у великом распону од 74% до 142% (Jobst и Holmes, 2004).

Bialer и сар.(1998) сматрајуда и други фармакокинетички параметри треба да буду укључени у процену биоеквиваленције (просечно време ретенције лека у телу, трајање терапијског платоа, проценат флуктуације криве концентрације лека у фази терапије одржавања применом циљне дозе лека).

Од произвођача ГЛ се не захтева да обезбеде **апсорпцију** свог препарата, еквивалентну са референтним леком. Разлике између оригиналног лека и генеричких облика су највећим делом везане за лошу растворљивост лека у воденим растварачима (нпр. ФТ и КБЗ). Веће стопе апсорпције могу бити удружене са већом инциденцијом нежељених дејстава. У једној од студија је показано да генерички облици имају бржу апсорпцију у поређењу са иновативним леком, што је имало за последицу чешћу појаву поспаности (Olling и сар. 1999). Прихваћени начин модификације хемијских и биолошких својстава лека без промене његове структуре, најчешће

подразумева промену његовог облика (од слободне базе или киселине у со) у циљу побољшања његове фармакокинетике, апсорпције или физичко-хемијских карактеристика. Извесно је међутим да ова промена облика доводи до разлика у стопи апсорпције, токсичности и стабилности активне компоненте (Davies, 2001). Храна узета уз лек може такође утицати на биоеквиваленцију (Meredith, 2003).

Иако ексципијенси у генеричким препартима нису регулисани посебним прописима, ове супстанције не могу бити сматране за неактивне или инертне (Borgherini, 2003). Ексципијенси (носачи, испуне, супстанције које олакшавају растворљивост) такође имају значајну улогу. Присуство лактозе или глутена нпр. може пореметити перисталтику и апспрпцију лека код болесника са интолеранцијом на лактозу. Познати пример ефеката замене ексципијенаса довео је до масовне интоксикације генеричким фенитоином у Аустралији, што је довело до повлачења лека са тржишта (Tyrer и сар.1970).

Технолошки облик лека одређује с једне стране, брзину ослобађања активне супстанције из таблета или капсула и њихову апсорпцију, а с друге отпорност препарата на услове чувања лека (температура, влажност и др.). Разлике између иновативног и ГЛ по овим својствима, такође могу имати утицај на биорасположивост лека (Majkowski и сар.2004).

Генерички лек је процењен само на **здравим, одраслим добровољцима** (24-36 особа), а требало би да покаже прихватљиву биеквиваленцију са оригиналним леком, где се ова процена врши на великом броју пацијената којима је лек намењен. Постојање значајних интериндивидуалних разлика у фармакокинетици лека је на тај начин заобиђено. Клинички чиниоци који се односе на појединачног болесника (коморбидна стања и болести, интеракције са другим лековима коришћеним у ко-медикацији, дијета, утицај хране или гладовоња, гастроинтестинална својства-желудачна pH, крвни проток, бактеријска флора..) могу утицати на фармакокинетичка својства лека и узроковати разлике између оригиналног лека и генеричког облика, које не могу да се покажу у популацији здравих, одраслих добровољаца (Meredith, 2003). Какви су фактори биоеквиваленције код особа које имају генетичке варијације у ензимској активности? Проценом само малог броја здравих добровољаца не узима се у обзир улога и ниво P-глико-протеинских транспортера и MRP (протеина удружених са резистенцијом на више лекова) у дистрибуцији АЕЛ који доспеју у циркулацију и сматрају се важним у развоју фармакорезистенције на антиепилептичке лекове. Велике су интериндивидуалне разлике у експресији цитохром P450 и CYP3A4 (главни изоензим у метаболизму КБЗ, етосуксимида-ЕСМ и тиагабина-ТГБ), CYPP2C9 и CYP2C19 (изоензими који метаболишу ФТ), које су узроковане генским полиморфизмом. Ове разлике су у основи великих разлика у метаболизму АЕЛ (Majkowski и сар.2004). Стога **фармакогенетичке разлике** у дистрибуцији и метаболизму АЕЛ могу објаснити зашто се биорасположивост одређена у групи здравих, одраслих особа не мора применити на хетерогену популацију с епилепсијом а нарочито не на појединачног болесника.

Многи болесници због **ко-морбидних болести и стања** узимају друге лекове, који могу утицати на метаболизам АЕЛ (Berg, 2007). Популација деце и старих с епилепсијом није обухваћена оваквом проценом биоеквиваленције (здраве, одрасле особе), иако они представљају значајне и бројне категорије болесника. Ово има за последицу додатну неизвесност уколико се врши замена оригиналног лека генериком.

Значајан је број АЕЛ који се не примењују **само у једној дневној дози** и захтевају одржавање стабилне концентрације вишекратним узимањем лека, да би се постигао жељени терапијски одговор. Ова концентрација одржавања је углавном виша од оне која се добије после примене само једне дозе АЕЛ, нарочито уколико је она дата здравим одраслим добровољцима. Процена стабилне, циљне концентра-ције АЕЛ на основу његове фармакокинетике после узимања једне дозе лека није једноставна за АЕЛ који немају линеарну фармакокинетику, тј. који су дозно-зависни (ФТ), или им је фармакокинетика зависна од временског интервала примене (аутоиндукција метаболизма КБЗ или иницијална фаза примене ЛТГ). Током дуготрајне примене,

разлике међу АЕЛ који се дају заједно, могу постати још веће. После само једне дозе, не постоји увид у акумулацију активних метаболита неких АЕЛ (10,11-епоксид код КБЗ, моно-хидроксид-дериват код ОХС и др.), која је могућа после дуготрајног давања лека. Процена биоеквиваленције после узимања једне дозе не мора бити релевантна за хроничну примену.

Преклиничке студије су показале да напади по себи, могу изменити дејство АЕЛ. Примери за овај феномен су: нежељена дејства која се могу појачати после примене антагониста NMDA рецептора на kindling моделу и слабљење дејства бензодиазепина у покушају заустављања епилептичког статуса. Напади могу индуковати MDR1 ген који кодира за P-гликопротеин, што води порасту експресије протеинског транспорта АЕЛ и њиховој елиминацији преко крвно-мождане препреке. Напади или епизода епилептичког статуса, узроковани заменом облика лека, могу имати додатни неповољни ефекат на концентрацију лека у мозгу. Повратак на претходну терапију не мора довести до успостављања претходнох нивоа контроле, што се може објаснити редукованом расположивости АЕЛ у епилептичком фокусу (Rizzi и сар. 2002).

Од генеричког препарата се захтева да његови неактивни састојци морају бити безбедни по пацијента, али се могу разликовати по врсти и количини. Активни састојци, међутим, морају бити идентични по типу, количини и сразмери са неактивним компонентама препарата.

Разлози за разлике у биорасположивости између оригиналног и генеричког лека
- лоша растворљивост у воденом раствачу
- ниски / уски терапијски индекс
- не-линијска или од времена зависна фармакокинетика
- утицај генског полиморфизма на дистрибуцију и метаболизам лека

3.2. Терапијска еквиваленција

Постоји забринутост да стандардна дефиниција “essential similarity” између ГЛ и иновативног лека није довољно јасна за групу АЕЛ. Већина терапеута сматрају да АЕЛ имају **узак терапијски индекс** па стога могу да чине мале измене у дозном режиму у износу од 5-10% као одговор на клиничке догађаје као што су појава напада или развој нежељених дејстава. Са становишта произвођача ГЛ, битна сличност са оригиналним леком се односи на биорасположивост, **без потребе да се докаже терапијска еквиваленција (тј. делотворност и безбедност).**

1. Да ли процена биоеквиваленције, извршена у пар десетина здравих одраслих особа тачно одражава биоеквиваленцију у стварном животу, код болесних особа?
2. Да ли се параметри за процену биоеквиваленције могу сматрати аутоматски довољним за процену терапијске еквиваленције?
3. Да ли је ризик од нарушења клиничког стања због замене облика лека такав, да се може прихватити у популацији с епилепсијом?

Свега неколико клиничких студија, спроведено је у циљу процене терапијске еквиваленције. Ове студије не потврђују постојање терапијске еквиваленције између оригиналног и генеричког лека, али су недовољне снаге да би пружиле доказе који имају квалитет препоруке (Crawford et al. 2006). У њима је приказано да је до погоршања контроле напада или до појаве нежељених дејстава дошло у 10-35% болесника (Kremer и сар.2007). Berg (2007) позива на акцију америчке лекаре да пријављују анегдотске случајеве својих болесника у којих је дошло до погоршања контроле напада или појаве нежељених дејстава услед замене иновативног лека генеричким обликом (систем MedWatch) не чекајући спровођење скупих студија. Критичан број оваквих приказа може покренути промену становишта FDA по овом питању.

У процени еквиваленције АЕЛ, иновативних и генеричких, значајну улогу има и практично искуство у замени облика лека. То је један од разлога због чега се већина студија и клиничких запажања односе на ФТ, КБЗ, ВАЛ и примидон, конвенционалне лекове који су у вишедецеинској употреби. Искуство у замени нових АЕЛ (ЛТГ, ГБП, ОЌБЗ) генеричким обликом, пуно је скромније. Нови АЕЛ показују боља фармакокинетичка својства и имају умеренија нежељена дејства у односу на старије лекове.

Gervasoni и сар. (2004) су поредили физичко-хемијска својства таблета оригиналног КБЗ са два генеричка препарата (immediate release облик). Све таблете су набављене у апотеци и њихов рок важности био је 1 годину после времена тестирања. Закључили су да међу таблетама постоји висока разлика у стопи растворљивости, укључујући и веома ниску (2,3%) која не задовољавају потребне стандарде и није биоеквивавелнтне за примену код људи.

4. ПРИМЕНА ГЕНЕРИЧКИХ ЛЕКОВА У ЛЕЧЕЊУ ЕПИЛЕПСИЈЕ КЛИНИЧКО ИСКУСТВО И ЗАПАЖАЊА

Литература која се односи на клиничке аспекте конверзије иновативних на генеричке лекове, пружа повремено супротстављене резултате и не доноси опште прихваћене закључке (Borgherini, 2003). Већина аутора сматрају да замена оригиналног препарата ГЛ или обратно, може имати неповољне утицаје на клинички ток епилепсије. С друге стране, резултати неких радова не подржавају ово мишљење. Највећи број радова односи се на конвенционалне АЕЛ (ФТ, КБЗ, ВПА, и примидон). У овој групи лекова, проблем замене иновативног фенитоина генеричким облицима, најчешће је описиван, јер овај лек представља пример фактора ризика овакве замене због терапијске не-еквиваленције.

4.1. Ново-дијагностикована епилепсија

Код болесника са **ново-дијагностикованом епилепсијом** терапеут одлучује да ли да иницијалну терапију започне иновативним или генеричким препаратом (Crawford et al.,1996). У случајевима ново-дијагностикованих болесника, терапија епилепсије се може започети иновативним или генеричким леком у складу са принципима оптималног антиепилептичког третмана који подразумева добру контролу напада и одсуство нежељених дејстава. Код већине болесника, контрола напада се обично постиже умереним дозама лека а могућност флуктуација у серумским концентрацијама лека није од пресудне важности, за разлику од случајева где су плазматски нивои близу горњих или доњих терапијских граница.
Притом, треба водити рачуна о томе да се ради о дуготрајном лечењу, потреби да се мењају облици истог лека (сируп у таблете нпр.) или да се прилагођава доза уколико оптимална контрола није постигнута почетном дозом. Сви генерички лекови немају нити све потребне облике (нпр. има их само у таблетама), нити све дозе које могу пратити различите узрасте и телесну масу.

Од посебне важности при доношењу одлуке да се почне са применом ГЛ, је постојање гаранције да ће снабдевање бити стабилно, да болесници не би били принуђени да мењају облике АЕЛ и прелазе на друге генеричке препарате или иновативни облик, уколико се престане било са производњом, било са снабдевањем иницијалног генеричког лека.

Слично може важити и за случајеве са хроничном епилепсијом, код којих је постигнута добра контрола напада са умереним серумским концентрацијама лека. У већини случајева, код обе групе болесника би примена коректно произведеног генеричког препарата била без значајних неповољних клиничких промена. Овде је оправдано узимање трошкова лека у разматрање, при чему терапеут може изабрати генерички препарат, уколико је овај облик у складу са законским и регулативним захтевима за примену у терапијске сврхе.

4.2 Најчешће прописивани конвенционални АЕЛ у Србији су валпроати и карбамазепин, па ће њима бити посвећено нешто више простора у тексту.

Укрштена студија на 26 здравих добровољаца имала је за циљ да упореди биоеквиваленцијку оригиналног и генеричког **диазепама** (Locniskar и сар. 1989). Дате су таблете од 10 мг у две одвојене дозе, а концентрација је мерена 264 часа после сваке примене. Мерена је и стопа конверзије у десметил-диазепам. Нађена је статистички значајна разлика C_{max} и AUC у прилог оригиналног диазепама. C_{max} иновативног диазепама је био значајно виши (394 према 247 ng/ml), а AUC генеричког облика је била значајно нижа у односу на оригинални лек (6614 vs. 7552 ng/ml/$^{-1}$/h), Нивои десметил-диазепама су били слични. Стопа апсорпције генеричког облика била је значајно нижа што је резултовало у губитку терапијске еквиваленције.

Фенитоин има лошу растворљивост у води, узак терапијски индекс и не-линијску фармакокинетику. Велики је број чланака посвећен биорасположивости ФТ. Rosenbaum и сар.(1993) су испитали групу од 36 болесника код којих је извршена замена оригиналног фенитоина генеричким обликом. Нашли су да су нивои лека били за 31% нижи код болесника који су узимали генерички лек у поређењу са концентрацијама које су имали уз оригинални препарат. Иако је генерички облик ФТ задовољавао FDA стандарде за биоеквиваленцију, истраживачи су закључили да постоје значајне разлике у апсорпционом профилу. Касније студије су потврдиле ове налазе (Borgerini, 2003).

Валпроати

У отворено-рандомизованој студији 64 болесника са умном недовољношћу, који су 4 недеље примали оригинални препарат **валпроичне киселине** а затим наредне 4 недеље његову генеричку замену, Vadney и Kraushaat (1997), нису запазили разлику у учесталости напада, нити у серумској концентрацији ВПА. За разлику од ове, низ других студија, укључујући и ону коју је спровела FDA, показале су разлику у биорасположивости препарата ВПА, значајно чешћа гастроинтестинална нежељена дејства код болесника који су узимали генерички облик (Mattson, 2002), пад серумске концентрације ВПА после замене оригиналног лека генеричким обликом са појавом рецидива напада после вишегодишње потпуне контроле (MacDonald, 1987). Резултати Упитника упућеног болесницима код којих је извршена замена једног облика ВАЛ другим, показали су да је 13% пацијената имало погоршање контроле напада и/или развој нежељених дејстава (Crawford и сар.1996). Аутори су закључили да и замена АЕЛ који немају узак терапијски индекс може имати последице по пацијенте.

Карбамазепин

Примена оригиналног и генеричког облика карбамазепина у двоструко-слепој укрштеној студији на 40 болесника са добро контролисаним или рефрактарним нападима, није показала значајне међугрупне разлике (Oles и сар. 1992). Поређење биорасположивости оригиналног препарата и три генеричка облика КБЗ такође није показало статистички значајну разлику (Silpakit и сар. 1997). Иако није нађена разлика у учесталости напада, ЕЕГ променама и концентрацији КБЗ и његових метаболита у студији на деци која су лечена иновативним или генеричким облицима, Hartley и сар. (1990) су регистровали значајно више нежељених дејстава у деце која су примала генеричке препарате у поређењу са оригиналним леком.

У другим студијама, биорасположивост и дневне флуктуације оригиналног и генеричких препарата КБЗ су се разликовале на статистички значајном нивоу. Притом је од важности

сагледавање ризика од пораста дневне флуктуације КБЗ у комедикацији са не-АЕЛ, уколико они инхибују или индукују CYP450 систем и тиме утичу на метаболизам АЕЛ (нпр. еритромицин). Циркулишуће концентрације ФТ и КБЗ могу флуктуирати само у оквиру уских граница. Стога препарат са поступним ослобађањем лека (sustained-release formulation) може спречити последице већих флуктуација лека који се брзо апсорбује.

Приказан је низ анегдотских случајева код којих је после генеричке суптитуције дошло до појаве рецидива напада али и до развоја кожних ерупција и алергијског раша који се повукао после повратка на оригинални КБЗ (Тегретол)(Sachdeo, Belendiuk, 1987). Ови прикази показују да иако ГЛ може показати биоеквиваленцију, законски прописану, генеричка замена није идентична са иновативним леком. Један од разлога се односи на ексципијенсе, носаче, растваче и др. који широко варирарју у генеричким облицима. Проблем се не односи само на замену оригиналног лека ГЛ, већ не мање и на замену једног ГЛ другим генеричким препаратом.

Ови лекови (КБЗ, ФТ, ВАЛ) се налазе на FDA листи лекова са узаним терапијским индексом (NTI Drugs)(Banaban и сар. 1998). Клинички проблеми се чешће могу очекивати управо у овој групи АЕЛ. Притом се то не односи само на замену оригиналног облика генеричким препаратом, већ нарочито на замену једног генеричког лека другим. Државне агенције и тела која прописују употребу генеричких облика АЕЛ са уским терапијским индексом, по мишљењу клиничара, недовољно сагледавају сложеност овакве замене. Посебна осетљивост болесника са фармакорезистентним нападима описана је у приказу случаја 15-годишњег младића (Welty и сар. 1992). Замена иновативног КБЗ генеричким леком код овог болесника, узроковала је серију напада и пад серумске концентрације КБЗ за 50%. Повратак оригина-лном леку међутим, и поред оптималних концентрација у плазми, није довео до успоставе претходног нивоа контроле напада.

Препарати са поступним, одложеним ослобађањем лека имају посебан значај у лечењу болесника с епилепсијом. Комплијанса болесника је значајно боља уколико је мањи број дневних узимања АЕЛ. Поред тога, постоји могућност да CR формулације могу редуковати токсичност постизањем нижих максималних концентрација лека (C_{max}). Постизање еквивавалентне зоне испод криве (AUC) уз успорени пролазак кроз гастроинтестинални тракт, избегавање утицаја појединих врста хране и редуковање броја дневних доза чине ове облике пожељним у АЕТ. На нашем тржишту се налазе иновативни и без паралела,Tegretol CR таб од 400 мг (КБЗ) и Eftil Chrono таб од 500 мг (ВАЛ). Не препоручује се замена оригиналних препарата са поступним, одложеним ослобађањем лека генеричким обликом. Њихови фармакокинетички профили се разликују, чак и ако постоји иста количина активне супстанције (Meredith, 2003).

Наше искуство

У нашој земљи нема публикованих радова који се односе на делотворност и безбедносни профил генеричких замена за конвенционалне оригиналне АЕЛ који су у широкој употреби. Овом приликом укратко наводимо клиничко искуство везано за замену иновативног КБЗ генеричким обликом у подгрупи болесника лечених у Клиници за неурологију и психијатрију за децу и омладину у Београду.

Почетком 2004. уведена је обавезна партиципација за Tegretol CR 400 (Novartis) sustained-release облик КБЗ који нема паралелу на нашем тржишту. Из економских разлога, без сагласности терапеута, део болесника, лечених у Клиници, почео је са узимањем домаћег генеричког КБЗ (Karbapin 200, Panpharma). На допунски преглед се јавила група од 11 болесника, на узрасту од 9 до 17 година, са претходно дуготрајном повољном контролом жаришних напада, успостављеном оригиналним КБЗ (Tegretol CR 400, Novartis).

Болесници (број)	11
Пол М : Ж	6 : 5
Узраст (х, распон, год.)	14,4 (9-17)
Етиологија С : К : И (број)	7 : 3 : 1
Контрола напада (бр.) 100% : >75%	 9 : 2
Ниво КБЗ у серуму	6-12.4 ug/ml
Клиничко праћење (год.)	2,3 (1,5-4)

С-симптоматски, К-криптогени, И-идиопатски

Из података сумаризованих у Табели, може се видети да су ови болесници са углавном симптоматском (С) жаришном епилепсијом имали потпуну, или веома повољну, стабилну, дуготрајну контролу напада, која је пости-гнута и одржавана оригиналним КБЗ. Серумске концентрације КБЗ, одређене су у Клиници Emmit immunoassay методом и биле су у терапијском распону (4-12 ug/ml). Код четири болесника започета је поступна редукција лека у циљу његове обуставе.

После 5 до 12 дана од почетка узимања генеричке замене, у ових болесника је дошло до појаве рецидива жаришних напада и погоршања болести. Ниво КБЗ у време погоршања, мерен у Клиници истом методом, био је у распону од 2.8-6.3 ug/ml, који је значајно нижи од референтног. Два болесника су се жалила на мучнину. ЕЕГ преглед начињен у време њихове додатне посете показао је погоршање у 6 болесника (жариште шиљака/шиљак-таласа). Пет болесника су после замене облика КБЗ, наставили да узимају генерички лек два пута дневно, на исти начин на који су узимали иновативни КБЗ са одложеним ослобађањем лека. Укупна доза лека није промењена. После прегледа је код свих болесника препоручено поновно узимање оригиналног КБЗ у облику са поступним отпуштањем лека (Tegretol CR 400, Novartis). Повољна/потпуна контрола напада је током месец дана успостављена код 8/11 болесника уз серумске концентрације у распону од 5.6 до 13.1 ug/ml. Ублажење или нормализација ЕЕГ записа је регистровано у 5/6 болесника са погоршањем ЕЕГ записа у време појаве рецидива напада. Код преосталих троје болесника ни после повишења дозе КБЗ и серумских нивоа од 11.4; 12,8; 13,6 ug/ml, није постигнут претходни ниво контроле напада, па је после 3-месечног праћења, КБЗ супституисан ламотригином (2 болесника) и топираматом.

Коментар: Не постоје систематизовани подаци о броју болесника лечених у Клиници који су се у наведеном периоду из економских или других разлога одлучили на замену оригиналног КБЗ у sustained-release формулацији, генеричким обликом КБЗ (immediate-release). Стога изостаје важан податак о проценту болесника код којих је ова замена узроковала нарушење контроле напада. Иако селекционина група болесника, овде је приказана због јасне удружености појаве рецидива са заменом облика лека (погоршање болести после замене и успостава контроле напада после повратка на оригинални облик). Иако се ради о истом леку, поред различитих произвођача (иновативни /генерички) постоји и разлика у формулацији (оригинални препарат је са одложеним ослобађањем лека, а генерички нема ово својство). Збуњеност болесника и њихових родитеља је повећана одлуком да се уведе партиципација за оригинални облик што је протумачено као могућност избора истог лека различитих произвођача, који се разликују по основи обавезне доплате. Питање издавања/прописивања лека, без сагласности ординирајућег терапеута отвара друге аспекте овог проблема.

Замена иновативног лека генеричким обликом довела је не само до рецидива напада код болесника са иначе добром контролом болести, већ код неких болесника и до развоја резистенције на претходни облик, којим је ова контрола успостављена, што је довело до одлуке о увођењу нових АЕЛ. Трошкови допунских посета, ЕЕГ прегледа, лабораториијских анализа, увођења нових, скупљих АЕЛ би могли превазићи уштеду која је добијена узимањем јевтинијег генеричког препарата. То овде не можемо тврдити јер таква анализа није извршена.

4.3. Болесници са повишеним ризиком од последица замена облика АЕЛ

У литератури не постоји посебан став према могућим последицама овакве замене АЕЛ код високо-ризичних популација болесника (Табела 4). Разлике у биорасположивости иновативних и генеричких лекова и разлике у њиховој терапијској еквиваленцији су основа за доношење посебних препорука у којима је замена лекова контраиндикована у посебним групама болесника с епилепсијом. То се односи на околности у којима генерички препарат различитог произвожача, може изазвати погоршање клиничког стања болесника.

а. -болесници са рефрактарном епилепсијом и оптимално контролисаним нападима, без нежељених дејстава

У лечењу ових болесника, дозе АЕЛ често превазилазе ниво толеранције, досежу га или су близу њега (Mattson, 2002). То практично значи да је досегнута или лако прекорачена горња граница терапијског распона серумске концентрације лека. Чак и мале флуктуације у биорасположивости лека могу имати клинички ефекат. Уколико нови облик лека којим је замењен претходни (генерички уместо иновативног, или обрнуто или један ГЛ уместо другог ГЛ) има:
1. вишу биорасположивост (чак и ако се она одржава у оквиру $\pm$20%), може узроковати симптоме токсичности па и појаву новог типа напада
2. нижу биорасположивост, може довести до поновне појаве напада, истог типа као и они који су пре замене били оптимално контролисани.

Генеричка супституција код болесника са добром контролом напада применом оригиналног АЕЛ се не препоручује. Ризици се односе на губитак повољне контроле, појаву нежељених дејстава, ризик од лоше комплијансе, грешака и психолошког лошег прихватања замене. Одређивање нивоа АЕЛ пре и после замене, уколико се она изврши, могу бити веома важни.

б. болесници са дуготрајном ремисијом, који примају мале дозе АЕЛ или су у фази редукције лека

Увођење другог, различитог облика лека може изазвати напад(е) уколико тај препарат има нижу биорасположивост и због тога, његове серумске концентрације падају сувише брзо. Уколико нови облик лека има вишу биорасположивост, он неће изазвати интоксикацију јер његова концентрација неће превазићи горњу терапијску границу. Simeons и De Coster, (2006) сматрају да замена облика АЕЛ код ових болесника може довести до рецидива и да би терапеут и пацијент морали бити свесни овог ризика. Замена облика може унети додатну неисвесност у иначе често непредвидив клинички ток епилепсије.

У земљама у којима фармацеути могу, или су чак и обавезни да издају најјефтинију генеричку замену, без обзира на препарат који је прописан од стране терапеута, важно је да и они буду информисани о ризицима овакве замене, као и то да буду свесни одговорности који имају уколико због замене дође до нарушења постигнуте добре контроле напада.

в. групе болесника који имају измењену фармакокинетику АЕЛ

в.1 труднице и жене у репродуктивном добу

Основни циљ терапеута је да у лечењу труднице примени минималну делотворну дозу АЕЛ, који нема потенцијалне тератогене ефекте. То најчешће подразумева лек са уском терапијском ширином. У таквим условима би прописивање генеричке замене могло узроковати повећање учесталости напада због ниже биорасположивости лека или изложити фетус већем ризику од тератогених дејстава.

Стога би током трудноће требало наставити са делотворним АЕЛ који се карактерише повољним безбедносним профилом. Не би требало мењати већ уведени облик лека. Такву промену,

према одлуци терапеута, требало би извршити пре планиране трудноће. Замена формулација у току трудноће, уколико је извршена, требало би да буде праћена надгледањем нивоа лека у плазми. Требало би међутим, имати у виду да уколико дође до нарушења претходно постигнуте контроле и погоршања, повратак на ранији иновативни облик лека не гарантује поновну успоставу повољне контроле напада.

Код жена у репродуктивном добу, треба имати у виду да код оних које имају нападе везане за менструални циклус, значајно је нижа средња серумска концентрација фенитоина у дану који претходи менструацији у поређењу са пацијенткињама у фоликуларној и овулаторној фази (Motta, 2001). Уколико се супституција препарата врши у време ових физиолошких промена серумске концентрације лека, развија се додатни ризик од појаве напада. Посебан проблем могу представљати интеракције АЕЛ и контрацептива (Kramer и сар.2007).

в.2 особе старије од 65 година

Старији од 65 година представљају значајну популацију са високом и растућом инциденцијом епилепсије. У овој популацији, добно-специфичне промене могу значајно утицати на апсорпцију лекова, њихово везивање за беланчевине плазме, метаболизам у јетри и излучивање лекова (Majkowski, 2002). Ове промене повећавају полу-живот лека, што има за последицу појачање нежељених дејстава која су везана за високе концентрације АЕЛ, уколико се дневне дозе не редукују у складу са клиренсом лека. Ренални клиренс се са старошћу смањује за 40-70% у поређењу са младим особама. Ово је посебно важно код примене оних АЕЛ који се екскретују преко бубрега у неизмењеном облику у износу који је виши од 60% унете дозе. Посебан проблем у овој добној групи представљају политерапија и комеди-кацијска примена не-антиепилептика, што може повећати или смањити серумске концентрације АЕЛ. Примена ГЛ, посебно оних са повишеном биорасположивошћу, може појачати нежељена дејства код ових болесника. Индивидуалне фармакокинетичке варијације су у овој популацији од посебне важности.

в.3 деца

Због незрелости метаболичких путева и система, серумске концентрације АЕЛ су значајно веће код превремено рођених, рочне новорођенчади и мале деце у поређењу са старијом децом и одраслима. Током неколико месеци после рођења, метаболички путеви сазревају, што има за последицу пад серумских концентрација лека, које и даље остају ниже у поређењу са нивоима лека код одраслих, пропорционално дози лека/кг телесне масе.

Примена ГЛ у овој специфичној популацији може бити удружена са разликама у концентрацији лека за више од 40% различитих од оних које се мере код одраслих. Биорасположивост генеричких и иновативних облика значајно се разликује, досежући распон од чак 74 до 142% (Nuwer et al. 1990). То може узроковати повећање учесталости напада и појаву нежељених дејстава.

Табела 4. Болесници са повишеним ризиком од последица замена облика АЕЛ

Групе	Болесници
Група 1.	Болесници код којих је постигнута оптимална контрола напада применом АЕЛ у максимално толерисаним или високим дозама. Код ових болесника би дозвољене разлике у биорасположивости иновативних и генеричких АЕЛ могле изазвати нападе или токсичке ефекте као резултат ниже или више биорасположивости
Група 2	болесници који су у дуготрајној ремисији уз потпуну контролу напада постигниту ниским дозама АЕЛ или који су у фази поступне редукције дневне дозе АЕЛ. Пад серумских концентрација АЕЛ, изазван заменом облика лека, може индуковати рецидив напада.
Група 3	Посебне категорије болесника са измењеном фармакокинетиком могу реаговати појавом напада или развојем токичких дејстава лека, као последица нагле промене серумске концентрације АЕЛ после замене једног облика лека другим. У ову категорију пацијената спадају: новорођенчад, мала деца, особе старије од 65 година, труднице, болесници са поремећајем апсорпције, метаболизма или елиминације лекова

Бројни су аутори који се залажу за evidence-based приступ и препоручују студије у којима треба доказати да је замена генеричким обликом довољно делотворна и безбедна по болесника. Они сматрају да на методолошки коректан и добро документован начин треба доказати и тврдњу да запажени ризик може бити оправдан значајном и сталном уштедом и позитивним економским факторима. Ове студије би требало да буду финансиране од стране институција које сматрају да замена иновативних АЕЛ генеричким препаратима доноси значајне економске ефекте, као и од стране самих произвођача генеричких лекова (Simeons и De Coster, 2006).

Препоручује се **мерење нивоа генеричких лекова у плазми** у циљу процене одржавања стабилних концентрација АЕЛ после замене облика. На основу тога се доза може ускладити да би се избегле последице пада нивоа лека (губитак контроле напада) или токсичких нивоа (нагла појава нежељених дејстава). Било би још боље мерити плазматске концентрације пре и после ове замене. У пракси то није увек могуће и доводи до додатних трошкова. Оптимални распон концентрација неких од нових АЕЛ није установљен. У нашим условима, мерење нивоа АЕЛ новије генерације најчешће није широко доступно.

5. ПРОЦЕНА ЗАСНОВАНА НА УПИТНИЦИМА

Анализа независне контроле и надгледања прописивања генеричких лекова, показала је да у 68% оригинални КБЗ је био замењен генеричким обликом по избору и одлуци фармацеута. Терапеути су у Упитнику сматрали да се ова замена врши у око 30%, што је значајно различито од стања у пракси (Wilner, 2002). **Фармацеут може имати значајну улогу у замени једног облика лека другим**. Америчке студије су показале да од 6380 рецепата на лекове где је таква замена била могућа, фармацеути су искористили то право и у 83.8% заменили иновативни лек генеричким препаратом. Резултати Упитника који су попунили лекари учлањени у Америчко друштво епилептолога и они који су чланови Америчке неуролошке Академије јасно показују да терапеути подцењују број пацијената којима је у апотеци издат генерички препарат КБЗ иако су они прописали оригинални лек. У практичном смислу то значи да се бар код дела њихових болесника код којих је дошло до нарушења контроле напада и појаве нежељених дејстава, ово погоршање може објаснити заменом облика лека, о чему они нису обавештени.

Wilner (2004) је закључио на основу Упитника на који је одговорила група од 301 неуролога да је конверзија са иновативног на генерички АЕЛ, изазвала лоше последице према запажању чак 81.4% терапеута. У 67.8% саопштено је повећање учесталости напада а у 56% запажени су симптоми токсичног дејства лека. У случајевима замене једног генеричког лека другим генеричким препаратом, учесталији напади су забележени у 32.5% а нежељена дејства у 26.6%. Ово је за последицу имало већи број консултативних прегледа, допунске визите лекару, лечење у јединици интензивне неге и хоспитализацију, када је то било неопходно. Трошкови овог лечења су се попели на 675 004 USA$, углавном на рачун болничког лечења. Аутор закључује да резултати ове студије не подржавају очекивања да ће замена оригиналног облика генериком довести до значајне уштеде тј. накнадни трошкови лечења последица овакве замене могу значајно превазићи уштеду добијену преласком на јевтини генерички лек.

Године 1999. **француски** фармацеути су добили право да могу да издају генерички лек уместо оригиналног, сем уколико је терапеут изричито био против тога. Око 40% фармацеута су искористили то право а скоро сви фармацеути су задовољни таквом могућношћу (Allenet, Barry, 2003).

У **Канади**, где је уз 5 оригиналних, постојало 26 генеричких АЕЛ у време пилот студије (Guberman, Corman, 2000), добијени су веома интересантни одговори од стране лекара и пацијената који су попунили Упитник. Чак 25% болесника нису били сигурни да ли пију иновативни или генерички лек. Око 86% болесника нису знали да постоје генерички облици АЕЛ. Само 17% испитаника пацијената знали су да им је оригинални лек замењен генеричким. *Резултати студије су показали да фармацеути нису обавестили болесника о промени формулације.* Анализа одговора терапеута је показала да 22% њих нису знали да фармацеут има право да изда генерички лек иако је прописан оригинални препарат.

Резултати студије коју су у **УК** спровели Crawford и сар. (1996) показали су да је код 10.8% пацијената дошло до добро документованог и потврђеног повећања учесталости напада или појаве нежељених дејстава лека најчешће после замене облика АЕЛ. У 2/3 испитаника до овог погоршања је дошло после замене оригиналног КБЗ, ФТ или ВАЛ генеричким обликом АЕЛ а у 1/3 испитаника после замене једног генеричког облика другим или после преласка са генеричког на иновативни лек. Иначе, укупно 29.5% болесника су навели одређене проблеме после замене облика АЕЛ. Аутори наглашавају да је поред разлике у биорасположивости, од важности и психолошки фактор овакве замене (стрес, анксиозност и збуњеност због промене у величини, боји, облику таблете и сл.). Студија коју је раније организовала British Epilepsy Association показала је да 46.5% особа које су лечене разним облицима истог АЕЛ, имају доживљај погоршања стања њихове болести (Chappell, 1993 Већина америчких неуролога (81.6%), обухваћених Упитником (Wilner, 2004) сматра да FDA није довољно селективна у одобравање и стимули-сању овакве замене АЕЛ, нарочито оних лекова који имају уски терапијски индекс.

Бар 20-30% особа које узимају разне генеричке лекове имају доживљај да су ГЛ мање делотворни и мање безбедни од оригиналних лекова. Такво неповерење је пропорционално тежини болести или стања због кога је лек прописан(Meredith, 2003).

Haskins и сар.(2005) применом Упитника, спровели су процену односа 435 лекара и 974 пацијената према примени генеричких АЕЛ у Канади, УК, Немачкој, Француској и Шпанији. Већина терапеута у Француској и Шпанији (98% и 91%) прописује иновативне АЕЛ, као и нешто више од половине испитаних терапеута у Канади и УК. Већина (55%) лекара, нарочито у Немачкој, противи се генеричкој суптитуцији без пристанка терапеута. Погоршање контроле напада везано за замену оригиналног лека генеричким, наведено је од стране 27% лекара и 33% болесника. Већина болесника такође, осећају се непријатно и сматрају да замена иновативног лека може имати неповољне ефекте по њихову болест. Трећина лекара нерадо прописује генеричке лекове а већина сматра да обавеза прописивања јевтиније генерике треба да буде поништена. Више од 70% лекара верује да епилепсију треба искључити из листе индикација за које је дозвољена замена оригиналног лека генеричким без сагласности терапеута. Њихова забринутост се односи на ризик од наглог повећања учесталости напада, развоја нежељених дејстава и погоршања квалитета живота болесника после такве замене и не желе да буду одговорни за такав клинички развој.

6. ТРОШКОВИ ЗАМЕНЕ АЕЛ

6.1. Замена АЕЛ код болесника без напада

Постизање равнотеже између потпуне контроле напада применом АЕЛ и одсуства нежељених дејстава није увек једноставно. Код ове популације су постигнути основни циљеви антиепилептичке терапије, па постоји општа сагласност да, без јасних медицинских разлога, код ових болесника не треба вршити замену облика АЕЛ. Нарушење контроле напада или појава нежељених дејстава најчешће доводе до допунских трошкова који увелико превазилазе уштеду добијену применом јевтинијег препарата. Посредне, психосоцијалне последице угрожавања болесникове контроле напада (које није лако приказати), могу бити веома велике.

6.2. Замена АЕЛ код болесника са фармако-резистентним нападима

Финансијски и психосоцијални чинилац замене АЕЛ и њихових облика у овој популацији имају мање драматичан ефекат у односу на претходну групу. Cost-utility анализа примене ТПМ и ЛТГ у Европи, показала је да су оба лека имала повољан однос трошкова са нивоом контроле напада и временом повољног квалитета живота, иако је трошак примене ЛТГ био виши. Поређење вигабатрина, ламотригина и габапентина (cost-minimization студија) у лечењу болесника са резистентним нападима у УК, показало је да су почетни директни трошкови били поредиви, али је значајна уштеда добијена применом ГБП због изазивање ретких нежељених дејстава (Jobst, Holmes, 2004). У УК је спроведена и друга cost-minimi-zation студија којом су поређени трошкови адјувантне примене клобазама, вигабатрина и ламотригина. Такође су разматрани трошкови замене једног од ових лекова другим леком, уколико је оригинални лек био неделотворан или је обустављен. Клобазам је био за 40% јевтинији у односу на друга два лека (O'Neili и сар. 1995).

Резултати ових малобројних студија, показују да је замена једног АЕЛ другим на бази трошкова, тешко изводљива уколико се заснива само на фармакоекономским препорукама а не уважава клиничке параметре.

6.3. Замена оригиналног АЕЛ генеричким обликом

Економски аспекти представљају важан параметар у лечењу популације с епилепсијом. Током протекле две деценије дошло је до значајног повећања броја расположивих АЕЛ. Развој новог АЕЛ захтева велика финансијска средства, која могу пружити само значајне фармацеутске компаније. Производња новог АЕЛ и његова регистрација најчешће трају око 10 година. Хиљаде састојака са антиконвулзивним дејством, издвојених на почетку, биће одбачени у разним фазама експерименталних студија. Мање од 100 једињења ће добити дозволу за испитивање на здравим особама, од чега ће пар десетина бити процењени у клиничким студијама а само пар ће доспети на тржиште. У ЕУ, процес добијања патентног статуса, обично по завршетку фазе 2 клиничких студија даје 10-годишњи период ексклузивне производње и права на продају иновативног лека. Фармацеутска компаније може исплатити трошкове истраживања и остварити профит током једне деценије после регистровања и тржишног пласмана одређеног лека. Део новца се реинвестира у развој нових лекова. После истицања овог периода и друге компаније могу производити исти лек, који се означава као генерички препарат (Majkowski et al. 2004; Heaney, Sander, 2007). Генерички облик лека може бити пласиран на тржиште без потребе да буде процењен кроз скупе регулаторне клиничке студије.

У вези замене оригиналног АЕЛ генеричким обликом Heaney, Sander (2007) постављају следећа питања:

Да ли политика владиних организацијја, која фаворизује прописивање генеричких АЕЛ гарантује:

Дуготрајну консистентност која је неопходна у лечењу популације с епилепсијом?

Да ли генеричке замене заиста снижавају трошкове лечења ових болесника?

Да ли је нижа цена постигнута на рачун болесника?

Ако јесте, који болесници имају повишени ризик од погоршања контроле напада, као последица конверзије једног облика у други, који су теоријски еквивалентни?

Појава нових генеричких лекова је неизбежна и економски је оправдана. Генеричке формулације су јевтиније од иновативних лекова, јер их производе компаније које нису учествовале у високим трошковима синтетисања лека, преклиничке процене, клиничких студија и увођења на тржиште лекова. Настојање да се прописује најјевтинији препарат има важну улогу у планирању буџета. У великој Британији је 2002. заступљеност генеричких лекова порасла на 56%, при чему су они учествовали у укупним трошковима са само 20% (House, 2005). Притом је у овој земљи разлика просечних цена оригиналних и генеричких облика износила око 80%. Ако је оваква политика промовисана у једној развијеној земљи, може се претпоставити да се у земљама у развоју још више фаворизује примене јевтиних генерика на рачун скупљих иновацијских лекова. Многе владине агенције у разним државама имају јасне ставове, препоруке и прописе којима се даје предност најјевтинијим генеричким препаратима и охрабрује се замена оригиналних лекова генеричким почев од лекара који прописују лек, до фармацеута у апотекама (Simeons, De Coster, 2006).

Актуелно, само пар нових АЕЛ могу имати генеричку замену (Табела 5.).

Табела 5. Нови АЕЛ и њихов патентни период

АЕЛ	Brand-name (company)	Истицање патентног периода у ЕУ
ламотригин	Lamicat (GSK)	Истекао
габапентин	Neurontin (Pfizer)	Истекао
топирамат	Topamax (Janssen-Cilag)	2009
леветирацетам	Keppra (UCB)	2010
прогабалин	Lyrica (Pfizer)	2015
зонисамид	Zarontin (Eisai)	2015

Прописивање ГЛ несумњиво редукује трошкове медикаментне терапије. С друге стране бројни трошкови који су удружени са применом ГЛ нису најчешће узети у обзир. Допунске посете лекару везане за замену облика АЕЛ, ретки озбиљни нежељени ефекти који настају као последица замене формулација, хоспитални третман који резултује из нарушења контроле напада после замене облика АЕЛ и др. могу значајно повећати трошкове лечења. Иако се на државном нивоу званично прокламује спремност прихватања генеричких лекова на бази њихове ниске цене, нема података којима се квантификују укупни економски ефекти замене иновативних генеричким лековима (Simeons, De Coster, 2006).

У анализи групе од 251 болесника, код којих је извршена замена иновативног АЕЛ генеричким обликом, 10.8% су имали проблеме јасно узроковане овом заменом, а код додатних 9.9% тешкоће нису биле јасно утврђене. Негативни ефекти замене изгледа да су превазишли уштеду (Crawford и сар. 1996).

Фармакоекономска студија, спроведена у Шпанији, показала је да ако код 9% болесника с епилепсијом, лечених оригиналним КБЗ, буде извршена замена расположивим генеричким препаратом, то не би изазвало значајну уштеду. Годишњи трошкови су порасли за 38€ по пацијенту у поређењу са трошковима примене иновативног лека, тј. укупни износ за очување здравља је порастао за 2 748000€, највише због допунских прегледа и хоспитализације током погоршања контроле напада (Argumosa, Herranz, 2005).

Болесници који узимају АЕЛ захтевају стално снабдевање и стабилно тржиште препарата који узимају. Појединачни произвођачи ГЛ нису обавезни да наставе са производњом препарата уколико профит који остварују не одговара планираном. Пацијент може бити суочен са заменом бројних генери-чких облика, у зависности од тога који су произвођачи актуелно присутни на одређеном тржишту. У новије време су и болесници и терапеути суочени са бројним тешкоћама и неизвесношћу везаним за сна-бдевеност низом генеричких препарата (паралдехид, примидон, етосуксимид) јер је већи број произво-ђача одлучио да прекине њихову производњу.

Cost-benefit студије примене генеричких АЕЛ имају посебно значење за релеватне владине агенције, али из перспективе појединачног болесника коме је замена облика лека узроковала појаву напада, чак и ако се такви случајеви ретко јављају, трошак је немерљив у односу на физичу/ психичку трауму и последице таквог погоршања (Kramer и сар. 2007).

Притом треба начинити разлику између оправданости прописивања генеричких лекова уопште ("prescribability") и оправданости замене- замењивости ("swichability") иновативних АЕЛ, нарочито оних са уским терапијским индексом. Бројни су клиничари који сматрају да државне Агенције које регулишу ово питање не уочавају сложеност и важност ове разлике (Banaban и сар. 1998).

Извесно је да прописивање најјефтинијих генеричких лекова не гарантује њихову конзистентну доступност, чиме се нарушава принцип континуиране терапије. Ова сталност је веома важна у лечењу епилепсије, јер и пролазна неконзистентност у терапији може изазвати велике последице.

Клиничка запажања су углавном заснована на малим, хетерогеним групама болесника, које се разликују према нивоу специфичног ризика од нарушења контроле напада као последица замене облика препарата. Велики број неуролога могу из своје праксе приказати анегдотске случајеве пацијената који су збуњени појавом различитих препарата једног лека и код којих је дошло до развоја токсичких дејстава после извршене замене (Nuwer и сар. 1990). У бројним публикацијама се указује на могући озбиљни ризик од погоршања болесниковог стања после замене оригиналног, иновацијског лека генеричким обликом, или обрнуто или после замене једног ГЛ другим. Клинички проблем са генеричким лековима углавном је везан за њихову биорасположивост и терапијску еквиваленцију (Bialer и сар. 1998). Резултати у овој области су често противуречни, али већина наглашава неопходност другачијег односа према генеричким заменама у области антиепилептичке терапије.

ЗАКЉУЧЦИ

Суптитуција оригиналних АЕЛ генеричким облицима је охрабрена у низу земаља, као начин уштеде и јевтинијег лечења популације с епилепсијом. Обзиром да се ради о болести где нарушење контроле симпто-ма може имати тешке последице и где лекови имају узак терапијски индекс, ова замена може бити проблематична.

Поступак за доказивање "essential similarity" између оригиналног лека и генеричких облика, у великој мери је непотпун, поједностављен и не одражава биофармаколошку сложеност АЕЛ, тим више што недовољно одређује терапијску еквиваленцију. Актуелно важећи прописи не уважавају интраиндивидуалне и интериндивидуалне разлике у биорасположивости АЕЛ.

Главни циљ лечења болесника с епилепсијом применом АЕЛ, је постизање оптималне контроле напада уз минимална нежељена дејства лекова. Терапијска одлука о увођењу оригиналног или генеричког лека код ново-дијагностиковане епилепсије треба да се заснива на овим принципима. И појединачни напад (поновљени, рецидив) може имати неповољан утицај и имати последице по пацијента:

- повећава ризик од повреде, хоспитализације, па и смртног исхода
- редукује професионалне способности, утиче на посао и независност
- нарушава когнитивни развој и успешност у школи

Бројни су прикази појединачних и серија случајева са неповољним утицајем промене облика лека (замена оригиналног генеричким леком, замена једног генеричког лека другим ГЛ, замена генеричког иновативним леком) на ток епилепсије (промене у серумској концентрацији АЕЛ, повећана учесталост напада и појава нежељених дејстава). Генерички лекови се могу разликовати од оригиналних, иновативних лекова по различитим својсвима (биорасположивост, изглед, укус...), што може збунити болеснике и учинити их анксиозним.

Замена једног облика АЕЛ другим обликом је контраиндикована код болесника с епилепсијом и повише-ним ризиком од погоршања претходно досегнуте, стабилне контроле напада и од развоја нежељених дејстава. Замену једног облика АЕЛ другим не би требало вршити код посебних категорија болесника (труднице, мале деца, особе старије од 65 година).

Супституција оригиналног лека генеричким препаратима може имати за последицу повећање трошкова лечења због погоршања контроле напада или појаве нежељених дејстава узрокованих оваквом заменом.
Добра контрола напада смањује трошкове лечења. Оптимална контрола напада на тај начин постаје важан чинилац смањења укупних трошкова за очување здравља ове бројне и вулнерабилне популације.

Увек када је то могуће, треба добити пристанак пацијента и терапеута да се изврши замена једног облика лека другим. Посебна одговорнст лежи и на фармацеутима који у апотекама издају АЕЛ.

Бројна су професионална удружења (асоцијације неуролога, националне Лиге за борбу против епилепсије и др.) која су издала водиче и препоруке у којима се не препоручује генеричка супституција иновативних АЕЛ.
Регулаторне агенције и надлежне институције у неким европским земљама не подржавају супституцију АЕЛ, тј. искључују ову групу лекова из могућности замене генеричким облицима.
Ефикасна мрежа за фармаковигиоланцију требало би да пружи периодично фармакоепидемиолошко надгледање терапеута у циљу прикупљања њихове процене разлика између различитих облика АЕЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allenet B, Barry H. Opinion and behavior of pharmacists toward the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1000 French community pharmacists. Pharm World Sci., 2003; 25:197-202.
2. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. Rev Neurol 2005; 41:45-49.
3. Banaban FB, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs: Issues for Formulary Committee consideration. Formulary 1998; 33:1082-1096.
4. Beghi E, Garattini L, Ricci E, et al. Direct Cost of Medical Management of Epilepsy among Adults in Italy: a Prospective Cost-of-illness Study (EPICOS). Epilepsia 2004; 45:171-178.
5. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The Cost of Epilepsy in the United States: an Estimate from Population-based Clinical and Survey Data. Epilepsia 2000; 41:342-351.
6. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. Neurology 2007; 68:1245-1246.
7. Bialer M, Yacobi A, Moros D, et al. Criteria to Assess in Vivo Performance and Bioequivalence of Generic Controlled-Release Formulations of Carbamazepine. Epilepsia 1998; 39:513-519.
8. Borgherini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic versus Brand-name Psycho-active Drugs. Clin Ther 2003; 25:1578-1592.
9. Chappell B. Not what the doctors ordered. Queen's University Belfast. 1993;71-80.
10. Cockerell OC, Hart YM, Sander JW, Shorwon SD. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. Epilepsy Res 1994; 18:249-260.
11. Community code relating to medical products for human use. Direktive 2001/83/EC. European Parli-ament and the Council of the European Union.(2001).
12. Crawford P, Hall WW, Chapell B, et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? Seizure 1996; 5:1-5.
13. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs: a review of issues? Seizure 2006;15:165-176.
14. Davies G. Changing the salt, changing the drug. Pharm J 2001; 266:322-323.
15. Gervasoni M, Pirola R, Bareggi SR. Letter to the Editor. Clin Therap 2004; 26(3):801-802.
16. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. Can J Neurol Sci 2000; 27:37-43.
17. Halpern M, Rentz A, Murray M. Cost of illness of epilepsy in the US: comparison of patient-based and population-based estimates. Neuroepidemiology 2000; 19:87-99.
18. Hartley R, Aleksandrowitz J, Ng PC, et al. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer availability? Br J Clin Prac 1990; 11:270-273.
19. 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.
20. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol 2007;6:465-68.
21. House of Commons Health Committee. The influence of the Pharmaceutical Industry: fourth report. London, Stationery Office Ltd, 2005: Mar 22:Report No:HC 42-1.II.
22. Jacoby A, Baker CA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. Epilepsia 1996; 37:148-161.
23. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing Antiepileptic Drugs. Should Patients be switched on the Basis of Cost? CNS Drugs 2004;18(10):617-628.
24. Kramer G, Biraben A, Carreno M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behavior 2007; 11:46-52.
25. Locniskar A, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Bioequivalence of a generic brand of diazepam. Biopharm Drug Dispos 1989; 10:597-605.

26. MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakine capsule (Abbot) with a generic product. Neurology 1987;37:1885.
27. Majkowski J. Pharmacokinetic changes of antiepileptic drugs in the elderly: their significance for drug and treatment choice in epilepsy. Epileptologia 2002; 10:237-256.
28. Majkowski J, Lason W, Daniel W, et al. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy- biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic problems. Epileptologia 2004;12:365-87.
29. Mattson RH. Antiepileptic drug monotherapy in adults: selection and use in new-onset epilepsy. In: RH.Levy, RH. Mattson, BS. Meldrum, E. Perucca (eds), Antiepileptic Drugs. Lippincot Williams & Wilkins, 2002:72-95.
30. Meredith P. Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution. Clin Therap 2003; 23(11):2875-2890.
31. Motta E. Serum concentration of antiepileptic drugs in the menstrual cycle in women with seizures unrelated to the menstrual cycle. Epileptologia 2001; 9:59-68.
32. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE. Et al. American Academy of Neurology Position Statement: generic substitution for antiepileptic drugs. Neurology 1990; 40:1641-1646.
33. Oles KS, Penry JK, Smith LD, et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. Neurology 1992; 42:1147-1153.
34. Olling M, Mensinga TT, Barenda DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbama-zepine from four different products and the occurrence of side effects. Biopharm Drug Dispos 1999; 20:19-28.
35. O'Neili B, Trimble M, Bloom D. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of alternative treatment options. Seizure 1995; 4:37-44.
36. Orange Book. Approved drug products with therapeutic equivalence. 27th ed. February 25, 2007.
37. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, et al. Limbic seizures induce P-Glycoprotein in rodent brain: Functional implications for pharmacoresistance. J Neurosci 2002; 22:5833-5839.
38. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. Lancet 1987:Jan 20:1432.
39. Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarem S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamayepine in epileptic patients. Ann Pharmacother 1997; 31:548-52.
40. Simeons S, De Coster S. Sustaining generic medicines markers in Europe. Leuven:Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics. Katholieke Universitet Leuven 2006.
41. Sommerville KW. Bioequivalence in development of antiepileptic drugs. Epilepsy Research 2006;68:82-85.
42. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. Brit Med J 1970;4:271-273.
43. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switch in from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. Ment Retard 1997; 35(960):468-472.
44. Welty TE, Pickering PR, hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. Ann Pharmacother 1992; 26:775-777.
45. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. Epilepsy Behav 2002;5:522-525.
46. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav 2004;
47. Yu BP, Chong YS, Maguire GA. Is generic fluoxetine effective? J Affect Disord 2004 ;81 :185-186.

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

KO ĆE DA REŠI JEDNAČINU SA 4 NEPOZNATE: EKONOMIJA, MEDICINA, GENERIKA I OBAVEZNA SUPSTITUCIJA SKUPLJEG LEKA JEFTINIJIM?

Doc. dr Dragoslav Sokić,

Adresa:

Institut za neurologiju KCS,
Beograd
Srbija

E-mail: dsokic@sezampro.yu

I. REZIME

Generički lekovi omogućavaju uštedu u zdravstvenom budžetu i širu dostupnost lekova mnogim kategorijama bolesnika. U oblasti epilepsije postoji opravdana bojazan da dugogodišnji veliki trud i pažljivo lečenje bolesnika mogu da budu poremećeni prinudnom zamenom originalnih antiepileptičkih lekova (AEL) generičkim, ukoliko za to, sem finansijskih, ne postoje medicinske indikacije. Problem je realan, jer čak i mala promena koncentracije AEL koja može da nastane pri zameni originalnog leka generičkim može da pogorša kontrolu epilepsije ili da uzrokuje neželjena dejstva.

Iako državne institucije na osnovu prosečne bioekvivalentnosti propisuju da su u zakonskom smislu originalni i generički lekovi jednaki, to suštinski može da bude tačno samo ako se originalni ili generički AEL primenjuje kao prva terapija kod do tada nelečenih bolesnika sa epilepsijom.

Prosečna bioekvivalentnost (koju zakon propisuje kao meru jednakosti) **ne dokazuje realnu jednakost** između originalnih i generičkih AEL kod bolesnika koji se već leče AEL, obzirom da svaki bolesnik reaguje na lek u okviru svog individualnog terapijskog prozora (indeksa). Da bi se utvrdilo da li je već primenjenom i dejstvujućem originalnom AEL neka generička kopija zaista jednaka, potrebno je da se odredi individualna bioekvivalentnost, što predtsvlja komplikovan i standardno nedostupan postupak. Dok se ne sakupi dovoljno podataka i znanja o individualnoj bioekvivalentnosti generičkih AEL, **nije indikovano** da se danas korišćeni originalni AEL isključuju i zamenjuju generičkim, obzirom da značajan broj bolesnika ima ili pogoršanje kontrole napada ili neželjena dejstva posle ovakve zamene. Ovaj stav se odnosi na sve bolesnike lečene originalnim AEL, a posebno na one koji imaju potpunu kontrolu napada, kod kojih bi i samo 1 epileptički napad dramatično poremetio život (koji je do tada uz dobro lečenje bio normalan). Verovatna predstojeća promena u smislu strože definicije prosečne bioekvivalentnosti (varijacije u opsegu od ±10% umesto ±20%) i potreba za određivanjem individualne bioekvivalentnosti neminovno nosi sa sobom povećanje troškova, što će verovatno da poveća cenu generičkih lekova i smanjiti uštedu od njihove primene.

Dobra volja, poštenje i stručnost lekara **moraju da imaju prednost** u postavljanju indikacije za primenom AEL u odnosu na administrativne odluke državnih institucija, ma kako one bile opravdane ekonomskim činiocima. Administrativni propisi državnih ustanova **ne štite lekare od sudsko-medicinske odgovornosti**, koja se zasniva na osnovnim postavkama života i najboljim tekovinama medicinske i pravne profesije. Lekarska udruženja imaju obavezu da donesu **jasna i neposredna uputstva** za primenu originalnih i generičkih lekova, na osnovu gore navedenih savremenih stručnih znanja. Pacijenti imaju prava da budu informisani o svim aspektima lečenja i da donesu odluku da li se sa tim slažu. To će se ostvariti u potpunosti onda kada se **bolesnici sa epilepsijom budu organizovali** u interesna udruženja koja će zastupati njihova prava.

Na kraju, podržavamo stav da kriterijum prosečne bioekvivalentnosti treba da bude **strožiji za antiepileptičke lekove** i da se definiše kao ekvivalentnost 90%-tnog intervala poverenja u rasponu od 90-111% originalnog leka, kako bi se poboljšao i ujednačio kvalitet generičkih AEL.

II. UVOD

Zdravstveni sistem u mnogim državama sveta je pod velikim pritiskom zbog sve većih potreba za finansijskim ulaganjem, za lečenje rastućeg broja starijih osoba, sve većih zahteva i standarda lečenja i uvođenja novih i skupih postupaka lečenja. Čak i najrazvijenije zemlje sveta se suočavaju sa ograničenim ekonomskim rastom i problemom da ispune sve zahteve svojih osiguranika. Iz tih razloga opšte je prisutan trend uvođenja državnih ili privatnih institucija koje administrativno ograničavaju troškove ispitivanja i lečenja bolesnika, dodeljujući prava za određene postupke samo nekim kategorijama bolesnika i bolesti. Jedan od postupaka kojim se ostvaruje ušteda u troškovima je uvođenje generičkih lekova.

Osnovna pretpostavka za zamenu originalnih i dokazano dobrih lekova, generičkim zamenama (kopijama) je da su generički lekovi "bioekvivalentni" originalnim i da tako pružaju isto terapijsko dejstvo

(tj. terapijski su ekvivalentni) kao i originalni lekovi, tako da bi mogli da se koriste jedan umesto drugog (**Hatch-Waxmanov Act; www.fda.gov/... /DPAdefault.htm; Committee, 2001**). Ova postavka je brzo dovela do promene politike privatnih i državnih fondova vezanih za nadoknadu troškova za određene lekove. U jednoj grupi država, fondovi su obavezivali apoteke da izdaju samo najjeftiniji generički lek koji sadrži aktivnu supstancu bez obzira koji je naziv leka napisan na receptu (princip obavezne, prisilne ili kompulzatorne zamene). U drugoj grupi država originalni lekovi su takođe obavezno zamenjivani najjeftinijom generičkom zamenom, sem ukoliko lekar na receptu ne napiše da zamena nije dozvoljena, ili na propisan način ne dokaže da zamena nije indikovana. U svim slučajevima bolesnici na svoj zahtev mogu da dobiju i originalni lek, ali sami moraju da plate razliku u ceni između najjeftinijeg generičkog i originalnog leka (**Besag, 2000; Wilner, 2002; Wolf, 2007**).

Generički lekovi su nesumnjivo jeftiniji, jer predstavljaju kopije originalnih, ne zahtevaju ekstenzivno istraživanje, razvoj i markenting (**Kramer, 2007**). Osnov za legalno uvođenje generičkih lekova je odluka Senata SAD da prihvati Hatch-Waxmanov amandman iz 1984. godine. Ovim amandmanom je potvrđeno inovativnim (originalnim) kompanijama koje investiraju značajna sredstva u pionirska istraživanja i otkrivaje novih efikasnih i sigurnih originalnih lekova da posle registracije imaju patentnu i licencnu zaštitu leka na tržištu SAD (a potom slično i na ostalim tržištima) tokom 7-10 godina. Posle ovog perioda se dozvoljava generičkim kompanijama da proizvode kopije originalnih lekova, legalno i bez plaćanja tantijema. Na ovaj način je, izgleda, uspostavljena neka vrsta ravnoteže između finansijske isplativosti skupih istraživanja koje sprovode inovativne kompanije zadržavanjem monopola na tržištu tokom važenja patentne i licencne zaštite, i povećane dostupnosti kopija originalnih lekova koje proizvode generičke kompanije po nižoj ceni. Ovaj zakon daje legalno pravo generičkim kompanijama da koriste podatke o sigurnosti, neželjenim dejstvima i efikasnosti originalnih lekova za svoje generičke kopije bez potrebe da sprovode skupe studije kojim bi to i dokazale. Jedini dokaz koji im je potreban je da su generičke kopije bioekvivalentne sa originalom, na uzorku manjeg broja zdravih dobrovoljaca (**Hatch-Waxmanov Act; www.fda.gov/... /DPAdefault.htm**).

Problem odnosa originalnih i generičkih lekova je danas veoma aktuelan. Međutim, ako bi aktuelnost problema trebalo da se dokaže opšte usvojenom praksom navođenja citata iz literature, onda problem deluje manje aktuelan. Pregled Medline baze samo sa 2 ključne reči ("brand" i "generic") donosi listu od 486 članaka (od kojih je 40 revijskih) u periodu između 1953. i (septembra) 2007. godine, od kojih mnogi nisu od koristi. Među njima je 271 članak publikovanih posle 2000. godine. Ako u pretraživanje uključimo 3 ključne reči ("brand", "generic" i "epilepsy") dobijamo listu od samo 28 članaka (sa 3 revijska rada) u periodu između 1974. i 2007. godine, od kojih je 22 publikovano posle 2000. godine. Ekstenzivnim pretraživanjem raznih baza podataka i čitanjem velikog broja časopisa je dobijeno samo 70 relevantnih publikacija tokom poslednjih 50 godina (**Crawford, 2006**). Slab uspeh u publikovanju problema opšteg značaja o odnosu originalnih i generičkih antiepileptičkih lekova (AEL) možemo da ilustrujemo poređenjem sa brojem publikovanih članaka iz, opšte poznate ali partikularne, oblasti juvenilne miokloničke epilepsije. Članaka iz oblasti JME je od 2000. do 2007. godine bilo čak 345 (sa 71 revijskim radom)!

Dakle, rasprava o AEL je uglavnom usmena i iza nje tragovi ne ostaju dugo. Usmena rasprava obuhvata mnoge aspekte odnosa originalnih i generičkih AEL, ali je u mnogim slučajevima akcenat na dokazivanju postojanja bitne razlike u kvalitetu između jednih i drugih. Povremeno se u tim raspravama prolije mnogo žuči kao da govornici saopštavaju lične emocije a ne o stručne podatke. Problem je ipak veliki, pa je Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije tokom poslednjih godina organizovala nekoliko okruglih stolova i pozivnih predavanja (**Wolf, 2007**), od kojih je jedan broj već i publikovan (**Bialer, 2007**).

Rasprava o razlici u kvalitetu između originalnih i generičkih AEL predstavlja samo jedan, rekao bih, ne najvažniji aspekt problema. Naime problem generičkih AEL je problem iz sfere finansija, ekonomije, budžeta, fondova i osiguravajućih društava. Državne ili privatne institucije koje raspolažu određenim fondom zahtevaju da se postojećim sredstvima namire potrebe svih osigureanika prema kojima one imaju obavezu obezbeđenja usluga. Problem je vešto prenet iz arene ekomomije i politike, državne distribucije novca, preraspodele novca između pojedinih državnih fondova i instuitucija zaduženih za medicinski menadžment u sferu neposredne medicinske prakse lekarima i farmaceutima koji nisu ni

obučeni ni pripremljeni za rešavanje ovog problema. Dakle, stručnjacima koji se bave neposrednim praktičnim radom sa bolesnicima je dat spisak AEL (npr. "pozitivna lista sa cenovnikom doplata") sa uputstvima kome da ih daju i pod kojim uslovima, suštinski negirajući njihovo profesionalno pravo, stečeno tokom dugogodišnjeg školovanja i praksom, da to sami rade na osnovu svog znanja, dobre volje i poštenja.

Iako konkretna ispitivanja ne postoje, problem finansiranja zdravstvenih fondova je veći u manje razvijenim državama kakve su Srbija ili Crna Gora. Potreba za štednjom može da se ilustruje mnogim manje ili više duhovitim primerima, a jedan od primera bi mohao da bude i način obezbeđenja javnog prevoza u Beogradu u nedostatku dovoljno novca. U Beogradu se za prevoz tranvajem koriste (stara) vozila koje je poklonio grad Bazel. Na taj način je grad Beograd uz minimalna sredstva (za transport i servisiranje) nabavio neophodna vozila koja još uvek rade, (siromašni, i na sve navikli) građani Beograda su srećni da imaju da se prevezu bilo kojim tranvajem, grad Bazel je učinio dobro delo, ali se istovremeno oslobodio starih i neefikasnih vozila i olakšao kupovinu savremenih, kakve (bogati i srećni) građani Bazela zaslužuju.

Generički AEL su nesumnjivo jeftiniji, jer predstavljaju kopije originalnih a ne zahtevaju ekstenzivno istraživanje, razvoj i markenting. Rezon države je u tom smislu veoma jasan. Za isti novac je moguće da se obezbedi mnogo više generičkih nego originalnih AEL. Jedini suštinski problem je potreba da se dokaže da su generički i originalni AEL zaista jednaki, tj. da jednako zadovoljavaju potrebe bolesnika kojima je AEL potreban. Da bi to dokazala na organizovan način, država formira instituciju ili agenciju koja proverava kvalitet lekova na osnovu čega se oni registruju. Kriterijumi za jednakost su propisani zakonom i podzakonskim rešenjima i većim delom se zasnivaju na rešenjima iz visoko razvijenih zemalja (**Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima; 2004**).

Iz navedenih razloga nameće se nekolko grupa pitanja. Odgovor na njih može da bude i odgovor u kojoj meri su generičke kopije zaista upotrebljive zamene originalnih AEL.

III. JEDNAKOST ORIGINALNIH I GENERIČKIH ANTIEPILEPTIČKIH LEKOVA

Državne regulatorne institucije propisuju da su generički AEL, ako ispunjavaju zakonske uslove, jednaki originalima. Kao stručni kriterijum za zakonsku jednakost se koristi prosečna biološka ekvivalentnost (prosečna bioekvivalentnost) između originalnog i generičkog AEL u propisanom rasponu. Procena se u potpunosti obavlja u laboratorijskim uslovima na manjem broju zdravih dobrovoljaca.

III.1. Pojam bioekvivalentnosti

Prosečna bioekvivalentnost meri sposobnost generičkog leka da se u jednakom stepenu (tj. u zakonom propisanom opsegu) apsorbuje u krvotok i da tako bude dostupan za terpijsko dejstvo. Stepen apsorpcije leka se meri farmakokinetskom veličinom "**površina ispod krive**". Veličina površina ispod krive se određuje tako što se dobrovoljcu jednokratno primeni određena doza generičkog AEL i potom se tokom petostrukog vremena polueliminacije periodično određuje koncentracija leka u plazmi. Iz ovih podataka se preko određene formule izračunava površina ispod krive, a od rezultata nekoliko desetina zdravih dobrovoljaca se izračunava "**prosečna površina ispod krive**". Ova vrednost se poredi sa sa vrednostima dobijenih kod istih zdravih dobrovoljaca sa istom doziom originalnog leka. Farmakološka literatura navodi da se značajnom razlikom u prosečnoj površini ispod krive smatra vrednost koja je veća od ±20%, jer su greške standardnih metoda određivanja koncentracije AEL u plazmi i izračunavanja površine ispod krive tolike da mogu da daju lažno pozitivnu razliku i kada se daje isti AEL (**Hauck, 2000**)! Dakle, kriterijum za razliku između lekova nije klinički relevantan već je laboratorijski definisan (**Benet, 1995**)!

Donja i gornja granica raspona od ±20% prosečne površine ispod krive se izračunavaju kao odnos vrednosti originalnog (referentnog) leka i generičkog (test) leka. po pravilu da površina ispod krive test (generičkog) leka (T) nije za 20% manja od referentnog (originalnog) leka (R), kao i da vrednost referentnog leka (R) nije za 20% manja od test (T) leka. Dakle, donja granica se izračunava po formuli T/R=80/100=80%, a gornja granica kao R/T=100/80=125%. Ovaj opseg od **80-125%** prosečne površine ispod krive originalnog leka je dosta širok (45%) pa je uvedeno dodatno ograničenje. Ne samo da srednja vrednost prosečne (od više zdravih dobrovoljaca) površine ispod krive generičkog leka mora da bude u ovom opsegu već i 90% interval poverenja (Confidence Interval, CI) prosečne površine ispod krive mora da bude u istom opsegu (interval poverenja se izračunava kao variranje srednje vrednosti grupe podataka, za određen nivo značajnosti primenjenog statističke testa). **Dakle, ako prosečna površina ispod krive i interval poverenja za tu prosečnu vrednost generičkog leka se nalaze u rasponu od 80-125% u odnosu na prosečnu površinu ispod krive originalnog leka, generički lek se smatra bioekvivalentnim sa originalnim** (**Committee, 2001**). Ova pravila važe za sve generičke lekove, uključujući i AEL.

Bioekvivalentnost predstavlja meru za ukupnu jednaku apsorpciju originalnog i generičkog AELa, što se i inače meri površinom ispod krive, ali ne pokazuje brzinu niti stabilnost apsorpcije. Na taj način maksimalna koncentracija generičkog AEL u plazmi može da se postigne bilo mnogo ranije, bilo mnogo kasnije i da bude bilo veća, bilo manja nego kod originalnog AEL, a da površine ispod krive budu i dalje jednake (tj. u navedenom rasponu od 80-125%). Pokazano je da prosečne koncentracije originalnog i generičkog AEL mogu da se razlikuje i za 25% a da se su i dalje bioekvivalentni po uklapanju u pravilo raspona od 80-125% (**Midha, 1997**).

Postoji bojazan da ovakvi kriterijumi nisu dovoljno strogi i da je moguće da neko pomisli da se variranje odnosi na koncentracije AEL u plazmi od čak 45% (125%-80%=45%) u odnosu na originalni AEL, što nije slučaj. U praksi, ako su dva AEL bioekvivalentna, razlika u koncentracijama retko prelazi više od 5-7% kod zdravih dobrovoljaca (**Perruca, 2006; Banahan,1998**), iako su i razlike veće od 25% pokazane (**Midha, 1997**). Dakle, ukoliko su pomenuti uslovi ispunjeni, šansa da se generički AEL razlikuje za više od ±20% (tj. 80-125%) prosečne površine ispod krive od originalnog AEL je manja od 5%, što ne bi trebalo da dovede do bitno različite koncentracije AEL u plazmi čak ni kod AEL sa uskim terapeutskim indeksom (**Benet, 1995**). Ipak jednostavan račun pokazuje, da ako je mogućnost greške 5%, da će, teorijski, svaki 20. generički AEL (100/20=5%) koji se na ovaj način proverava biti neekvivalentan, iako redultati bioekvivalencije pokazuju ekvivalentnost!

III.2. Značenje prosečne bioekvivalentnosti

Ukoliko su AEL među sobom bioekvivalentni onda oni mogu da se koriste bilo kada jedan umesto drugog. Međutim, masovno uvođenje generičkih AEL i praksa da zdravstvene vlasti propisuju manje više obaveznu (prinudnu, kompulzatornu) zamenu originalnog AEL generičkim je nametnulo da se odgovori na 3 važna pitanja vezana za prosečnu bioekvivalentnost:

1) Da li su generički AEL iste efikasnosti, sigurnosti i kvaliteta kao i originalni?
2) Da li generički AEL mogu da budu dobra zamena za originalne AEL? i
3) Da li originalni i generički AEL mogu da se međusobno slobodno zamenjuju (**Bialer, 2007**)?

Prosečna bioekvivalentnost koja se koristi kao kriterijum za dokaz kvaliteta generičkih AEL daje pozitivan odgovor samo na prvo pitanje. Dakle, ako se pokaže da su po propisanim uslovima AEL bioekvivalentni, vrlo verovatno su oni i jednake efikasnosti, sigurnosti i kvaliteta (prvo pitanje). Međutim, druga dva pitanja su kompleksna i pojam prosečne bioekvivalentnosti je previše uzak da bi ih osvetlio. Dakle, ako su po propisanim uslovima AEL prosečno bioekvivalentni, generički lek **ne može** da bude zamena za originalni AEL koji bolesnik uzima (drugo pitanje), a takođe, originalni i generički AED ne mogu da se naizmenično primenjuju kao da su isti kod istog bolesnika (treće pitanje) (**Bialer, 2007**).

Pojam zamene originalnog AEL generičkim i obratno se sastoji od dve komponente:
1) od prakse propisivanje AEL ("prescribability") i
2) od mogućnosti naizmenične primene generičkih i originalnih AEL kao realno jednakih ("switchability") (**Chow, 1997**).
1) Praksa propisivanja se odnosi na situaciju u kojoj lekar odlučuje da bolesniku po prvi put propiše AEL zbog novodijagnostikovane ili do tada nelečene epilepsije. Lekar porpuno suvereno može da propiše bilo koji AEL: originalni AEL sa kojim verovatno već ima iskustva, zbog čega se pre odluči za njega, ili bilo koji od mnogih prosečno bioekvivalentnih generičkih AEL. Smisao jednake šanse za propisivanje je u znanju lekara da je sličnost apsorpcije prosečno bioekvivalentnih AEL i dostupnosti aktivne supstance u plazmi velika. Pojam prosečne bioekvivalentnosti daje dovoljno podataka da podrži odluku lekara da primeni bilo koji bioekvivalentni lek originalnom kod nelečenih bolesnika (**Williams et al., 2002**; **Mayer, 1999**).
2) Mogućnosti naizmenične primene generičkih i originalnih AEL kao realno jednakih se odnosi na situaciju kada bolesnik već prima originalni AEL (koji se ranije pojavio, pa je i ranije uveden u trerapiju), a lekar zamenjue taj AEL generičkim koji ispunjava uslove prosečne bioekvivalentnosti, ili kada se jedan generički AEL zamenjuje drugim. Prosečna bioekvivalentnost poredi grupne vrednosti paramatera apsorpcije lekova, ali, na žalost, ne daje informacije o individualnim farmakokinetskim karakteristikama bolesnika, niti o njihovoj interindividualnoj varijabilnosti (**Hauck, 2000**). Dakle, prosečna bioekvivalentnost podržava novoterapiju bilo kojim bioekvivalentnim AEL (praksa propisivanja), ali **ne podržava** međusobnu zamenu već uvedenih originalnih AEL generičkim jer za taj scenario ne obezbeđuje konkretne farmakokinetske podatke (**Zintzaras, 2005**). Iz tog razloga prosečna bioraspoloživost predstavlja surogat meru jednakosti originalnih i generičkih AEL jer ne daje podatke o farmakokinetskim promenama koje mogu da se jave pri zameni originalnog AEL generičkim (**Bialer, 2007**).

III.3. Individualna bioekvivalentnost

Mogućnost zamene originalnog AEL generičkim a da se pri tome zadrže jednaka efikasnost i sigurnost može da se proceni određivanjem individualne bioekvivalentnosti. Ako su dva ili više lekova na nivou individue bioekvivalentni onda oni mogu da se međusobno zamenjuju i u nedostatku jednog da se primenjuje bilo koji drugi.

Određivanje individualne bioekvivalentnosti je komplikovano jer se sastoji od nekoliko komponenti. Najvažnije su 1) interakcija subjekt-formulacija koja je mera tendencije da odstupanje vrednosti parametra "površina ispod krive" individue od prosečne bioekvivalentnosti za generički i originalni AEL bude slično u smeru i veličini za bilo kojeg pojedinca, kao i 2) intraindividualna varijabilnost u vremenu pri ponovljenim primenama originalnog i generičkog AEL. Ukoliko se ispitivanjem originalnog i generičkih lekova utvrdi da su ove dve vrednosti male, onda i originalni i generički AEL mogu da se smatraju jednakim i da se zamenjuje jedan drugim po slobodnoj volji, uz potpuno očuvanje efikasnosti i sigurnosti lečenja. U tom slučaju je individualna bioekvivalentnost jednaka prosečnoj bioekvivalentnosti (**Chen, 2001**).

III.4. Individualni terapijski indeks

Potreba jasnog definisanja kvaliteta generičkih lekova je ubrzala farmakokinetska ispitivanja, što je olakšalo pojašnjenje koncepta individualnog terapijskog indeksa. Svaki bolesnik ima svoj terapijski prozor za određeni lek (AEL). Individualni terapijski prozor se definiše kao raspon između minimalne efikasne i maksimalne podnošljive koncentracije (doze) AEL, dok interindividualna varijabilnost predstavlja distribuciju pojedinačnih reagovanja na lek (**Chen, 1997**). Distribucija svih individualnih terapijskih indeksa predstavlja populacioni terapijski indeks, čiji je jedan aspekt dobro poznat epileptolozima pod nazivom "populacione terapijske koncentracije AEL u plazmi" (npr. za karbamazepin iznosi 4-12 mg/l,

za lamotrigin 2-15 mg/l i sl.). Na osnovu individualnog terapijskog prozora (indeksa) svi lekovi mogu da se klasifikuju u 4 grupe:

1) uzak terapijski indeks i mala interindividualna varijabilnost;
2) uzak terapijski indeks i velika interindividualna varijabilnost;
3) široki terapijski indeks i mala do umerena interindividualna varijabilnost;
4) široki terapijski indeks i velika interindividualna varijabilnost (**Chen, 1997**).

Većina AEL spada u kategoriju 3, što znači da mala do umerena razlika u prosečnoj bioraspoloživosti kod pojedinačnog bolesnika može da dovede bilo do neefikasnost, bilo do znake predoziranja, uprkos tome što se postižu koncentracije unutar populacionih terapijskih koncentracija. Bez definisanja individualne bioekvivalentnosti, zamena originalnog AEL generičkim može da proizvode vrlo varijabilne koncentracije koje u oba smera izlaze iz opsega individualnog terapijskog indeksa. Dakle, prosečno bioekvivalentni generički lekovi, ne moraju da budu i terapijski ekvivalentni kao originalni AEL (**Biaeler, 2007**).

III.5. Pooštravanje kriterijuma za prosečnu bioekvivalentnost

Određivanje individualne bioekvivalentnosti i individualnog terapijskog indeksa je komplikovano i skupo i trenutno nije moguće van velikih i sofisticiranih istraživačkih laboratorija. Zato je predloženo da se kriterijumi za prosečnu bioekvivalentnost pooštre. Danska liga za borbu protiv epilepsije je uspela da argumentima ubedi Dansku nacionalnu agenciju za lekove da pooštri kriterijume za bioekvivalentnost između Lamictala (GlaxoSmithKline) i raznih generičkih preparata lamotrigina. Uslov bioekvivalentnosti je da prosečna površina ispod krive sa 90%-tnim intervalom poverenja varira ±10% od originala, tj. da bude u opsegu od **90-111%** [(100-10%)/100 do 100%/(100-10)] (**Wolf, 2007**).

Sa pooštrenim kriterijum za prosečnu bioekvivalentnost veća je šansa da će bolesnik koji već prima originalni AEL na isti način reagovati i na tako definisan (prosečno) bioekvivalentni generički lek (**Bialer, 2007**).

IV. DA LI SU GENERIČKI LEKOVI JEFTINIJI I KO DOBIJA A KO GUBI UŠTEDOM?

Osnovna svrha lečenja epilepsije je suzbijanje napada, a osnovna svrha primene generičkih AEL je ušteda novca. Državni i privatni fondovi očekuju značajnu uštedu, ali rezultati nisu tako impresivni.

U istraživanju iz Kanade je pokazano da je prelazak sa Lamictala (GlaxoSmithKline) na generički lamotrigin dovelo do značajno manje uštede u ukupnim troškovima za lekove od očekivane na osnovu manje cene kutije generičkog lamotriggina od originalnog. Razlog je potreba da se poveća doza generičkog lamotrigina, potrebe da se povećaju doze drugih AEL, kao i potrebe za nabavkom neantiepileptičkih lekova zbog lečenja komplikacija koje su se posle zamene javile kod nekih bolesnika. Ovo istraživanje je računalo samo direktnu cenu lekova, a ne i druge troškove vezane za zamenu lekova, što u velikoj meri dovodi u pitanje ekonomsku korist od osnovne ideje da se uštedi primenom nominalno jeftinijeg AEL (**Duh, 2007**).

I bolesnici o tome imaju svoj stav. Posle prinudne zamene originalnih preparata lamotrigina, valproata i klobazama generičkim kopijama u grupi od 1354 bolesnika, sami bolesnici su odlučili da se vrate na originalni AEL u 20% slučaja, već posle prvih 3 meseca, uprkos obaveze da sami plaćaju razliku u ceni između generika i originala. Istovremeno je samo 1% bolesnika odlučilo da se vrati sa generičkih simvastatina, flouxetina i citaloprama na originalne lekove, koji su takođe prethodno bili prinudno zamenjeni. Ovaj rad ukazuje da najmanje 1/5 bolesnika doživljava generičke lekove kao neadekvatne za lečenje njihove epilepsije, dok bolesnici sa nekim drugim bolestima jednako dobro prihvataju i originalne i generičke lekove (**Andermann, 2007**).

Problem uštede na generičkim AEL bi mogao da se poredi sa mnogim takvim pokušajima u drugim oblastima života. Na primer genetski modifikovana soja je zamena za prirodnu soju sa kojom je skoro jednaka, ali je jeftinija, otoprnija je na parazite i nudi veći prinos sa manje ulaganja. Uprkos svemu, niko u razvijenim državama ne prihvata da nju koristi čak ni za ishranu stoke zbog straha od mogućeg

štetnog uticaja na buduće generacije. Na žalost, uglavnom služi za ishranu ljudi u siromašnim državama sveta. Štetno dejstvo genetski modifikovane soje je manje jasno od demonstriranog pogoršanja kontrole napada kod bar nekih bolesnika kod kojih je originalni AEL zamenjen generičkim, pa je ipak svest o potrebnom oprezu vezanim za soju veća od svesti o opasnosti prinudne zamene lekova.

Verovatna predstojeća promena u smislu strože definicije prosečne bioekvivalentnosti i potreba za određivanjem individualne bioekvivalentnosti neminovno nosi sa sobom povećanje troškova, što će verovatno da poveća cenu generičkih lekova i smanjiti uštedu od njihove primene.

V. MIŠLJENJE NEUROLOGA O PRINUDNOJ ZAMENA ORIGINALNIH ANTIEPILEPTIČKIH LEKOVA GENERIČKIM

Epilepsija je hronična bolest i u mnogim slučajevima zahteva dugogodišnje ili doživotno lečenje. Cilj primene AEL je prevencija epileptičkih napada bez neželjenih dejstava. Potreba očuvanja kontrole napada je posebno delikatna posle dugog niza godina bez napada kada deluje da je bolest prošla i kada bi pojava napada ponovo uvela pacijenta u neizvesnost nekontrolisane bolesti (**Crawford, 2006**). Zato je prinudna zamena originalnog AEL generičkim posebno delikatna kod bolesnika sa punom kontrolom napada. Kao što je rečeno cilj lečenja je suzbijanje napada, a ukoliko se pokušajem da se uštedi novac primenom jeftinijeg generičkog leka javi recidiv napada, ceo smisao dugogodišnjeg lečenja epilepsije pada u vodu (**Jobst, 2004**).

Većina neurologa i epileptologa na osnovu iskustva, znanja i shvatanja svrhe antiepileptičkog lečenja nije sklona da prihvati zamenu AEL iz razloga uštede sredstava. U jednom ispitivanju, 204 (68%) od 301 intervjuisanih neurologa su prijavili recidiv napada, a 169 (56%) pojavu neželjenih dejstava bar kod jednog svog bolesnika tokom zamene originalnog AEL generičkim (**Wilner, 2004**). Slično je prijavilo i oko 50% od 480 lekara nemačkog govornog područja. Za razliku, pri zameni jednog generičkog AEL drugim problemi zbog same zamene su retko prijavljivani (**Kramer, 2007**).

Posebno jasno mišljenje o generičkim lekovima je saopštila Američka akademija za neurologiju (AAN) čija je komisija formulisala nedvosmislene stavove kojim se suprotstavlja prinudnoj zameni originalnih AEL generičkim kopijama. Ovi stavovi u najkraćem podrazumevaju:

1) da se AAN suprotstavlja prinudnoj i arbitrarnoj zameni originalnih lekova generičkim kopijama bez saglasnosti nadležnog lekara, koji mora da ima punu autonomiju u donošenju odluka;

2) da AAN podržava upotrebu AEL nove generacije koji bez obzira na veću cenu daju veću šansu za uspeh u lečenju;

3) da se AAN suprotstavlja ograničenjima u izboru najboljeg AEL za bolesnika na osnovu unapred propisanih preduslova koji nisu zasnovani na stručnim kriterijumima; i

4) da AAN podržava uvođenje zakona kojim bi se zahtevao pismeni pristanak bolesnika i lekara pre nego nego što se u apoteci originalni (ili drugi propisani) AEL zameni generičkim (**Liow, 2007**).

AAN smatra da je svrha primene AEL kod bolesnika sa epilepsijom bitno različita od primene AEL u drugim indikacijama i da zahteva mnogo više pažnje i razboritosti u izboru najboljeg načina lečenja. Za razliku od mnogih drugih bolesti, čak i samo 1 epileptiički napad zbog promene originalnog AEL generičkim može da ima dramatično teške posledice na život bolesnika, što uključuje gubitak vozačke dozvole, zaposlenja, povrede ili čak i smrti osobe. AAN konstatuje da Agencija za lekove SAD ne prihvata usmene opise komplikacija pri zameni originalnih AEL generičkim, već samo dokumentovane pismene prijave, kojih je malo. AAN savetuje neurolozima u SAD da aktivno prijavljuju sve događaje pri zameni originalnih AEL generičkim (i obratno) preko nacionalnog sistema za prijavu neželjenih dejstava MedWatch. Očekuje se da ovim postupkom realno može da se kvantifikuje problem (ne)jednakosti originalnih i generičkih AEL (**Berg, 2007**).

VI. KAKO TO VEROVATNO IZGLEDA U SRBIJI?

Ja bih svemu napisanom dodao i lično iskustvo iz Srbije u par crtica. Agencija za lekove i Fond za zdravstveno osiguranje Srbije ne nalaze za shodno da lekare, pismenim putem, organizovanjem sastanaka, ili upućivanjem na internet adresu obaveste o promenama uslova propisivanja lekova i sadržaju liste dozvoljenih lekova. Istina je da postoji spisak lekova u nekoliko kategorija na web strani Fonda za zdravstveno osiguranje, ali lekari ne znaju kada se i zašto ta lista menja niti postoji obrazloženje za baš takav sadržaj liste. Nije poznato kada će se i pod kakvim uslovima pojaviti u mnogim zemljama već registrovani a u Srbiji nedostupni lekovi (kao što su npr. Levetiracetam, Zonisamid, Pregabalin), a kamoli kada će se pojaviti najnoviji lekovi čija se registracija tek očekuje u najrazvijenijim zemljama (kao što su npr. Retiganin ili Lakozamid).

Postavlja se i pitanje o prevashodnosti postupka lekara koji je suočen sa propisom da treba da radi onako kako ga struka nije učila. Da li lekari svoje odluke o potrebnom AEL treba da baziraju na dobroj volji, poštenju i znanju stečenom tokom akademskog i profesionalnog usavršavanja i rada u praksi ili na osnovu trenutnih zahteva državnih institucija? Problem predstavlja i sudsko-medicinska odgovornost u slučaju pojave komplikacija pri prinudnoj zameni AEL bez pune saglasnosti lekara i detaljne obaveštenosti pacijenta. Administrativni propisi državnih ustanova ne štite lekare od sudsko-medicinske odgovornosti, koja se zasniva na osnovnim postavkama života i najboljim tekovinama medicinske i pravne profesije. Da li će Fond za zdravlje ili Agencija za lekove objasniti principe i svrhu prinudne zamene originalnih lekova generičkim i da li će to na bilo koji način da olakša poziciju lekara ili pacijenta u hipotetičkom sudskom procesu? Mnogo je verovatnije da će lekar i farmaceut morati da razmisle o starešinstvu i prioritetu postupaka i odluka, a ne da automatski sprovode administrativnu i utilitarnu odluku državne institucije.

Od ogromne važnosti je da i nacionalna udruženja lekara, neurologa i epileptologa zauzmu jasne stavove o principima primene AEL i autonomnosti lekara kao što je nedvosmisleno učinila Američka akademija za neurologiju. Ono što je možda presudno, ali za sada daleko od realizacije je stvaranje interesnih udruženja bolesnika koji će se stalno obrazovati o svojim pravima i mogućnostima i za ta prava boriti.

VII. PRILOG: LISTA PROBLEMA PRI PRIMENI GENERIČKIH LEKOVA

Na kraju, uz poštovanje motivacije države da treba da ograniči nepotrebne troškove lečenja i unapređenja zdravlja svog stanovništva, navodimo modifikovanu listu potencijalnih problema pri primeni generičkih lekova (prema **Crawford, 2006**):

Brzina i potpunost apsorpcije (bioraspoloživost) mogu da se razlikuju između originalnog i generičkog leka.

Često su generička imena neočekivana, neka se teško pamte a neka su toliko slična originalu da se lako zamenjuju.

Generički lekovi se po pravilu razlikuju po boji, obliku ili ukusu kako od originala tako i od drugih generika, što može da stvori zabunu i strah od greške kod bolesnika.

Dodatne suptsance i boje su obično različite kod generika, pa iako bi one trebalo da su inertne, u praksi mogu da izazovu probleme (npr. alergiju) kod nekih bolesnika.

Ako se problem javi pri primeni generičkog leka, može da bude teško da se utvrdi ko je proizvođač ili distributer, pa se dešava da se problem pripiše originalnom leku.

Korišćenje generičkih lekova usporava istraživanje i inovacije.

Korišćenje generičkih lekova smanjuje stimulaciju inovativnih kompanija da registruju originalne lekove u manje razvijenim zemljama.

VIII. ZAKLJUČAK

Iako generički lekovi mogu da umanje troškove lečenja, bolesnici sa epilepsijom zbog prirode poremećaja postavljaju posebne uslove za njihovu primenu. Zakon propisuje da su generički lekovi jednaki originalnim ako ispunjavaju uslov prosečne bioekvivalentnosti. Tako "jednaki" generički AEL mogu da budu dobar izbor za inicijalno lečnje do tada nelečenih bolesnika. Međutim, kod bolesnika sa već uvedenom terapijom originalnim AEL, nije indikovana njihova zamena generičkim lekom, obzirom da prosečna bioekvivalentnost ne dokazuje jednakost za konkretnog bolesnika. Za to je potrebno određivanje individualne bioekvivalentnosti, što nije široko dostupno. Dok se ne obezedi dovoljno podataka o individualnoj bioekvivalentnosti originalnih i generičkih AEL, nije indikovano da se originalni lekovi zamenjuju generičkim kopijama. Svakako da lekovi ne mogu da leče bez umešnosti lekara, pa presudnu ulogu u postavljanju indikacije za primenu AEL ima stručan i pošten lekar u najtesnijem dogovoru sa svojim dobro informisanim pacijentom.

LITERATURA

Anderman F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory Generic Switching of Antiepilepstic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. Epilepsia 2007;48:464-469.

Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary 1998;*33:1082–1096.

Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. Pharmacotherapy, 1995;15:433-440

Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: A call to action. Neurology 2007;68:1245-1246.

Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety 2000;*23:173–182.

Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is It an Issue? Epilepsia, 2007;48:1825–1832.

Chen ML, Lesko LK. Individual bioequivalence revisited. *Clin Pharmacokinet 2001;*40:701–706.

Chow SC. Guest editor's note: recent issues in bioequivalence trials. *J Biopharm Stat 1997;*7:1–3.

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency Medicinal Evaluation Agency (EMEA). (2001) Note for guidance for the investigation of bioavailability and bioequivalence. July 26, EMEA. London.www.eudra.org.html (accessed May 1, 2007)

Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure. 2006;15:165–176.

Duh MS, Andermann F, Paradis PE, Weiner J, Manjunath R, Crémieux PY. The Economic Consequences of Generic Substitution for Antiepileptic Drugs in a Public Payer Setting: The Case of Lamotrigine. Disease Management 2007;10:216–225.

Hatch-Waxman Act 1984; www.fda.gov/cder/consumerinfo/DPAdefault.htm

Hauck WW, Hyslop T, Chen M-L, Williams RL, and the FDA Population/Individual Bioequivalence Working Group. Subject-by formulation interaction in bioequivalence: conceptual and statistical issues. *Pharm Res 2000;*17:375–380.

Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs 2004;*18:617–628.

Kramer G, Steinhoff B, Feucht M, et al. Generic preparations of antiepileptic drugs: experiences in Germany, Austria and Switzeland. Epilepsia 2007;48:609-611.

Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology 2007;68;1249-1250.

Mayer T, May TW, Altenmuller D-M, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Drug Invest 1999;*18:17–26.
Midha KK, Rawson MJ, Hunbbard JW. Individual and average bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *J Pharm Sci 1997;*86:1193–1197.
Perruca E, Albani F, Capovilla G, Dalla Bernardina B, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs. Epilepsia 2006;47(Suppl.5):16-20.
Williams RL, Chen M-L, Hauck WW. Equivalence approaches. *Clin Pharmacol Ther 2002;*72:229–237.
Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy Behav 2002;*3:522–525.
Wolf P. Political campaign in Denmark. In Abstract Book from the *27th International Epilepsy Congress in Singapore 2007;*8th–12th July:pp. 8–9.
Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima ("Sl. glasnik RS", br. 84/2004)
Zintzaras E. Statistical aspects of bioequivalence testing between two medicinal products. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2005;*30:41–46.

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

KLINIČKI ZNAČAJ GENERIČKE SUPSTITUCIJE ANTIEPILEPTIČKIH LEKOVA

Prof. dr Ksenija Božić

Adresa:

Klinika za neurologiju, KC Vojvodina
Novi Sad
Srbija

E-mail: bozick@sbb.co.yu

UVOD

Generička supstitucija antiepileptičkih lekova predmet je brojnih rasprava već više od dve decenije. Definicija „potrebne sličnosti“ između generičkog i inovativog (originalnog) leka, utvrđena na malom broju studija bioekvivalentnosti kod zdravih dobrovoljaca, uz pouzdanost koja se zasniva na „80-125% pravilu“, izgleda da nije pogodna kada je reč o epilepsiji.(1,2)

Klinička iskustva ukazuju da, uprkos pokazanoj bioekvivalentnosti, generička supstitucija može, kod nekih pacijenata sa epilepsijom, kompromitovati kontrolu napada i dovesti do razvoja toksičkih neželjenih efekata. U četiri velike ankete, sprovedene među neurolozma i pacijentima, saopštavani su problemi u vezi sa generičkom supstitucijom kod 10% do 35% pacijenata.(3, 4, 5,6)

GENERIČKI LEKOVI:

Generički lek mora da sadrži istu aktivnu supstancu kao inovativni lek. Prema definiciji US Food and Drug Administration (FDA) generička formulacija leka mora biti identična originalnom leku prema doziranju, sigurnosti, snazi, načinu primene, kvalitetu, učinku i nameni.(7)

Generički lekovi, iako bioekvivalentni sa originalnim lekom prema važećim kriterijuma FDA, nisu u potpunosti isti kao inovativni lek. Bioraspoloživost različitih generičkih verzija originala može biti različita, ekscipijenti i boje generika se mogu razlikovati od originala, izgled generika je obično drugačiji od inovativnog i drugih generičkih verzija istog proizvoda a imena generičkih lekova nisu tako laka za pamćenje, pisanje ili izgovaranje.

Upotrebu generičkih lekova favorizuje, pored potrebe za smanjenjem troškova zdravstvene zaštite, visoka cena inovativnih lekova (koja može predstavljati problem za određene kategorije bolesnika, posebno za starije građane) kao i uverenje potrošača, nekih lekara i pacijenata da su generičke verzije jednake i da u potpunosti zamenjuju inovativni lek

Generička supstitucija je moguća ukoliko se potvrdi da je generički proizvod bioekvivalentan inovativnom leku. FDA kriterijum bioekvivalentnosti za generičke lekove dozvoljava raspon bioraspoloživosti od 80% do 125% (sa 90% pouzdanosti). Ovaj raspon može biti veoma širok, posebno za lekove sa malim terapijskim indeksom kao što su antiepileptički lekovi (AEL).(8) Pokazana bioekvivalentnost generičkog leka ne garantuje i terapijsku ekvivalentnost (ekvivalentnost referentnom originalu u pogledu terapijske efikasnosti i sigurnosti).(9)

ZAŠTO JE GENERIČKA SUPSTITUCIJA SPECIFIČNA KOD EPILEPSIJE?

1. Karakteristike epilepsije i ozbiljnost neuspešne terapije

Epilepsija se razlikuje od drugih hroničnih bolesti zbog ozbiljnosti epizodičkih simptoma (epileptičkih napada) i vulnerabilnosti obolelih i na minimalne oscilacije serumskih nivoa AEL. Posledice recidiva samo jednog napada mogu biti zastrašujuće i fatalne a recidiv napada nakon duge i uspešne remisije može imati značajne zdravstvene i psihosocijalne posledice.

2. Karakteristike AEL

Mnogi antiepileptički lekovi, posebno neki od „klasičnih“, imaju komplikovanu farmakokinetiku, značajne, dozno zavisne neželjene efekte, usku terapijsku širinu, visoku inter- i intraindividualnu varijabilnost, veliki interaktivni potencijal, slabu rastvorljivost u vodi i potrebu za pažljivom individualnom titracijom. Dobro je poznato da antiepileptički lekovi imaju potencijal za neželjena dejstva od strane CNS-a koja su najčešće dozno zavisna. Karbamazepin (CBZ), Phenytoin (PHT) i Valproat (VPA) imaju mali terapijski indeks, kvalitet leka zbog koga i relativno male promene u koncentaciji mogu dovesti do značajnih promena u farmakodinamskom odgovoru (razlika između minimalne toksične i minimalne efikasne koncentracije leka je manja od dva puta).(10) Phenytoin ima nelinearnu kinetiku tako da i

malo povećanje bioraspoloživosti PHT može dovesti do izraženog povećanja serumskih nivoa i pojave neželjenih efekata (pogotovo kada je nivo veći od 15mg/L). Karbamazepin ima, pored malog terapijskog indeksa, i slabu rastvorljivost u vodi, dva kvaliteta koja povećavaju verovatnoću da generička formulacija neće biti ekvivalentna originalu i drugim generičkim proizvodima.(11)

3. Kompleksnost antiepileptičkog tertmana

Pronalaženje efikasnog individualnog antiepileptičkog terapijskog režima može biti dug i kompleksan proces. Neophodna je spora i postepena titracija AEL u cilju izbegavanja neželjenih efekata. Stalnom upotrebom istog proizvoda posledice tokom perioda titracije su predvidive. Interakcije AE lekova su česte, bilo zbog kombinovane antiepileptičke terapije ili zbog pratećeg, komorbiditetnog stanja. Ne treba zaboraviti na činjenicu da promene serumskih koncentracija jednog leka mogu dovesti do promena koncentracija ko-medikacije.

4. Neophodnost kontinuiteta snabdevenosti

Kontinuitet snabdevenosti je od velike važnosti, posebno ako je epilepsija dobro kontrolisana sa aktuelnim lekom. Ukoliko je terapija zasnovana na generičkoj formulaciji leka, izvesna je mogućnost narušavanja kontinuiteta. Razlozi su brojni. Jedan inovativni AEL može imati veliki broj različitih generičkih verzija (npr. u SAD je 2000. godine bilo preko 26 različitih generičkih proizvoda za 5 inovativnih AEL). Generički proizvodi imaju brojne dobavljače. Farmaceuti menjaju dobavljače zavisno od cene i dostupnosti. Pacijenti obično ne mogu da otkriju izvor generičkog proizvoda, a mogu i da ne primete da se dobavljač promenio.

5. Neophodnost izdavanja propisanog leka

Upotreba jednog izvora generika, tokom uvođenja, titracije i održavanja AE terapije, je isplativa i bez mogućnosti javljanja potencijalnih problema. Prelaz sa originala na generik, sa generika na original ili sa jednog generika na drugi može dovesti do neželjenih efekata ili do pojave epileptičkih napada.

6. Cena lečenja

Upotreba generičkih, jeftinijih umesto originalnih, skupljih lekova može dovesti do smanjenja troškova zdravstvene zaštite. Ipak, ekonomske posledice terapijske neekvivalentnosti mogu premašiti potencijalnu uštedu generičke supstitucije. Neophodno je voditi računa o odnosu između moguće uštede i mogućih troškova. Ušteda koja se postigne upotrebom generika može biti poništena troškovima usled vanrednih poseta lekaru, laboratorijskih analiza i dodatnih hospitalizacija zbog kompromitovane kontrole napada i razvoja neželjenih toksičkih, efekata. Treba naglasiti da procena odnosa rizika i benefita generičke supstitucije nije ista kada se posmatra iz perspektive javnog zdravlja i iz perspektive individualnog pacijenta, za koga, doduše veoma retko, posledice ponovnih napada mogu biti i katastrofalne.

7. Odgovornost

Neophodne su odgovarajuće zakonske odredbe, regulative kao i saglasnost lekara terapeuta i pacijenta za zamenu. Mora postojati odgovoronost za posledice generičke supstitucije bez saglasnosti i odobrenja.

KLINIČKI ZNAČAJ GENERIČKE SUPSTITUCIJE

Generička supstitucija AEL zahteva da uvek bude pažljivo procenjena jer su kliničke posledice (zdravstvene i psihosocijalne) moguće.

Predoziranje/subdoziranje - destabilizacija pacijentovog stanja

Primarni cilj terapije obolelog sa dobro kontrolisanim napadima je minimiziranje rizika od relapsa. Kod pacijenta sa uspostavljenom kontrolom napada supstitucija generikom veće bioraspoloživosti (125%) može dovesti do pojave neželjenih efekata zbog predoziranja. Primena generika niže bioraspoloživosti (80%) za posledicu može imati gubitak kontrole napada usled subdoziranja što dovodi do destabilizacije pacijentovog stanja.

Zdravstvene i psihosocijalne posledice recidiva jednog napada:

Ponovno javljanje samo jednog napada, kod pacijenta sa dobro kontrolisanim napadima, nosi rizik od smrti, povređivanja, hospitalizacije, gubitka kontrole napada, vozačke dozvole i sposobnosti za samostalan život. Takođe, može dovesti do problema u vezi sa zaposlenjem, do stigmatizacije i gubitka samopouzdanja.

Izostanak ponovnog uspostavljanje kontrole napada

Usled recidiva napada, zbog niskih serumskih nivoa leka nakon generičke supstitucije, može doći do izostanka ponovnog uspostavljanja kontrole napada i posle vraćanja serumskih nivoa leka na prethodne vrednosti.(12) Ponovno uspostavljanje kontrole napada može zahtevati primenu viših doza AEL, može biti dug proces, sa značajnim brojem pacijenata koji nisu u stanju da uspostave ponovnu kontrolu napada.(13, 14)

Egzacerbacija ne-komplijanse

Promena leka i odsustvo identifikacionih oznaka na generičkom leku dovode do zabune, povećava zabrinutost i anksioznost pacijenta što može dovesti do egzacerbacije ne-komplijanse.(15) Loša komplijansa je značajan uzrok neuspeha AET.

Ukoliko se iznenada i neočekivano javi gubitak kontrole napada lekar terapeut, pored izostanka komplijanse, interakcije AEL ili efekata pratećih oboljenja, nikada ne treba da zaboravi da bi jedan od mogućih uzroka mogao biti i skorašnja promena formulacije leka.

RIZIČNE KATEGORIJE OBOLELIH OD EPILEPSIJE:

Postoje kategorije pacijenata sa epilepsijom kod kojih generička supstitucija AEL može biti posebno problematična. U hipotetički visoko rizične grupe, Kramer i sar. (2007) ubrajaju decu, stare, osobe sa jetrenom i bubrežnom insuficijencijom, sa komorbiditetnim stanjima, na ko-medikaciji, pušače, etiličare, žene u generativnom periodu i osobe sa kognitivnim smetnjama. Autori navode da navedene rizične grupe nisu sistematski istraživane i da generalno ima malo ili uopšte nema dokaza koji dozvoljavaju kvantifikovanje njihovog stvarnog uticaja.(9)

Recidiv napada u dečijem uzrastu može uticati na kognitivni razvoj, uspeh u školi (čečće izostajanje iz škole) i može povećati rizik za nastanak psihijatrijska oboljenja. U senijumu generička supstitucija može uticati na povećanje morbiditeta i mortaliteta. Stari su osetljiviji na neželjenje efekte AEL zbog fizioloških promena koje prate starost, komorbiditeta i interakcije lekova usled multiple medikacije. Eliminacija leka može biti narušena kod osoba sa insuficijencijom jetre i bubrega. Generička supstitucija može biti posebno problematična kod žena obolelih od epilepsije koje koriste oralne kontraceptive (OK) s obzirom da veliki broj AEL stupa u farmakokinetsku interakciju sa OK (nagla promena plazmatskih nivoa može biti razlog neefikasnosti OK).

ZAKLJUČAK:

Zamena originalnog leka generikom, jedne generičke verzije drugom ili generičkog leka originalom kod izvesnog broja obolelih od epilepsije može biti problematična. Iz tog razloga generička supstitucija AEL uvek zahteva da bude pažljivo procenjena. Potencijalna ušteda treba da bude izbalansirana u odnosu na moguće ozbiljne posledice ponovnog javljanja napada, nastanka neželjenih efekata i nepredvidivih efekata na nivoe drugih AE i ne-AE lekova kao i na mogućnost narušavanja komplijanse.

PREPORUKA:

Zdravlje i dobrobit pacijenta, a ne cena lečanja, su smernice koje treba da nas opredeljuju u svakodnevnom kliničkom radu.

LITERATURA:

1. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: A call to action. Neurology 2007;68:1245-6.
2. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol 2007;6:465-68.
3. Crawford P, Hall WW, Chappell B, et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? Seizure 1996;5:1-5.
4. Kramer G, Steinhoff B, Feucht M, et al. Generic preparations of antiepileptic drugs: experiences in Germany, Austria and Switzeland. Epilepsia 2007;48:609-11.
5. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: result of a survey. Epilepsy Behav 2004;5:995-8.
6. Goodwin M. The importance of brand continuity in epilepsy drugs. Nurs Times 2005;101:26-7.
7. http://fda.gov/oder/ogd/index.htm. FDA Center for Drug Evaluation and Research)
8. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clin Ther 2003;25:2875-90.
9. Kramer G, Biraben A, Carreno M, et al. Current approaches to use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy & Behaviour 2007;11:46-52.
10. Levy G. What are narow therapeutic index drugs? Clin Pharmacol Ther 1998;63:501-5.
11. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al. Generic substitucions for antiepileptic drugs. Neurology 1990;40:1647-51.
12. Welly TE, Pickering PR, Hale BC, et al. Loss of seizure control associated with generic substitucion of carbamazepin. Ann Pharmacother 1992;26:775-7.
13. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepilepstic drugs in seizure free patients: a review of current clinical experience. Acta Neurol Scand 2005;111:291-300.
14. Anderman F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory Generic Switching of Antiepilepstic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. Epilepsia 2007;48(3):464-9.
15. Feely M, Crawford P, Kramer G, Guberman A. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply. The European Journal of Hospital pharmacy 2005; 11(4):83-7.

9. ЕПИЛЕПТОЛОШКА ШКОЛА

Бечићи, 5-7. октобар, 2007

ОРИГИНАЛНИ И ГЕНЕРИЧКИ АНТИЕПИЛЕПТИЦИ У ТЕРАПИЈИ ЕПИЛЕПСИЈЕ

Препоруке и ставови националних Лига за борбу против епилепсије и Удружења неуролога

Проф.др Небојша Јовић

Адреса:

Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину
Др.Суботића 6а
11 000 Београд, Србија

E-mail: Nebojsa.Jovic.npk@gmail.com;
epi.savezliga@eunet.yu

1. THE THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY
Report (1990)

У извештају Под-одбора Америчке неуролошке Академије за процену терапије и технологије (1990), изражава се забринутост због широке примене генеричких АЕЛ, који немају исту терапијску еквива-велнцију као оригинални лекови али се и међусобно значајно разликују. Пододбор је посебно постакнут да се огласи поводом генеричке замене иновативних конвенционалних лекова фенитоина (ФТ) и карбамазепина (КБЗ).

Иако FDA дозвољава варијације у биорасположивости од 20%, нема научне потврде да се разлике између иновативних и генеричких лекова (ГЛ) могу безбедно толерисати од стране популације с епиле-псијом.

То се нарочито односи на лекове који се карактеришу фармаколошким факторима ризика: ниска хидро- солубилност, узан терапијски индекс и нелинијска фармакокинетика.

Ефекти непостојања терапијске еквиваленције могу бити драматични у области АЕЛ и самим тим значајно премашити економске предности генеричке замене. Пододбор наводи бројне последице нару-шења контроле напада (повреде, саобраћани удеси, страдање околине током саобраћајних удеса које су изазвали болесници са нападима, губитак возачке дозволе, губитак посла, одсуство са посла, из школе, ванредне посете лекару, лабораторијске претраге, ургентне интервенције, хоспитални третман, развој нежељених дејстава и сл). Наведене последице поништавају уштеду добијену увођењем јевтиног ГЛ и резултују у великим трошковима.

Економски аспект замене се компликује великим разликама које постоје у појединим државама САД у ценама АЕЛ, тако да се наводе примери где су ГЛ продавани по вишој цени од оригиналних лекова.

Од фармацеута се захтева да врше замену оригиналних лекова генеричким, иако они нису у професионалном положају да процене ниво безбедности ГЛ за појединачног болесника. Ова замена се врши без знања болесника и ординирајућег лекара. Одсуство писане сагласности пацијената и терапеута има **форензички значај**, нарочито у државама где су фармацеути законски заштићени обавезом да врше супституцију иновативних лекова најјевтинијим генеричким препаратима. Последице погоршања контроле напада или развоја озбиљних нежељених дејстава се често неоправдано адресују на тера-пеута.

Забрињавајуће је да за сада FDA и релеватне владине агенције и осигурања не уважавају бројне добро документоване приказе неповољног развоја болести после супституције оригиналног лека или једног генеричког лека другим, као и резултате фармаколошких студија. То је један од разлога због којих се Америчка неуролошка Академија обраћа стручној јавности овим препорукама:

1. Генеричка супституција може бити одобрена једино уколико су њена деклотворност и безбедна примена потврђени. Ефикасност и безбедност терапије могу бити нарушени некритичном заменом оригиналног ФТ или КБЗ генеричким или обратно, или једног ГЛ другим ГЛ.
2. Лекари треба да избегавају замену формулација, сем када је то неопходно и нарочито у случају прописивања ФТ и КБЗ. Треба да надгледају серумске концентрације АЕЛ када се замена изврши (или се посумња на њу). Дозе АЕЛ се сходно томе морају прилагодити.
3. Посебне информације морају бити доступне терапеуту о сваком генеричком АЕЛ, укључујући фармакокинетичке параметре биорасположивости, стопу растворљивости и приказе компли-кација.
4. Фармацеути морају бити обавезни да о замени формулација обавесте лекера и болесника и да на рецепту јасно назначе који ГЛ су издали пацијенту, укључујући произвођача лека.

5. Свака организација која охрабрује или захтева супституцију АЕЛ, укључујући федералне или државне агенције, болнице, осигуравајућа друштва и др. морају проценити своју позицију према том питању.
6. Више истраживања је потребно да би се проценио удео генеричких лекова у лечењу популације с епилепсијом, као и с другим клиничким стањима где флуктуација нивоа лека може имати тешке последице.

2. AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY (LIOW ET AL. 2007)

Америчка неуролошка Академија (AAN) представља 20 000 неуролога и других стручњака на пољу неуронаука, који су активно укључени у клиничка, етичка и регулаторна разматрања у области антиепилептичке медикације, намењене популацији с епилепсијом.

У складу са својом улогом, AAN је начинила препоруке које снажно подржавају потпуну професионалну аутономију терапеута у избору одговарајућих АЕЛ за децу и одрасле с епилепсијом.

- **AAN се противи генеричкој замени АЕЛ у лечењу епилепсије без сагласности терапеута** FDA (Food and Drug Administration) је дозволила значајне разлике између иновативних и генеричких лекова.Ове варијације могу имати последице по болеснике с епилепсијом. Чак и мале разлике у саставу оригиналних и генеричких лекова могу резултовати у појави напада.

- АЕЛ намењени лечењу епилепсије разликују се од других врста лекова што чини генеричку замену проблематичном. Мале варијације у концентрацији између иновативних и генеричких лекова могу изазвати токисичке ефекте и/или појаву напада после замене облика.

- AAN се противи административном наметању и прописима који терапеутима одређују избор АЕЛ. Уједно подржава потпуну аутономију лекара у процени пуне листе расположивих АЕЛ.

- Удружење се противи самовољној замени једног АЕЛ другим. То се односи и на давање генеричких замена за оригиналне лекове на местима продаје или издавања лекова (нпр. апотеке), без претходне сагласности лекара и болесника (родитеља, старалаца). AAN подржава прописе којима се захтева пристанак лекара и болесника пре него што се на местима за издавање лекова изврши супституција АЕЛ генеричким обликом

- Удружење америчких неуролога сматра да треба направити разлику између примене АЕЛ у лечењу епилепсије и примене АЕЛ у третману других болести и поремећаја. AAN сматра да се терапијска стратегија у примени антиепилептичких лекова разликује уколико се њима лечи епилепсија од оне која се примењује у третману других, не-епилептичких стања.

- За разлику од других болести, појединачни напад, уколико се јави као последица промене у терапији може имати тешке последице, укључујући губитак возачке дозволе, повреде, па чак и смртни исход.

- **AAN подржава примену антиепилептичких лекова новије генерације у лечењу епилепсије.** Антиепилептички лекови новије генерације се генерално одликују развојем ређим и блажих неже-љених дејстава, иако њихово прописивање може бити скупље у односу на класичне лекове. Када је у питању популација с епилепсијом, AAH не верује да само економски разлози треба да одређују листу АЕЛ које преписују ординирајући лекари.

- ААН верује да лекари могу да учине сваки напор у идентификацију болесника који могу да буду делотворно лечени мање скупим препаратима. Таква одлука не може бити административно наметнута, нити сугерисана одређеним економским ограничењима, већ треба да представља њихово дискрециono право.

- Терапеути треба да имају приступ у преписивању свих расположивих АЕЛ, укључујући и оне који су новије генерације.

- За разлику од неких других стања, приступ ”покушај и погрешка”, тј. испробавање АЕЛ у циљу тражења најбољег решења, у популацији с епилепсијом може имати велике последице и ризике од напада, задеса, повреда, губитка прихода и др.

- Забрана приступа АЕЛ новије генерације у лечењу епилепсије није економски оправдана на дуже време. Нови АЕЛ могу изазвати ређа и блажа нежељена дејства, која се чешће јављају уз конвенционалне лекове (остеопороза, нарушење когнитивног функционисања, онеспособљујућа седација, депресија и др.) које саме за себе захтевају скупе медицинске допунске интервенције.

- ААН не подржава на трошковима-засновану стратегију која укључује високе доплате (партиципацију) за лекове новије генерације које значајно ограничавају терапијски избор у популацији са нижим примањима.

- **ААН не подржава захтеве за давање претходне** ауторизације (захтеви да лекар прихвати да прописује АЕЛ пре његове тржишне појаве и дистрибуције)

- Претходна ауторизација спречава болесницима приступ квалитетном лечењу и лекаре излаже непотребном и скупом администрирању.

- Претходна ауторизација може утицати на комплијансу болесника с епилепсијом.

3. THE FOUNDATION OF EPILEPTOLOGY, ВАРШАВА, ПОЉСКА (MAJKOWSKI ET AL. 2004)

Полазећи од разлике у биорасположивости и у терапијској еквиваленцији између оригиналних, иновативних и генеричких АЕЛ, Удружење епилептолога Пољске је донело следеће препоруке:

Замена једног облика АЕЛ другим, контраиндикована је код следећих група пацијената с епилепсијом.

1. Болесници са хроничном фармако-резистентном епилепсијом и оптимално контролисаним нападима, без нежељених дејстава АЕЛ, примењених у максималним или веома високим дозама (близу максималних)

2. Замена иновативног облика генеричким или генеричког, другим генеричким леком може имати за последицу а) пораст серумске концентрације АЕЛ и појаву другог типа напада и развој нежељених дејста-ва (углавном од стране ЦНС) или б) пад серумске концентрације АЕЛ и погоршање постојећих напада уз тешкоћу успостављања претходно достигнуте контроле.

3. Болесници са дуготрајном стабилном ремисијом напада (хронична или ново-дијагностикована епилепсија) у фази када узимају мале дозе АЕЛ или је лек у току редукције.

4. Нагли пад серумске концентрације АЕЛ после замене једног облика лека другим може довести до неоче-киване појаве рецидива.

5. Лечење ново-дијагностикованих случајева епилепсије може почети иновативним или генеричким леком, сходно одлуци терапеута. Уколико се леком у монотерапији постигне добра контрола напада, без нежељених дејстава, стандарди добре АЕТ биће испуњени.

6. Конверзија са оригиналног на генерички препарат је могућа уколико терапијска делотворност и безбедносни профил АЕЛ нису компромитовани. Терапеути не би требало да мењају формулације без озбиљног разлога.

7. Ординирајући лекари морају бити обавештени о свим генеричким препаратима, укључујући њихове фармакокинетичке параметре (AUC, C_{max}, и др.)

8. Фармацеути не би требало да мењају формулације АЕЛ без сагласности лекара. Лекари треба да обавесте болесника о ризицима овакве замене.

9. Свака приватна, грађанска или државна институција или организација која охрабрује и фаворизује примену генеричких облика уместо оригиналних АЕЛ, или то захтева, требало би да јасно прикаже своју позицију у вези са таквим ставовима.

ЗАКЉУЧЦИ ЕПИЛЕПТОЛОШКЕ ФОНАДАЦИЈЕ ПОЉСКЕ

А. На основу фармакокинетичких и биофамацеутских параметара, ризик замене једне формулације АЕЛ другом предвидив је код посебних категорија болесника, који имају измењену фармакокинетику у односу на одрасле (новорођенчад, мала деца, старији од 65 година), трудница и жена у пременструалном периоду и код болесника са поремећајима апсорпције, метаболизма и излучивања лека, без обзира на животно доба.

Б. Замена облика може за последицу имати неповољан клинички ток епилепсије (учесталије нападе, нежељена дејства) који узрокује додатне директне трошкове лечења (додатне посете лекару, лабораторијске анализе, хоспитализација...)

В. Неопходно је увођење система надгледања нежељених дејстава АЕЛ, посебно у случајевима замене облика лека, у циљу процене последица са медицинског и економског аспекта. Свака држава ЕУ преко свог националног фармаколошког система за надгледање удружена је у European Agency for the Evaluation of Medical Products, где могу да се сакупљају и обрађују ови подаци.

Мултицентричне упоредне студије ефикасности и трошкова оригиналних и генеричких лекова су неопходне. Притом је став Фондације да је добра контрола напада најјевтинија.

4. КОМИСИЈА ЛИГЕ НЕМАЧКЕ ЗА БОРБУ ПРОТИВ ЕПИЛЕПСИЈЕ AD-HOC-KOMMISSION DER DEUTSCHEN SEKTION DER INTERNATIONALEN LIGA GEGEN EPILEPSIE

(Kramer et al. 2002)

Од 23.фебруара 2002. у Немачкој је ступио на снагу пропис који има за циљ да редукује трошкове лечења (тзв.”aut idem” пропис) са циљем промовисања јетинијих генеричких замена.

Комисија Лиге Немачке не подржава ову регулативу.

Не постоји ни једно друго хронично неуролошко обољење, осим епилепсије, код кога само једно поновљено јављање симптома (један напад) може имати тако тешке последице (губитак возачке дозво-ле, губитак посла, повреде и др.).

Прописи дозвољавају да се генерички лек значајно разликује у односу на референтни (најчешће иновативни) лек. Биорасположивост генеричког препарата може бити од 80-125% у односу на оригинални лек. Овако велика разлика у биорасположивости може узроковати погоршање контроле напада, појаву рецидива и/или развој нежељених дејстава.

Аутоматска замена оригиналног лека генеричким препаратом у апотекама није прихватљива.

** **Немачко Друштво фармацеута** је у свом саопштењу подржало став да АЕЛ не треба замењивати генеричким паралелама јер таква замена код пацијената може довести до погоршања епилепсије.

Основне препоруке Лиге Немачке:

Не треба вршити замену једног облика лека другим код болесника који имају добро контролисане нападе.

Замена оригиналног јевтиним генеричким леком може се размотрити уколико контрола напада није повољна.

Примена јевтиног облика АЕЛ може бити размотрена као иницијално лечење код болесника са ново-дијагностикованом епилепсијом.

Неопходно је надгледати серумске концентрације лека после увођења генеричке замене.

Потребно је да пацијент буде обавештен о ризицима сваке врсте замене једног облика АЕЛ другим.

5. ЕПИЛЕПТОЛОШКО ДРУШТВО НЕМАЧКЕ DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUR EPILEPTOLOGIE (KRAMER ET AL. 2006)

Друштво епилептолога Немачке се следећим препорукама огласило поводом издавања одобрења од стране надлежне владине агенције за примену генеричке супституције два АЕЛ новије генерације (ламо-тригин и габапентин):

Генерички препарати АЕЛ могу бити без проблема примењени а) као иницијални третман код болесника са ново-дијагностикованом епилепсијом и б) код болесника са лоше контролисаним нападима, где је индикована промена терапије.

Код болесника са повољном контролом епилепсије, без напада и без нежељених дејстава АЕЛ, не препоручује се: а) замена иновативног лека генеричким леком, б) замена једног генеричког препарата другим генериком и в) замена генеричког лека оригиналним леком.

На рецептима треба јасно означити забрану супституције једног облика другим. Болесник треба да буде информисан о ризицима замене једног облика АЕЛ другом формулацијом: (а) нарушење контроле напада, б) редукција подношљивости лека. У таквим случајевима, уколико се планира

замена облика истог лека, од болесника треба затражити пристанак за вршење ове замене.
Као предуслов за доношење одлуке о замени, потенцијални ризик од замене различитих препарате АЕЛ са истим активним саставом мора бити процењен као низак од стране терапеута и болесника.

6. NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE), ЛОНДОН, ВЕЛИКА БРИТАНИЈА

Водич за дијагностиковање и лечење епилепсије код одраслих и деце у примарној и секундарној здравственој заштити (NICE, 2004)

National Institute for Clinical Excellence у Лондону је препоручио да прва линија лечења код одраслих треба да буде заснована на већ установљеним лековима, као што су натријум-валпроат и карбамазепин.
Нови АЕЛ треба да буду коришћени уколико је лечење стандардним АЕЛ недолотворно.

Епилепсија је најчешће озбиљно неуролошко стање у УК. Једна од 50 особа, имаће епилепсију током свога живота. Не може се генерално рећи да је епилепсија бенигно стање, ако се има у виду да око 1000 особа умре годишње због узрока удружених са епилепсијом (најчешће као последица напада). Стога је повољна контрола напада од посебне важности.

Одбор Института је дискутовао питање прописивања генеричких АЕЛ. Закључио је да експерти имају посебан задатак да процене примену генеричких лекова и дају препоруке за њихово место у лечењу епилепсије. То се посебно односи на АЕЛ са уским терапијским индексом, као што је фенитоин, и друге препарата код којих мале разлике у апсорпцији могу резултовати у великим разликама терапијског дејства.

Замена формулације или оригиналног антиепилептичког лека се не препоручује, јер се различити препарати могу разликовати по биорасположивости активне супстанције или могу имати другачији фармакокинетички профил, чиме се повећава ризик од смањене ефикасности и/или чешћих нежељених дејстава.

7. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN)

(2003) је издала препоруке за лечење епилепсије код одраслих особа у којима се наводи да разни облици АЕЛ нису замењиви и не би требало да се врши замена оригиналних АЕЛ генеричким препаратима.

Ова асоцијација је 2005. године издала препоруке у којима је посебна пажња усмерена на лечење епилепсија код деце. У овом, новом документу се наводи да изузев фенитоина, нема убедљивих доказа да се биорасположивост оригиналних и генеричких лекова значајно разликује. Међутим, обзиром на тешкоће у обезбеђивању сталног снабдевања истом генеричком формулацијом, SIGN не препоручује примену генеричких АЕЛ у ситуацији где је неизбежна честа промена препарата.

8. ДРУШТВО ЗА ЕЕГ И КЛИНИЧКУ НЕУРОФИЗИОЛОГИЈУ ХРВАТСКЕ

Хајншек С. Замјена антиепилептика генериком. 2005.

Поступак одобравања генеричких лекова заснива се на доказу биоеквиваленције с оригиналним /рефе-рентним леком. Претпоставља се да је биоеквиваленције генеричког лека у испитиваној популацији једнака биоеквиваленцији тог истог лека код болесника, тако да су делотворност и толеранција на лек поредиве, што међутим, није сигурно утвр-ђена чињеница.

АЕЛ су лекови уске терапијске ширине (NTI- Narrow Therapeutic Index) што значи да је мали простор између терапијске и токсичне концентрације лека и терапијско дејство се може променити и при малим променама концентрације лека у плазми.
Различити лекови код којих благе промене у апсорпцији лека могу узроковати промене концентрације, могу имати значајне негативне утицаје на здравље.

Неконтролисана замена АЕЛ генеричким леком не би се смела допустити.
Не препоручује се промена АЕЛ само због ниже цене, потпуно компензованим болесницима, без напада, који лек добро подносе.
Промена антиепилептичке терапије може довести до поновног јављања епилептичких напада.

9. ИТАЛИЈАНСКА ЛИГА ЗА БОРБУ ПРОТИВ ЕПИЛЕПСИЈЕ. РАДНА ГРУПА ЗА ГЕНЕРИЧКЕ АЕЛ

Perucca и сар. (2006)

Радна група за генеричке лекове LICE формирана октобра 2005, крајем јануара 2006. завршила је рад и објавила своје закључке.

А. Јавност је изразито необавештена о својствима генеричких лекова. Ситуација је додатно усложњена орукама које се преко медија упућују јавности а које често нису сасвим коректне.

Б. Генерички облици АЕЛ који испуњавају важеће регулаторне захтеве не би требало у погледу терапи-јске делотворности и безбедности да буду сматрани за инфериорне у односу на оригиналне лекове. Генерички лекови су јевтинији, што омогућује здравственом систему уштеду.

В. Већина АЕЛ имају узак терапијски индекс, тј. њихова терапијска доза је близу дозе која узрокује токсична дејства. Врло је вероватно да умерено снижење нивоа лека у плазми, нпр. за 20%, може да изазове појаву напада у неких болесника са дотле добро контролисаном епилепсијом. Таква редукција серумске концентрације се повремено вића после замене једног препарата другим, чак иако оба лека испуњавају критеријуме за биоеквиваленцију. Због уског терапијског индекса, у низу земаља се не дозвољава фармацеутима да аутоматски врше супституцију иновативних генеричким АЕЛ.

Г. Разлике у биорасположивости су нарочито важне за фенитоин, који има сатурацијску фармакокинетику. Чак и мале разлике у апсорбованом износу лека могу довести до значајних промена у серумским нивоима лека у фази одржавања.

Д. Због психолошких, социјалних и законских (возачка дозвола) последица поновне појаве напада код претходно добро контролисаних болесника, пожељно је да се предузму сви разумни кораци у циљу минимизовања ризика од нарушења такве, потпуне контроле напада.

ПРЕПОРУКЕ LICE

1. У време увођења терапије (иницијална монотерапија, замена алтернативном монотерапијом, додатна терапија) пожељно је обавестити болесника о доступности генеричких лекова који су јефтинији, што је за неке болеснике изузетно важно. Генерички лекови су пуновредни у

избору почетне терапије.

2. Код болесника који су лечени оригиналним препаратом, којим није постигнута задовољавајућа контрола напада, може бити рационално, после разговора са пацијентом, да се приступи замени оригиналног лека генеричким обликом. Током супституције, може бити корисно мерење серумских нивоа лека, уколико је оно расположиво и могуће.

3. Увек када се прописује генерички лек, пожељно је детаљно информисати болесника (а када је то потребно и његову породицу или старатеља) о природи и карактеристикама ових препарата и о регулативи која омогућује његову тржишну доступност. Ово је важно у циљу побољшања комплијансе и смањења анксиозности која може бити удружена са прописивањем ових препарата.

4. Замена АЕЛ се не препоручује код болесника код којих је постигнута стабилна ремисија и комплетна контрола напада.

5. Код болесника који се лече генеричким леком, треба избегавати замену са препаратима (укључујући и други генерички облик истог лека) који потичу од стране других произвођача. У том случају, требало би на рецепту назначити назив произвођача и додати да прописани препарат не би требало заменити другим. Уколико је замена неопходна, корисно би било, када је то могуће, мерити серумске концентрације лека којим је извршена замена.

6. За неке АЕЛ су доступни облици са постепеним продуженим отпуштањем лека (modified-release formulations). Ове формулације не могу бити замењиве са оригиналним или генеричким леком који нема то својство (immediate-release).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kramer G, Schneble H, Wolf P. Risiken der neuen Aut-idem-Regelung fur die Behandlung mit Antiepileptika Akt Neurol 2002; 29:115-122.
2. Kramer G, Dennig D, Schmidt D, et al. Generics in antiepileptic drug therapy: What has to be considered? Z.Epileptologie 2006; 19(1):1-5.
3. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology 2007; 68:1249-1250.
4. Majkowski J, Lason W, Daniel W, et al. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy- biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic problems. Epileptologia 2004;12:365-87.
5. NICE. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. CG 20. October 2004; Section 4.8.8.
6. Perruca E, Albani F, Capovilla G, Dalla Bernardina B, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs. Epilepsia 2006; 47(Suppl.5):16-20.
7. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. Neurology 1990;40:1641-1643.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline No.70. 2003.www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in children and young people. Guideline No.81. 2005.www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf

Југословенски Савез Лига за борбу против епилепсије (ЈСЛ) представља лекаре разних специјалности и друге стручњаке који се баве дијагностиком, клиничким вођењем и лечењем болесника с епилепсијом у Србији, Црној Гори и Републици Српској.

Као члан Међународне Лиге за борбу против епилепсије (ILAE), наша струковна асоцијација епилептолога има обавезу да активно учествује у активностима, пројектима и иницијативама ILAE. У складу са тиме, ЈСЛ је дужан да дискутује актуелна питања из области епилептологије. Област прописивања генеричких АЕЛ већ годинама представља предмет стручних расправа у низу националних Лига, Друштава неуролога и различитих професионалних асоцијација у више земаља света. ЈСЛ сматра да домаћи експерти у области епилептологије и фармакотерапије, имају дужност да процене примену генеричких лекова и дају препоруке за њихово место у лечењу епилепсије. То се посебно односи на АЕЛ са уским терапијским индексом.

Током 2006/2007. године ЈСЛ је започела систематичнију анализу информисаности терапеута о овом питању. Упитник је презентован у време више едукативних скупова и њиме је обухваћено 118 лекара (94 специјалисте) који се активно баве лечењем популације с епилепсијом. На основу прелиминарних резултата анонимно попуњеног Упитника, може се закључити да су лекари недовољно познају својства генеричких лекова и нису обавештени о прописима који регулишу ову област.

Публикације до сада издате, као и текстови који се налазе у овом Зборнику део су напора ЈСЛ да боље информише стручну јавност. Дискусија о примени генеричких АЕЛ у нашој средини, која је у току, треба да помогне ЈСЛ да пред домаће епилептологе изађе са одређеним препорукама.

У тексту који следи, наведене су најзначајнији закључци не само из дискусија и коментара са стручних скупова које је организовао ЈСЛ, већ и из препорука, водича, приказа и студија низа иностраних експерата и професионалних удружења неуролога и епилептолога.

Сваки стручни коментар или примедба, приказ сопственог искуства и размишљање на ову тему биће сматрани за драгоцене у доношењу препорука нашег Савеза Лига. Само конструктивна, стручна конфронтација може бити корисна. Притом је ЈСЛ отворен за сарадњу са свим другим организацијама, удружењима и агенцијама које су заинтересоване за ово питање.

Чланице ЈСЛ, би требало да воде рачуна о здравсвеном систему и законској регулативи која прати ово питање у њиховим земљама.

1. Основни принципи добре клиничке праксе у лечењу епилепсија су: 1) оптимална контрола епилептичких напада применом АЕЛ избора, 2) у дози која не доводи до појаве нежељених дејстава. На тај начин оптимална контрола напада и одсуство нежељених дејстава одређују вредност АЕЛ и квалитет лечења

2. Појава напада (чак и само једног) код болесника код којих је безбедном применом АЕЛ постигнута потпуна контрола напада, може пореметити њихово психосоцијално функционисање и умањити професионалну способност. Стога је пожељна и разумна она терапијска одлука која води минимизовању ризика од нарушења такве, повољне контроле напада.

3. Поступак одобравања генеричких лекова заснива се на доказу биоеквиваленције с референтним (најчешће иновативним) леком. Претпоставља се да је биоеквиваленције генеричког лека у испитиваној популацији (здрави одрасли добровољци) једнака биоеквиваленцији тог истог лека код болесника, тако да су делотворност и толеранција на лек поредиве. Произвођач генеричког лека није обавезан да доказује терапијску еквиваленцију, што би захтевало спровођење студија делотворности и безбедности лека, већ једино треба да докаже биоелвиваленцију са иновативним леком. Фармакогенетичке разлике, специфичност различитих добних категорија, утицај коморбидних стања и комедикације, разлике у ексципијенсима и апсопцији притом су занемарене.

4. Најчешћи разлози за разлике у биорасположивости између оригиналног и генеричког лека су: а) лоша растворљивост у воденом раствачу, б) ниски / уски терапијски индекс, в) не-линијска или од времена зависна фармакокинетика и г) утицај генског полиморфизма на дистрибуцију и метаболизам лека. Бројни су АЕЛ који имају уску терапијске ширине (NTI- Narrow Therapeutic Index) што значи да је мали простор између терапијске и токсичне концентрације лека и терапијско дејство може да се промени и при малим променама концентрације лека у плазми.

5. Генеричка супституција би требало да буде одобрена једино уколико су њена делотворност и безбедна примена потврђени тј. уколико се докаже њена терапијска еквиваленција. Ефекти непостојања терапијске еквиваленције могу бити драматични у области АЕЛ.

6. Генерички облици АЕЛ који испуњавају важеће регулаторне захтеве не би требало у погледу терапијске делотворности и безбедности да буду a priori сматрани за инфериорне у односу на оригиналне лекове. Генерички лекови су јевтинији, што би требало да омогући уштеду здравственом систему.

7. Терапеути треба да имају могућност прописивања свих расположивих АЕЛ.
Не подржава се на трошковима-заснована стратегију која укључује високе доплате (партиципацију) за лекове новије генерације уколико оне значајно ограничавају терапијски избор у популацији са нижим примањима.

8. Треба направити разлику између примене генеричких АЕЛ у лечењу епилепсије и примене ових препарата у третману других болести и поремећаја.

9. Сходно терапијској одлуци, генерички препарати АЕЛ могу бити примењени
а) као иницијални третман код болесника са новодијагностикованом епилепсијом и
б) код болесника са лоше контролисаним нападима, где је индикована промена терапије.
У време увођења антиепилептичке терапије (иницијална монотерапија, додатна терапија) пожељно је обавестити болесника о доступности генеричких лекова који су јефтинији, јер су трошкови набавке за неке болеснике посебно значајни.

10. Лечење новодијагностикованих случајева епилепсије може почети иновативним или генеричким леком, сходно одлуци терапеута. Уколико се леком у монотерапији, без обзира на облик, постигне добра контрола напада, без нежељених дејстава, стандарди добре АЕТ биће испуњени.

11. Уколико применом оригиналног лека није постигнута задовољавајућа контрола напада, терапеут може после разговора са пацијентом, да приступи замени иновативног генеричким обликом. Током супституције, корисно је (уколико је могуће), мерити серумске нивое генеричког лека.

12. Не препоручује се замена једног облика АЕЛ другим код следећих група пацијената с епилепсијом:
а) Болесници са хроничном фармакорезистентном епилепсијом и оптимално контролисаним нападима, без нежељених дејстава АЕЛ, примењених у максималним или веома високим дозама (близу максималних)
б) Болесници са дуготрајном стабилном ремисијом напада у фази када узимају мале дозе АЕЛ или је лек у току редукције.

13. Код болесника са стабилном ремисијом и повољном контролом епилепсије, без напада и без нежељених дејстава АЕЛ, не препоручује се: а) замена иновативног лека генеричким леком, б) замена једног генеричког препарата другим генериком и в) замена генеричког лека оригиналним леком.

14. Замена облика АЕЛ може за последицу имати неповољан клинички ток епилепсије (учесталије нападе, развој нежељених дејстава)

15. Ризик замене једне формулације АЕЛ другом предвидив је код посебних категорија болесника, који имају измењену фармакокинетику у односу на одрасле (новорођенчад, мала деца, старији од 65 година), код трудница и жена у пременструалном периоду и код болесника са пореме-ћајима апсорпције, метаболизма и излучивања лека, без обзира на животно доба. Промена облика АЕЛ код ових болесника се не охрабрује, а уколико је неопходна, мора бити учињена уз посебан опрез. Неопходно је надгледати серумске концентрације лека после увођења замене.

16. Уколико се на тржишту налази више генеричких препарата истог АЕЛ, не препоручује се учестала замена једног генеричког лека другим генеричким препаратима, који потичу од различитих произвођача. Уколико је замена неопходна, корисно би било, када је то могуће, мерити серумске концентрације лека којим је извршена замена.

17. Малобројни АЕЛ су доступни у облику са постепеним, продуженим отпуштањем лека (modified-release formulations). Ова формулација није замењива са оригиналним или генеричким леком који нема то својство (immediate-release).

18. Ефекти непостојања терапијске еквиваленције могу бити драматични у области АЕЛ и самим тим значајно премашити економске предности генеричке замене. Могуће су бројне последице нарушења контроле напада (повреде, саобраћани удеси, губитак возачке дозволе, губитак посла, одсуство са посла, или из школе, ванредне посете лекару, лабораторијске претраге, ургентне интервенције, хоспитални третман, развој нежељених дејстава и сл). Наведене последице поништавају уштеду добијену увођењем јевтиног ГЛ и резултују у великим трошковима.

19. Не подржава се генеричка замена АЕЛ у лечењу епилепсије без сагласности терапеута. Националне лиге и струковна удружења се у већини противе административном наметању и прописима који одређују терапеутима избор АЕЛ. Терапеути могу да идентификацију болеснике који могу да буду делотворно лечени мање скупим препаратима. Таква одлука не може бити резултат административне обавезе, нити сугерисана одређеним економским ограничењима, већ треба да представља њихово дискреционо право.

20. Лекар који прописује генерички лек, требало би да информише болесника (а када је то потребно и његову породицу или старатеља) о природи и карактеристикама ових препарата и о регулативи која омогућује његову примену. Ово је важно у циљу побољшања комплијансе и смањења анксиозности која може бити удружена са прописивањем ових препарата.

21. Болесник треба да буде информисан о ризицима замене једног облика АЕЛ другом формулацијом (а) нарушење контроле напада, (б) редукција подношљивости лека). У таквим случајевима, уколико се планира замена облика истог лека, од болесника треба затражити пристанак за вршење ове замене.

22. Лекари који лече популацију с епилепсијом, морају имати приступ обавештењима о свим генеричким препаратима, укључујући њихове фармакокинетичке параметре биорасположивости (AUC, C_{max}, и др.), стопу растворљивости и приказе компликација.

23. Више истраживања је потребно да би се проценио удео генеричких лекова у лечењу популације с епилепсијом, која спада у категорију клиничких стања где флуктуација нивоа лека може имати тешке последице.
Мултицентричне, упоредне студије ефикасности и трошкова оригиналних и генеричких лекова су неопходне. Притом је став већине епилептолошких асоцијација да је добра контрола напада најјевтинија.

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

SYMTPMATIC EPILEPSY DUE TO CEREBRAL CAVENOMATOSIS

Prof. dr Mirjana Spasić, Stevo Lukić

Adresa:

Epilepsy Department
University Clinical centre Niš
Serbia

E-mail: mspasic@eunet.yu

SYMPTOMATIC EPILEPSY DUE TO CEREBRAL CAVERNOMATOSIS

Introduction

Cavernous angiomas are congenital abnormalities of the cerebral vessels, angiographically occult, that affect 0.4–0.9 % of the population, and represent around 5% of all cerebrovascular malformations [1]. Usually they occur in two forms: a sporadic form charactedized by isolated lesions, and a familial form characterized by multiple lesions with an autosomal dominant mode of inheritance. Ten to 30% are associated with familial clustering. [1] The management of patients with cavernous malformations, particularly those with the familial form of disease, remains a challenge because little is known regarding the natural history. It may be associated with a variety of clinical syndromes attributed to focal microhemorrhages or less frequently to gross bleeding. Cavernous angiomas are usually diagnosed between the age 20 and 50 with a highest clinical incidence in the four decade. Male and female patients are equally affected and all ages are represented. A female predominance is observed in regard to bleeding. The male patients are more at risk for seizures. Cavernous angiomas, even multiple, can be asymptomatic in a significant number of cases. Surgery is the treatment of choice in order to eliminate the risk of hemorrhage and improve the control of seizures.

Case report

We presented the case of 43-year-old, right handed man, admitted to the Emergency Department due to a sudden loss of consciousness, and generalized tonic-clonic seizure with a prolonged post comitial state. That was the first, unprovoked seizure during the wide awake and everyday activities.

In a previous history there were no health problems except a mild hypertension in the last year that was under good control. During the last summer, he spent his holiday in Egypt enjoying in local food and drinks in spite of epidemiological warnings. His birth, development milestones and school performance (finished high school) were unremarkable and there was no previous neurological illness.

His family history was negative. He was a heavy smoker (up to 40 cigarettes/day), and used to drink every day in “moderate” amounts.

The patient was afebrile with normal vital signs and normal general physical examination. His neurological examination, including mental status examination, was normal.

Laboratory findings were normal except for mild granulocytosis (10^{9}/l). A 32-channel standard digital EEG was without any significant changes of the normal baseline activity. After sleep deprivation, EEG showed multifocal, bilateral and asymmetric polispikes and sharp waves activity. Hyperventilation induced generalized epileptiform discharges. CT scans demonstrated multiple, small round lesions with hyperdensity in both hemispheres infra- and supratentorialy.

Our differential diagnostic considerations had been directed to parasitosis, metastasis and angiomatosis.

Serological tests (cysticercosis, toxoplasmosis, toxocariasis, echinoccocosis, Entaamaeba hystolitica) were negative. Chest X-ray examination was normal. Ultrasound investigations of abdominal organs were normal.

MRI scan (Figures 1–6) demonstrated multiple small cavernous angiomas: bilaterally by rolandic fissure, in the right centrum semiovale (12×10 mm), left corona radiata (14×12 mm), left temporobasal area (16×14 mm), in the left cerebellar hemisphere and cortical capillary angiomatosis, without any signs of acute or resolving haemorrhage. All of them were angiographically occult.

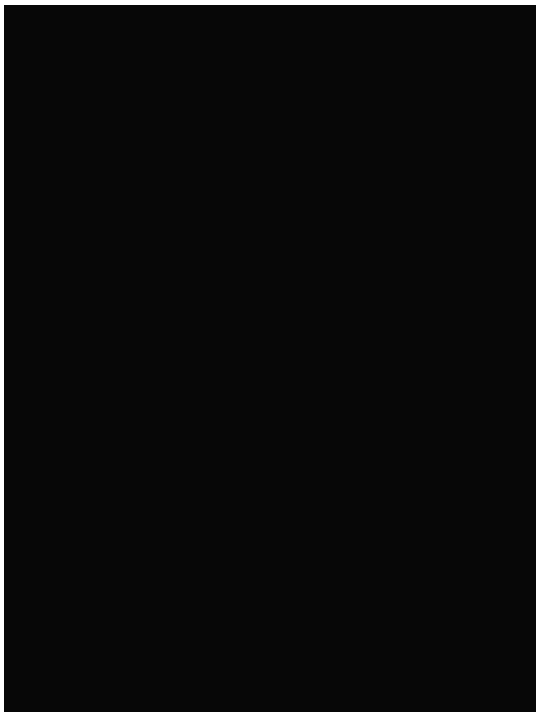


Fig. 1 – T2W coronal plane: unhomogeneous lobular zone in the left temporobasal region

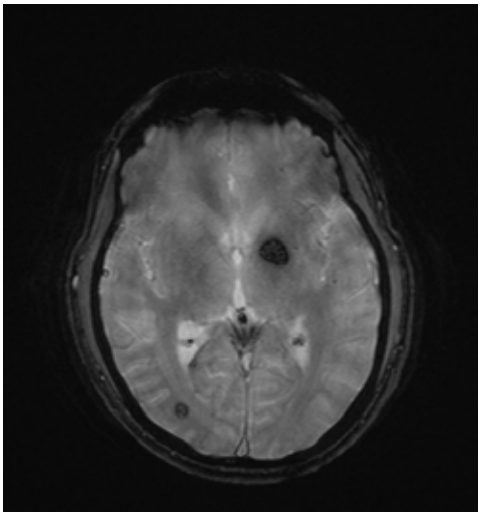


Fig. 2 – GE axial plane: the same lesion defect localized also subcortically in the right occipital region

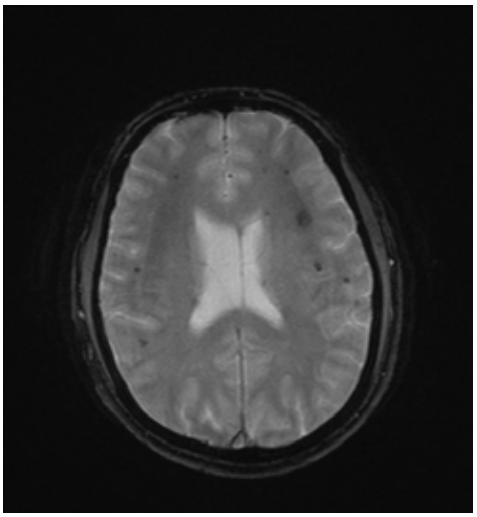


Fig. 3 – GE axial plane: multiply cavernous angiomas bilaterally

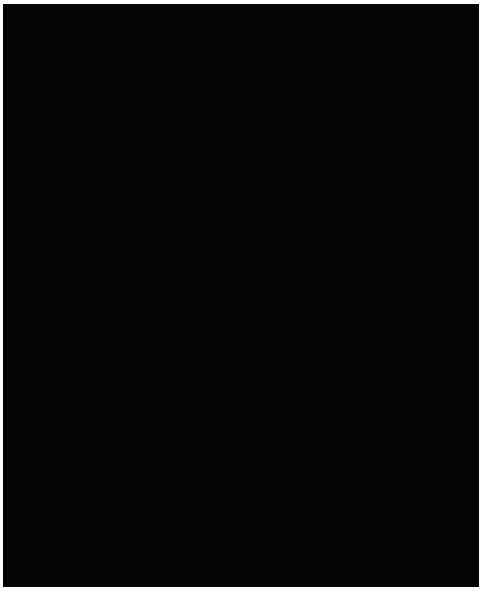


Fig. 4 – FLAIR-axial plane: hypodense lesion in the right parietal lobe.

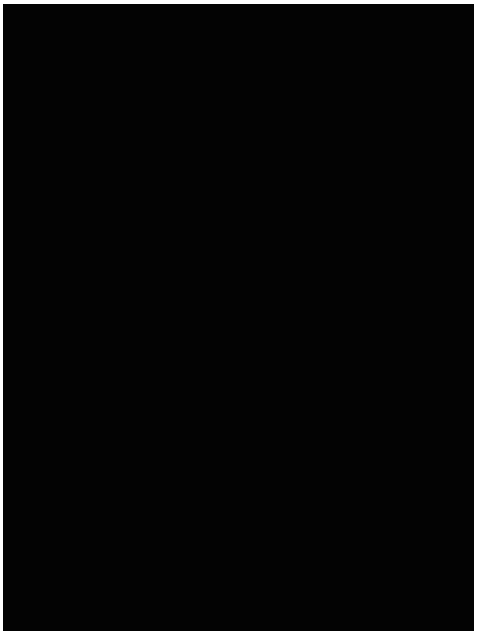


Fig. 5 – T2W-coronal plane: inhomogeneous lobular lesion close to the right side of lateral ventricle.

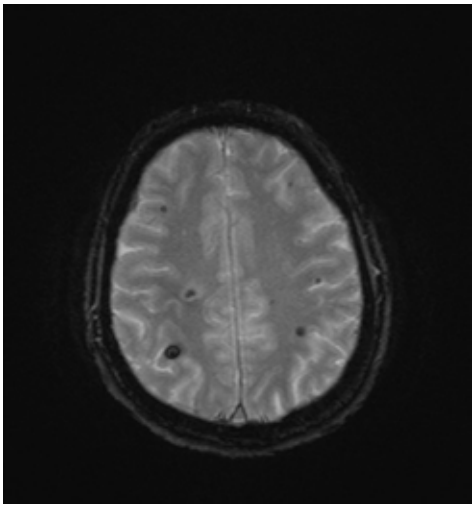


Fig. 6 – GE- axial plane: low intensity signal multiply intraaxial lesions in both sides of centrum semiovale.

Neuropsychological testing demonstrated a delayed memory impairment.

We established the diagnosis of multiple cerebral cavernomatosis and symptomatic epilepsy.

Neurosurgery treatment was not recommended. The patient was started on valproate with the gradually increasing dosage. Currently he is on valproate 1250 mg/day and has had no generalized

tonic-clonic or focal seizures since valproate was started. He has no adverse effects. His hypertension is still under control with small doses of beta blockers. He is suffering from mild memory difficulties that were discovered before medication started.

Discussion

This was our first patient with multiple cerebral cavernomatosis, with seizure as the first clinical manifestation, without haemorrhage and clinical, neurological deficits. The first unprovoked seizure in adults is often symptomatic. Our patient represents a case with rare etiological factor and highlights the importance of neuroradiological examination in adult patients with the first epileptic seizure and with no focal neurological signs

Cavernous angiomas are commonly manifested as seizures, gross intracranial haemorrhage and focal neurological deficits [1]. Haemorrhagic risk and neurological disability seem to be related to multiple factors, including lesion location, age, gender, the state of reproductive cycle and previous haemorrhage [2]. Lesions may behave aggressively with repetitive haemorrhages and cumulative disability or may remain quiescent for many years.

Although our patient has multiple cavernomatosis, his familial history is negative (no seizures or haemorrhage), so we considered him a rare sporadic case. However, definite conclusion could not be made since neuroimaging penetrance of familial cavernomatosis is much higher than clinical penetrance, and a great majority of sporadic cases with multiple lesions are, in fact, familial ones [3]. The DNA screening protocol will change the care of family members of patients with familial forms of cerebral cavernous malformations (CM), because affected asymptomatic family members may benefit by early detection of lesions. At the same time, the exclusion of family members who are not carriers of the mutation as members of the population at risk reduces the economic and psychological burden of clinical and instrumental monitoring.

A decision about surgery treatment of CM is controversial [4]. Surgery for supratentorial cerebral CMs in noneloquent locations is safe and curative. [5] In cerebral CMs located in deep and eloquent areas and with symptoms including progressive neurological deficits, evidence of hemorrhage, and uncontrolled seizures, surgical treatment according to an integrated plan based on frameless stereotactic guidance and functional magnetic resonance imaging is recommended and results in acceptably low morbidity.[5] The data support the need for long-term imaging follow up in all patients and careful preoperative vascular studies to detect associated venous anomalies. Also, several reports have documented a dynamic clinical-radiological lesion behavior with *de novo* lesion genesis, intralesional and perilesional hemorrhage, and corresponding fluctuations in lesion size.[6] Hence, no surgical patients should be followed up with yearly MRI examination.

REFERENCES

1. Maraire JN, Awad IA. Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. Neurosurgery 1995; 37(4): 591–605.
2. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J Neurosurg 1994; 80(3): 422–z32.
3. Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserve E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. Societe Francaise de Neurochirurgie. Lancet 1998; 352(9144): 1892–7.
4. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. Surg Neurol 1997; 48(1): 9–17.
5. D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R et al. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. Neurosurg Focus. 2006 Jul 15;21(1):e9
6. Labauge P, Brunereau L, Levy C, Laberge S, Houtteville JP. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. Neuroradiology 2000; 42(5): 327–32.

9. ЕПИЛЕПТОЛОШКА ШКОЛА

Бечићи, 5-7. октобар, 2007

МЕСТО И ЗНАЧАЈ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФИЈЕ У ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ ЕПИЛЕПТОЛОГИЈИ

Проф. др М Кнежевић-Поганчев

Адреса:

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине
Нови Сад
Србија

E-mail: podipo@eunet.yu

МЕСТО И ЗНАЧАЈ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФИЈЕ У ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ ЕПИЛЕПТОЛОГИЈИ

Електроенцефалографија (ЕЕГ) је најчешће употребљавана неурофизиолошка дијагностичка метода у дечјој неурологији. (1,2,34,5,6,7) Технички исправан ЕЕГ запис даје информације о континуираној можданој активности и њеним функционалним и матурационим променама, која тек у синтези са неуролошким налазом и другим дијагностичким процедурама омогућава постављање дијагнозе, започињање адекватне терапије и даје увид у прогнозу код детета са епилепсијом. (8,9)

Интериктусни ЕЕГ налаз може бити нормалан и код детета са епилепсијом (зависно од врсте епилепсије), док је иктусни увек патолошки. Епилептиформне ЕЕГ абнормалности се јављају код 4 од 1000 деце која немају епилепсију, као и код 45% браће и сестара особа са апсансним нападима узраста 4,5-16,5 година и сродника адолесцената са јувенилном миоклоничком епилепсијом. (10,11,12) Doose и Neubauer налазе епилептиформне ЕЕГ промене код 24% мајки и 12% очева деце са епилепсијом. У истој популацији они описују епилептичке нападе или/и епилептиформне ЕЕГ промене код 28% мајки и 16% очева. Епилептичке нападе има 14% браће и сестара деце са епилепсијом, док 23% има епилептиформне ЕЕГ промене или/и епилептичке нападе. Епилептички напади се јављају и код 8% браће и сестара деце са епилепсијом која имају нормалан ЕЕГ налаз(13). Најмање епилептичких ЕЕГ промена се бележи код епилепсије са генерализованим тонично-клоничким нападима(59%) и деце узраста до две године живота и годину дана након последњег напада(62%). Око 20% свих првих ЕЕГ прегледа деце са епилепсијом не бележи специфичне епилептиформне промене(14,15,16).

Дијагноза епилепсије код деце се поставља на основу клиничке интерпретације понављаног, изненадног, пролазног губитка свести и/или промена сензорних, вегетативних, афективних и/или моторних функција а не на основу ЕЕГ налаза(17,18).

ЕЕГ диференцирањем епилептиформних од - неепилептиформних промена омогућава:

1. иктусно разликовање неепилептичких поремећаја од епилептичких напада,
2. потврду али не и искључивање дијагнозе епилепсије,
3. класификацију и дијагнозу типа епилепсије и епилептичких синдрома,
4. процену интензитета и учесталости епилептиформних абнормалности,
5. диференцирање фокусних-секундарно генерализованих од генерализованих епилептичких напада према епилептиформним променама,
6. доношење одлуке о увођењу континуиране антиепилептичке терапије,
7. праћење ефекта континуиране антиепилептичке терапије,
8. процену ризика обуставе континуиране антиепилептичке терапије.

ЕЕГ је значајан током лечења детета оболелог од епилепсије мимо рутинских контрола деце са епилепсијом код (19,20,21,22):

1, учесталих напада и поред одговарајућих нивоа антиепилептика избора у серуму,
2, промењивих облика напада,
3, појаве/потенцирања постојећих знакова прогресивног неуролошког оштећења,
4, појаве/потенцирања постојећих знакова прогресивног когнитивног нарушења.

Сензитивност ЕЕГа је 61%, специфичност 71%, а очекивана информативност 0,16 од 0,50. Квантитет очекиване информативности ЕЕГа је низак и не оправдава ЕЕГ преглед код великог броја деце(23). ЕЕГ преглед треба индиковати детету селективно а не рутински након првог непровоцираног напада у детињству(24,25).

Анализован је међуоднос индикација за први ЕЕГ преглед и значајност ЕЕГ налаза за постављање дефинитивне дијагнозе методом случајног узорка одабране 2000 деце при првом ЕЕГ прегледу у Институту за здравствену заштиту деце и омладине у Новом Саду..

Табела 1. ЕЕГ НАЛАЗ ПРИ ПРВОМ ЕЕГ ПРЕГЛЕДУ

ЕЕГ НАЛАЗ	ПРЕГЛЕДАНА ДЕЦА (%)
Епилептиформне промене	6,55
Неспецифичне промене	18,45
Нормалан налаз	75,00
Укупно	100

У првом ЕЕГу код 6,55% деце забележене су епилептичке промене, код 18.45% неепилептичке промене. Нормалан запис је имало 75,00% деце.

Иницијално ЕЕГ је за 42,2% деце завршено само стандардним прегледом у будном стању, уз активацију хипервентилацијом и фотостимулацијом. ЕЕГ преглед је у 7,9% урађен у спонтаном спавању и у 49,9% у спавању након делимичног лишавања спавања. ЕЕГ преглед у спавању након делимичног лишавања спавања је у 33,5% деце урађен због узраста и несарадње детета, а у 16,4% деце због нерегистровања епилептиформних ЕЕГ промена у будном стању, према очекивању на основу анамнезе и клиничког налаза.

Табела 2. КОРЕЛАЦИЈА УПУТНЕ ДИЈАГНОЗЕ, ЕЕГ НАЛАЗА И ЕЕГ ПРЕГЛЕДА АМБУЛАНТНИХ ПАЦИЈЕНАТА

ЕЕГ НАЛАЗ Стандардни /депривација	Нормалан ЕЕГ налаз		Неспецифично измењен ЕЕГ		Епилептично измењен ЕЕГ		Укупно	
Дијагноза	ЕЕГ НАЛАЗ С/Д	fk	ЕЕГ НАЛАЗ С/Д	fk	ЕЕГ НАЛАЗ С/Д	fk	ЕЕГ НАЛАЗ С/Д	fk
Криза свести	478/200	41,8	86/27	31,4	18/4	22,2	582/231	39,7
Конвулзије	274/218	79,6	56/46	82,1	18/11	61,1	348/275	79,0
Епилепсија	14/9	64,3	39/27	69,2	83/66	79,5	136/102	75,0
Главобоља	293/155	52,9	71/27	28,0	2/0	0	366/182	49,7
Остало	9/2	22,2	1/0	0	1/0	0	11/2	18,2

с/д стандардни преглед у будности/ преглед након делимичног лишавања спавања

Коефицијент корелације епилептиформних ЕЕГ промена након делимичног лишавања спавања је врло висок и износи 79,5 за децу са упутном дијагнозом „епилепсије“ и 61,1 за децу са упутном дијагнозом „конвулзије“.

Епилептиформне промене су забележене код 6,55% ЕЕГа у будном стању, код 8,51% деце у спавању након делимичног лишавања спавања и код 5,38% деце у спонтаном спавању што није статистички значајна разлика (Df4; p>0,05;0,73<9,488) и потврђује оправданост примене депривације спавања као рутинске активационе методе за провокацију епилептичких ЕЕГа.

Доступним дијагностичким процедурама код 92,22% деце није утврђен узрок “кризе свести” те су деца отпуштана са дијагнозом “sincopa et collapsus”. Специфичне епилептиформне промене су забележене код 2,95% а дијагноза епилепсије постављена код 1,37% ове деце.

Код деце са упутном дијагнозом "convulsiones" дефинитивна дијагноза типичних фебрилних напада постављена је у 42,51%, комплексних фебрилних напада у 51,29%, метаболичким поремећајем узрокованих напада у 5,51% и афективних респираторних спазама код 0,5% деце. Епилеспија је дијагностикована код 0,17% деце са упутном дијагнозом "convulsiones". Присутност епилепсије је статистички безначајна, а самим тим и клинички без значајности за планирање ЕЕГа код деце са фебрилним нападима. ЕЕГ нема ни дијагностички ни прогоностички значај код фебрилних напада.

Епилептиформне промене забележене код укупно 61,03% деце са упутном дијагнозом „епилепсија“ чиниле су 63.36% свих епилептиформних промена посматране групе. Дијагноза епилепсије је постављена код 80,88% деце са упоутном дијагнозом „епилепсија“. Континуирана антиепилептичка терапија је саветована код 68 од 110 деце код које постављена дијагноза

епилепсије(61,81%). Дефинитивна дијагноза епилепсије је постављена код још 2,20% деце са врло различитим упутним дијагнозама. У укупно анализованој групи од 2000 деце упућене на амбулантни ЕЕГ преглед под врло различитим упутним дијагнозама, након комплетне обраде дијагноза епилепсије је постављена код само 6% деце. .

ЕЕГ преглед је готово увек, врло често и неоправдано, стандардна дијагностичка метода процене након сваког првог напада и/или било каквог поремећаја стања свести код деце, мада код већине деце није од примарног значаја за постављање дијагнозе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Neufeld M Y, Chistik V, Vishne T H, Korczyn A D. The diagnostic aid of routine EEG findings in patients presenting with a presumed first-ever unprovoked seizure. Epilepsy-Res. 2000 Dec; 42(2-3): 197-202.
2. Donald L, Schomer MD. The Uses of Outpatient EEG in the diagnosis and Management of Patients With Epilepsy. Epilepsy Quarterly.Summer 2001.Vol 9;(1):10-11.
3. Bradley J D. Predicting Nonepileptic Seizures Utilizing Seizure Frequency, EEG and Response to Medication European Neurology 2004;51:153-156.
4. Fowle A J, Binnie C D. Uses and Abuses of the EEG in Epilepsy. Epilepsia 2000; 41(Suppl 3): S10-S18.
5. Knežević Pogančev. Elektroencefalografija u pedijatriji. Todra Beograd 2006.
6. Foley CM, Legido A, Miles DK, Chandler DA, Grover WD.Long-term computer-assisted outpatient electroencephalogram monitoring in children and adolescents. J Child Neurol. 2000 Jan; 15(1): 49-55.
7. Sidenvall R, Heibel J, Blomquist HK, Nystrom L, Forsgren L. An Incident Case-Control Study of First Unprovoked Afebrile Seizure in Children: A Population_Based Study of Pre-and Perinatal Risk Factors. Epilepsia 2001;42(10):1261-5.
8. Airoldi L, Bogliun G,Crespi V, Fratolla L. Rational use of EEG in adults in clinical practice. J Clin Neurophysiol 1999;16:456-61.
9. Martinović Ž, Jović N, Vučenović V. Yuvenile myoclonic epilepsy: diagnosis and management. Medicinska istraživanja 1992;25:69-72.
10. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age. J Child Neurol. 2000 Jan; 15(1): 1-6).
11. Blume W T: Current trends in electroencephalography. Curr Opin Neurol 2001 Apr; 14(2): 193-7.
12. Doose H, Neubauer B A. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy-Res. 2001 Feb; 43(2): 103-14.
13. Shinar S, Kang H, Berg A T, Goldensohn E S, Hauser W A, Moshe S L. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. Epilepsia 1994;35:471-6.
14. Martinović Ž, Jović N. Seizure recurrence after a first generalized tonic-clonic seizure in children adolescents and young people. Seizure 1997;6:461-5.
15. Ferrie C D, Livingston J H, Clarke M A. RCPCH quideline appraisal on EEG after first seizure. Arch Dis Child 2004;89:90-1.
16. Barkley G L, Baumgartner C. MEG and EEG in Epilepsy. J Clin Neurophysiol 2003;20(3):163-78.
17. Facchini S A. Seizures in children: a guide for pediatricians and general practitioners. J S C Med Assoc. 2000 Sep; 96(9): 378-81.
18. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. Brain and Development 21;1999:361-72.
19. Jović N. Obustava antiepileptičke terapije.Zbornik radova III simpozijuma neurologije i psihijatrije razvojnog doba. Beograd. 2004:271-8

20. Verrotti A, Morresi S, Cutarella R, et all: Predictive value of EEG monitoring during drug withdrawal in children with cryptogenic partial epilepsy. Neurophysiol Clin 2000 Aug; 30(4): 240-5.
21. Jović N. Obustava antiepileptičke terapije.Zbornik radova III simpozijuma neurologije i psihijatrije razvojnog dob. Beograd 2004:271-8
22. Gilbert D L, Buncher C R. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood. Neurolog 2000 Feb 8; 54(3): 635-41.
23. Lantz G, Michel C M, Seeck M. Space-oriented segmentation and 3-dimensional source reconstruction of ictal EEG patterns. Clin-Neurophysiol. 2001 Apr; 112(4): 688-97.
24. Matoth I, Taustein I, Kaz B S, Shapira Y A. Overuse of EEG in the evaluation of common neurologic conditions. Pediatr Neurol 2002 Nov;27(5):378-83.
25. Dyken ME, Yamada T, Lin-Dyken DC. Polysomnographic Assessment of Spells in Sleep: Noctural Seizures Versus Parasomnias.Seminars in neurology;Vol 21(4);2001:378-90.

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

PERIODIČNA LATERALIZOVANA EPILEPTIFORMNA PRAŽNJENJA U DEČJEM UZRASTU

Prof dr Milena Đurić

Adresa:

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "dr Vukan Čupić"
Novi Beograd

E-mail: mdjukic@ptt.yu

PERIODIČNA LATERALIZOVANA EPILEPTIFORMNA PRAŽNJENJA U DEČJEM UZRASTU

Chatrian je 1964. godine definisao ***periodična lateralizovana epileptiformna pražnjenja*** PLEDs kao EEG nalaz koji se sastoji od periodičnih oštrih talasa ili šiljaka praćenih sporim talasom u pravilnim ili skoro pravilnim intervalima od 0,3 do 5 sekundi (najčešće 1-2 sekunde). ***Periodičnim*** se smatra obrazac koji se sastoji od pražnjenja (oštrih talasa, šiljaka, višestrukih šiljaka) koji se ponavljaju u pravilnim ili skoro pravilnim intervalima između pražnjenja koje je moguće utvrditi. Ako obrazac postane kontinuiran, bez mogućnosti odvajanja pojedinačnih pražnjenja, on se tada smatra ***ritmičnim*** pre nego periodičnim. Ovaj EEG nalaz javlja se kod odraslih sa strukturnim lezijama kao što je cerebrovaskularni akcident koji je najčešći uzrok, dok je kod dece manje proučen. Međutim, PLEDs se viđa u kliničkoj praksi i kliničari treba da imaju bazično znanje o ovom interesantnom EEG obrascu.

Utvrđena ***incidencija*** PLEDs kod bolesnika dečje i odrasle dobi iznosi od 0,4 do 0,6%. PLEDs su najčešće udruženi sa akutnim ili subakutnim oblicima teških oboljenja i poremećaja centralnog nervnog sistema. Najčešći ***etiološki činioci*** ili definitivne dijagnoze bolesnika dečjeg uzrasta koji su imali PLEDs su infekcije centralnog nervnog sistema koje čine trećinu slučajeva. Dominiraju encefalitisi, sa onim izazvanim Herpes simpleks virusom koji čini skoro polovinu slučajeva. Takođe je utvrđeno da encefalitis izazvan influenza, varičela, Epštajn Bar i citomegalo virusom kao i tuberkulozni meningitis i purulentni meningitis mogu biti povezani sa ovim EEG obrascem. Povreda glave sa kontuzijom moždanog tkiva ili subduralnim hematomom kao i intracerebralno krvavljene zbog deficita vitamina K mogu dati PLEDs. Metabolički poremećaji, hipoksično-ishemična encefalopatija, infarkt mozga, arteriovenske malformacije, akutni diseminovani encefalomijelitis i leukodistrofije su nešto ređi uzroci PLEDs kod dece.

Prema ***distribuciji*** PLEDs se grupišu u 3 kategorije: 1. lokalizovana u jednom regionu 2. lateralizovana iznad jedne hemisfere i 3. izražena iznad jedne hemisfere ali se šire na suprotnu stranu. Bolesnici kod kojih se registruje PLEDs sa širenjem na suprotnu hemisferu češće su imali kontinuiranu parcijalnu epilepsiju (KPE) ili epileptični status. Periodična epileptiformna pražnjenja mogu biti i generalizovana odnosno bilateralna ili sinhrona bez konzistentne lateralizacije. Ona periodična epileptiformna pražnjenja koja se javljaju bilateralno ali asinhrono nazivaju se BiPLEDs.

Pri serijskim snimanjima PLEDs su se javila u najvećeg broja slučajeva unutar 5 dana od početka akutnog oboljenja. Kod preko 80% bolesnika ona su udruženasa napadima. Utvrđeni tipovi ***konvulzivnih napada*** kod bolesnika sa PLEDsom su jednostavni ili kompleksni parcijalni, sekundarno genralizovani, generalizovani bez utvrđenog žarišnog početka, i retko infantilni spazmi. Takođe je utvrđena kontinuirana parcijalna epilepsija i kompleksni parcijalni epileptični status. Napadi su se javljali unutar 10 dana pre pojave PLEDs na EEG-u ili 24 časa posle njihove pojave. Kod većeg broja bolesnika pojava PLEDs na EEG-u vezana je za ***poremećaj svesti***. U jednm radu 6 bolesnika su serijski snimani i najveća konzistentnost javljanja PLEDs je bila u toku komatoznog stanja sa Glasgov koma skorom od 5 do 7. U dubljoj komi i pri smanjenju dubine kome PLEDs su postajali ređi. Oko jedne trećine bolesnika sa snimljenim PLEDs na EEG-u je u trenutku snimanja bez poremećaja svesti..

Ishod bolesti kod bolesnika sa snimljenim PLEDs zavisi od uzroka ali u dečjem uzrastu ***prognoza*** nije dobra. Mortalitet iznosi preko 20% a morbiditet oko 50%.

Patofiziologija PLEDs je nedovoljno proučena ali se smatra da su periodična pražnjenja različitog tipa posledica diskonekcije moždane kore od supkortikalnih struktura usled lezija bele mase.

1. slučaj Udruženost PLEDs i subarahnoidalne hemoragije

K. žensko, primljena je u 3. danu života u Institut u toku fokalnog konvulzivnog napada- trzaji desne ruke. Ona je prvo dete iz održavane trudnoće. Porođaj je bio u terminu, prirodnim putem, bez komplikacija. PT 3650 gr OG 34 cm. P0Od 4 časa života, novorođenče ječi i stenje a 3. dana dobila je napad u vidu trzaja desne ruke i noge u trajanju od 1 min. Lumbalnom punkcijom dobijeni su sveži Er u sedimentu likvora .

U Institutu pregled očnog dna je pokazao peripapilarnu hemoragiju. Na prvom EEG-u urađenom 8. dana života registruje se sr4ednje do niže voltirana osnovna aktivnost od 6’8 Hz. Iznad desne hemisfere

temporookcipitalno registrovani su periodični oštri talasi od o,3-o,5 Hz.. CT mozga ukazao je na subarahnoidalno krvarenje okcipitoparijetalno desno. Kontrolni EEG 13. dana života pokazuje Theta osnovnu aktivnost relativno ritmičnu. Pri daljem praćenju deteta psihomotorni razvoj i neurološki status su u granicama normalnog.

2. slučaj Udruženost PLEDs i encefalitisa izazvanog Herpes simpleks virusom

T. muško novorođenće upućeno u Institutu u 25. danu života. Sa 22 dana u afebrilnom stanju imao je dva generalizovana konvulzivna napada u trajanju oko 2 minuta.i bio je hospitalizovan u regionalnoj biolnici. On je drugo dete iz normalne i kontrolisane trudnoće. Majka u 9. mesecu imala vezikule na genitalnim organima, lečena cefaleksinom.Dete je dobilo fenobarbiton i nije više imalo napade. Lumbalna punkcija je pokazala normalan nalaz a CT miozga edem bele mase čeonih i potiljačnih režnjeva. Prvi serum je pokazao povišen titar IgG antitela na Herpes virus tip 2 u serumu majke i najverovatnije pasivno transportovana antitela u serumu novorođenčeta. Prvi EEG 4. dana bolesti pokazao je iznad frontotemporalnih regiona obe hemisfere manje grupe strmih i oštrih talasa. Dvanaestog dana bolesti EEG pokazuje u vremenskim intervalima od 5-8 sekundi visoko voltirane bifazične i trifazične talase u toku celog snimka. Posle 14 dana na EEG-u se registruju iznad frontocentrotemporalnog regiona desne hemisfere visoko voltirani strmi i oštri talasi u manjim grupama. Dete je primalo pored fenobarbitona , aciklovir intravenski 3 nedelje. U toku prećenja je fizikalni nalaz i neurološki status bio u granicama normalnog.

3. slučaj Udruženost PLEDs i hipoksično ishemične encefalopatije

S.P. muško novorođenče u 8. danu života preveden u Institut sa dijagnozama: Neonatus praetemporarius, hipoksično-ishemična ebcefalopatija, vezikoureteralni refluks, infekcija urinarnog sistema. Treće dete iz blizanačke trudnoće, prvi blizanac, sa karličnom prezentacijom, rođen carskimm rezom u 35. gestacijskoj nedelji PT 2800 gr, Apgar Scor 8/9 sa UZ CNS-a koji je pokazivao porencefalične ciste u parenhimu mozga. U neurološkom statusu je dominirala hipotonija. Na prijemu je bila izražena anemija, azotemija i acidoza, peti stepen vezikoureteralnog refluksa sa desne strane i dsplastičke promene u desnom bubregu. Lečen je od renalne insuficijencije i urinarnih infekcija.

EEG (12 dana života) pokazuje osnovnu aktivnost od 10-15 mikrovolti sa superponiranom brzom aktivnošću. Okcipitocentralno levo registruju se periodični srednje voltirani oštri talasi
(oko 1 Hz). Otpušten je kući oporavljen sa 2 meseca života. Od 5. do 6. meseca imao je fleksione infantilne spazme bez hipsaritmije na EEG-u, koji su prestali po uvođenju Sabrila. CT mozga sa 11 meseci pokazao je tkivne defekte u čeonim, parjetalnim i okcipitalnim lobusima. U neurološkom status se razvija spastična kvadripareza.

LITERATURA

1. Chen K, Kuo M, Wang H, Huang S. Periodic lateralized epileptiform discaharges of pediatric patients in Taiwan. Pediatr Neurol 2003; 28: 100-3.
2. Baykan B, Kinay A, Gurses G. Periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures. Seizure 2000: 9: 402- 6.
3. Hamano K, Iwasaki N, Takeya T, Takita H. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges in children with relation to level of consciousness. Pediat Neurol 1994; 11: 28- 32.
4. Kalamangalam G, Diehl B, Burges R. Neuroimaging and neurophysiology of periodic lateralized epileptiform discharges: observation and hypotheses. Epilepsia 2007; 48: 1396- 405.

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

MAKROPROLAKTINOM KAO UZROK EPILEPTIČKIH NAPADA

Doc. dr Slavica Vujisić

Adresa
Institut za neurologiju
Klinički centar Crne Gore

e-mail: slavv@cg.yu

MAKROPROLAKTINOM KAO UZROK EPILEPTIČKIH NAPADA

Prolaktinom je jedan od najčešćih endokrinološki aktivnih tumora hipofize. Iako histološki benigan, može imati seriju posledica zbog njegove blizine optičkom nervu, optičkom putu, kavernoznom sinusu i temporalnom režnju. Ove unutrašnje pituitarne lezije predstavljaju oko 10% svih intrakranijalnih tumora. Prema veličini tumora prolaktinomi se dijele na mikroprolaktinome (<10mm) i makroploaktinome (>10mm). Gigantskim prolaktinomima se nazivaju Tu velicine 4cm u dijametru, (1). Prolaktinomi se klasifikiju i prema tome da li su ili nisu endokrinološki aktivni.

Tumorsko tkivo prolaktinoma predstavlja neoplastičku transformaciju koja rezultuje sintezom i ekskrecijom prolaktina. Prolaktin je polipeptidni hormon koji sadrzi 199 amino kisjelina i regulisan je prolaktin oslobadjajućim i prolaktin inhibirajućim faktorima, od kojih je najznacajniji dopamin. Žene sa prolaktinomom, u 90% slučajeva, imaju makroprolaktinome, muškarci u 60% slucajeva.

Većina pituitarnih adenoma potiče od prednjeg dijela hipofize (adenohipofize). Endokrinološki aktivni tumori sekretuju hormone i, zavisno od ciljnih žlijezda, dovode npr. do abnormalne galaktoreje, uslovljene direktno povećanom sekrecijom prolaktina.

Nesekretujući tumori dostizu veliku masu prije nego se pojave simptomi. Njihova dijagnoza, tipično, zavisi od mas efekata prisustva tumora. Bitemporalna hemianopsija nastaje kada pituitarni makroadenom dostigne veličinu koja prelazi selu turciku i komprimuje optičku hijazmu odozdo.

Piruitarna apopleksija je relativno rijetka i javlja se klasično sa naglom glavoboljom. Nekada imitira rupturu aneurizme. Udruzena je sa slabljenjem vida i poremecajima svijesti. Često je uzrokovana hemoragijom unutar već postojećeg tumora.

Klinička slika prolaktinoma varira sa godinama, polom, trajanjem i nivoom hiperprolaktinemije.

Žene u reproduktivnim godinama mogu imati poremecaj menstrualnog ciklusa i/ili neplodnost. Poremećaj menstrualnog ciklusa se moze ispoljiti kao oligomenoreja, amenoreja ili iregularni menstrualni ciklusi. Povremeno, ako se prolaktinom javio u djetinjstvu, može biti odlozena pojava menarhe. Galaktoreja moze biti spontana ili je izrazena samo na pritisak. Prisutna je kod 20 do 80% žena. Zbog smanjenja nivoa estrogena javlja se smanjena vaginalna sekrecija, osteopenija i osteoporoza.

Muškarci sa prolaktinomom imaju jedan ili vise oblika hipogonadizma koji ukljucuje opadanje libida, erektilnu disfunkciju, neplodnost. Ginekomastija je veoma rijetka, a galaktoreja je mnogo rjedja nego kod žena. Ako se prolaktinom razvije u pubertetu, hiperprolaktinemija može dovesti do ženskog habitusa i nerazvijenih testisa. Ukoliko je prolaktinom dovoljno veliki da komprimira okolne normalne ćelije hipofize koje luče druge hormone, moze se ispoljiti nedostatkom jednog ili više hormona (TSH, GH, ACTH).

Efekti širenja tumora u lobanjskoj jami zavise od veličine tumora. Veliki tumori su često udruzeni sa glavoboljom. Povredjivanje okolnog prostora dovodi do ispada u vidnom polju (zbog kompresije optičke hijazme), ili potpunog gubitak vida i oftalmoplegije (zbog kompresije III, IV ili VI kranijalnog nerva). Poslije menopauze tumor se najčešće ispoljava kao spacio-kompresivni proces.

Dijagnoza: Kod sumnje na prolaktinom potrebno je razmatranje galaktoreje, kliničkih znakova deficita estrogena kod žena, kod muškaraca disfunkcije testisa i njihove veličine i ginekomastije. Takodje treba uraditi test na trudnoću. Ispitivanje vida i ispada u vidnom polju, kao i ispitivanje drugih kranijalnih nerava je neophodno radi procjene prisustva mas efekata tumora.

Dopunska ispitivanja (2) obuhvataju odredjivanje nivoa: prolaktina, FSH, kortizola, hormona rasta i tiroidnih funkcionalnih parametara.

MRI je najbolji put za dijagnozu - otkriva selarnu ekspanziju, smanjenje selarnog prostora, pomjeranje pituitarne peteljke u jednu stranu (indicije za mogući pituitarni mikroadenom). Suprotno tome makroadenom (>25mm) širi se iznad sele turcike ili unutar kavernoznog sinusa i sa obje strane sele i lako se dijagnostikuje MR-om. MR ima prednost za delineaciju malih tumora od okoline, dok kompjuterizovana tomografija (CT) otkriva oštećenje kosti kod velikih tumora.

Postoji direktna korelacija izmedju nivoa prolaktina i veličine prolaktinoma. Ako je nivo prolaktina 200ng/ml uz prisustvo makroprolaktinoma većeg od 10mm, dijagnoza prolaktinoma je praktično postavljena. Imidžing je potrebno ponavljati u razmacima individualnim za svakog pacijenta.

Diferencijalno dijagnostički je potrebno razmotriti hipotireoidizam, policistične oavrijume, primarnu ili sekundarnu amenoreju.

Hiperprolaktinemiju mogu izazvati lijekovi: phenotiazini, haloperidol, metoclopramid, methyldopa, reserpine, verapamil, triciklicni antidepresivi, hronicna upotreba narkotika i drugi.

Druga patologija hipofize ili hipotalamusa (empti sela, kraniofaringeom, meningeom, GH-sekretujuci tumor), potom trudnoća, primarni hipotireoidiozam, hronična renalna insuficijencija, ostećenja pluća, ciroza, lezije kičmene moždine.

Konzervativna terapija je početni tretman kod tumora sa hiperprolaktinemijom. Oko 95% prolaktinoma ne progredira u makroadenome. Kod pacijenata sa makroprolaktinom potrebno je pratiti nivo prolaktina i imidžing, u godišnjim intervalima. Tretman je potreban ako su prisutni mas efekti tumora ili posledice hiperprolaktinemije.

Bromokriptin je dopa agonist i smanjuje sintezu i lučenje prolaktina. Takodje, bromokriptin smanjuje umnožavanje ćelija tumora, kao i rast pojedinačnih timorskih ćelija. Pocetne doze su 1.25mg uveče i postepeno se povećava za po 2.5mg na 1-2 nedjelje, s tim što je rijetko potrebna veća doza od 7.5mg nedjeljno. Neželjeni efekti su mučnina, vrtoglavica, periferni vazospazam i provokacija maskirane depresije ili psihoze. Normalizacija nivoa prolaktina se postiže kod 80-90% pacijenata u narednim danima ili sedmicama.
Normalizacija nivoa prolaktina reguliše i mestrualni ciklus, tako da se savjetuje parovima da koriste oralne kontraceptive do postizanja urednog menstrualnog ciklusa.

Cabergolin je dugo djelujući neergot dopa agonist, bolje se ponosi nego bromokriptin.

Pergolid je dopa agonist dugog djelovanja. Dnevne doze su 50 do 150mcg, slične je efikasnosti kao bromokriptin i obično pacijenti koji ne reaguju na bromokriptin reaguju na ovaj lijek i obrnuto. U SAD-u je ovaj lijek isključen od strane agencije za hranu i lijekove (FDA), zbog neželjenih efekata na mitralnu valvulu.
Isključivanje medikacije se obicno radi poslije regulacije nivoa prolaktina, obično nakon 24 mjeseca (3).

Zračna terapija smanjuje nivo prolaktina kod oko 25% pacijenata. Komplikacije se javljaju kod 12.5 do 80% pacijenata u smislu hipopituitarizma, a od drugih komplikacija najčešće je ostećenje optičkog nerva. Zbog uspješne konzervativne terapije sa ili bez hirurškog zahvata, zračna terapija se rijetko upotrebljava.

Hirurški tretman (4) sa transsfenoidalnom pituitarnom adenomektomijom se preporučuje za većinu pacijenata sa makroprolaktinomom. Transkarnijalni pristup se koristi samo kod gigantskih makroprolaktinoma, jer ima visok mortalitet i komplikacije.

Normalizacija prolaktina posle hirurškog tretmana postiže se kod približno 70 do 75% pacijenata. Komplikacije uključuju hipopituitarizam, slijepilo, rinoreju likvora, insipidni dijabetes. Mortalitet je manji od 1%. Indikacije za hirurško liječenje imaju žene sa makroprolaktinomom koje žele trudnoću, a na bromokriptin imaju neželjene efekte.

Takodje kod pacijenata koji ne žele da dugotrajno uzimaju medikamente treba razmotriti hirurški tretman, kao i pacijenti koji nemaju dobar odgovor na konzervativni tretman.

Tokom trudnoće (5), nivo prolaktina se udvostručava, a veličina tumora se i desetostruko povećava. Inače, za svaku pacijentkinju se razmatra plan lječenja tokom trudnoće, bilo da se polagano ukida bromokriptin i prati nivo prolaktina, bilo da se nastavi sa bromokriptinom sa teroretskim rizikom po fetus ili da se prije trudnoće uradi sfenodalnim pristupom operativno uklanjanje tumora sa mogućim komplikacijama.

U destogodišnjem istraživanju (1996-2006), klinički istrazivački tim iz Liverpula (6) razmatrao je učestalost i karakteristike epilepsije kod pacijenata sa makroprolaktinomom. Razmatran je i odgovor

na terapiju dopa agonistima (DA). Studijom su obuhvaćeni svi pacijenti sa makroprolaktinomom koji su pregledani na neuroendokrinološkoj klinici, u navedenom periodu.
Pacijenti sa makroprolaktinomom i epilepsijom su detaljno obradjeni. Od 64 bolesnika sa makroprolaktinomom, 29 je imalo supraselarno širenje tumora i oštećenje optičkih ili okolnih struktura, od kojih je 6 imalo epileptičke napade. Od 6 pacijenata sa makroadenomom i napadima, 5 je imalo semiologiju napada temporalnog režnja. Nijedan od ostalih 35 pacijenata nije imao epilepsiju.
Svih 6 pacijenata sa epilepsijom imalo je invazivne prolaktinome na kranijalnom imidžingu i hiperprolaktinemiju. Napadi su bili prisutni 1-23 godine prije postavljanja dijagnoze makroprolaktinoma. Rapidno smanjenje tumora je uslijedilo poslije uključivanja DA u terapiju.
Četiri pacijenta su bila bez napada od 18 mjeseci do 15 godina, uprkos neznatnom smanjenju tumora. Makroprolaktinom može, često, biti udružen sa epilepsijom, posebno temporalnog porijekla.
Zbog pojave epilepsije potrebno je misliti i pitati o epileptičkim simptomima koji mogu dugo ostati nedijagnostikovani i neliječeni. Liječenje DA redukuje frekvencu napada i smanjuje dozu antiepileptika, tako da je moguće postići dugotrajnu kontrolu napada.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja stara 27 godina iz Podgorice. Tegobe počele sa 18 godina glavoboljom i izraženom sekrecija iz nosa, liječena kao zapaljenje sinusa.
Istovremeno je primjetila da joj je proširena desna zjenica. Menarha u 22 godini. Galaktoreja se javljala spontano. Pregledana kod oftalmologa, uradjen CT mozga i verifikovan ogroman TU hipofize. Upućena je na Institut za neurohirurgiju u Beogradu. Konsultovan endokrinolog i prevedena na endokrinologiju gdje je hospitalizovana jedan mjesec. U toku te hospitalizacije se javile duple slike. Uključen bromokriptin ¼ tablete dnevno, postepeno povećavana doza do 3x10mg narednih pet godina. Tumor se povlacio i potom je bromokriptin redukovan na 3x2.5mg. Ciklusi se regulisali posle 2mj. Na kontrolnom MR- mozga 2006.g u julu tumor se značajno smanjo.

U julu 2006. učestale epizode neprijatnog mirisa , koji se javljao i godinu dana ranije makar 1x nedjeljno, ali kome nije pridavala značaja. Od jula 2006. godine se javlaju epizode sa neprijatnim mirisom, potom otsutna oko 5 minuta i više, stegne se, nema ugriza jezika, nema umokravanja i nije padala. Ukupno oko 6 sličnih epizoda. U martu 2007. prvi put sekundarna generalizacija sa svim znacima generalizovanog tonično-kloničnog napada. Postiktusno malaksalost, pospanost.
Korigovana terapija: Bromokriptin 2.5 3x1-iskljucen, a uveden Dostinex (cabergolin) 0.5 utorkom i petkom po 1 tabl postio je uradjen test gladi. Nivo prolaktina normalan sve do jula 2007.
Uveden Tegretol CR 400 2x1. Od tada nije bilo napada.
Prekid ciklusa u julu i avgustu 2007. i povćan nivo prolaktina. Kontroni nivo prolaktina početkom septembra 2007. u granicama normalnoh.
Neurološki status: šira i nereaktivna zjenica desno. Sira rima oculi desno. Drugih neuroloških ispada nema.
Planiran kontrolni MR mozga, nivo prolaktina i nivo karbamazepina u krvi.

LITERATURA:

1. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2001:,30: 585-610.
2. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. Oct 6 1994;331(14):942-4.
3. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. Oct 6 1994;331(14):904-9.
4. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, et al. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*. Feb 1999;44(2):254-61;
5. Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz ER. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dec 2004;31(4):873-92.
6. Deepak D, Daousi C, at all. Macroprolactinomas and epilepsy Clinical Endocrinology, Volume 66, Number 4, April 2007 , pp. 503-507(5)

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

PHARMACOKINETIC INTERACTIONS BETWEEN ANTIEPILEPTIC DRUGS

Stevo Lukić, Prof. dr Mirjana Spasić

Adresa:

Epilepsy Department
University Clinical centre Niš
Serbia

E-mail: srlukic@gmail.com

PHARMACOKINETIC INTERACTIONS BETWEEN ANTIEPILEPTIC DRUGS

One AED will usually be sufficient to control seizures effectively, but a significant proportion of patients will need to receive a multiple AED regimen. Polypharmacy is a widely employed treatment strategy in epilepsy, particularly for individuals with poorly controlled seizures. Also, after being regarded as a last resort for over two decades, the role of combination therapy as a treatment strategy for epilepsy is undergoing reevaluation. This is a result of the growing appreciation that all seizures cannot be controlled by monotherapy in a substantial proportion of patients, and of the development of a range of modern antiepileptic drugs (AEDs), some of which are better tolerated and less prone to complex pharmacological drug interactions than their older counterparts. Drug combinations should be carefully considered to minimize the potential for unfavourable interactions.

Drug interaction is considered as a change of the effect of one drug by prior or concomitant administration of another. Interactions can be divided into two broad types: *pharmacokinetic* or *pharmacodynamic*. *Pharmacokinetic interactions* occur as a result of an effect at the site of drug absorption, plasma protein binding, metabolism or elimination and are associated with changes in blood concentrations (levels). *Pharmacodynamic interactions* occur as a consequence of an effect at the site of action of a drug, but which are not associated with any change in blood concentrations and are concluded by default.

Commonly, drug interactions have been discovered as a result of unexpected changes in the clinical status of patients upon addition or withdrawal of a drug from existing medication. A *clinically significant drug interaction* can be defined as one that results in the need to adjust dosage regimens in the majority of patients. However, the *end result* in individual patients also needs to be considered. For example, a modest or even marked elevation of a low plasma antiepileptic drug (AED) concentration as a result of an interaction may only improve seizure control, and a small elevation of a nearly toxic concentration may precipitate toxicity. Also, a

marked interaction in an unusually susceptible individual is equally significant, despite little change in the majority of patients.

In the last decade there has been a major encourages with the introduction newly licensed AEDs world-wide. Table 1 shows the expected changes in plasma concentrations when an AED is added to a concomitant AED regimen, for the long-established and generally available AEDs, Table 2 shows the expected changes in plasma concentrations of these "old" drugs when one of the newly licensed AEDs is co-prescribed. The expected changes in plasma concentrations of a newly licensed AED when a established AED is added are shown in Table 3. As clinical experience with these new AEDs increases it is likely that more drug interactions will be reported.

In addition, it should be noted that pharmacokinetic interactions could occur between AEDs and drugs used for the treatment of unrelated medical conditions.

The *pharmacokinetic interactions* that are most significant clinically can be attributed to interactions at the metabolic level, and the best examples relate to *inhibition* or *induction* of the hepatic mono-oxygenase enzyme system (cytochrome P450, CYP) involved in drug metabolism.

Induction involves the synthesis of new enzyme, and requires protein synthesis. Consequently, it may take many days before induction is complete and results in an increased drug metabolism, reduced plasma concentrations and an attenuated pharmacological effect (if no active metabolite is present). The process goes in reverse when the inducer is withdrawn with an increase in plasma concentrations of the target drug and hence an increased potential for toxic side effects.

Commonly, *inhibition* results from competition between drugs for the same active site on an isoenzyme of CYP, while induction involves production of more isoenzyme and therefore more binding sites. Circulating concentrations of the inhibited drug increase to a new steady state between four and six half-lives after the interaction has began.

Of the AEDs illustrated in Table 1, four are potent enzyme *inducers* (carbamazepine, phenytoin, prirnidone and phenobarbitone). Valproate is a potent *inhibitor*. Phenytoin has some rather unique characteristics in that in addition to being an enzyme inducer, it is only loosely bound to CYP isoenzymes. It also exhibits saturation metabolic characteristics making it particularly susceptible to inhibitory interactions. Of the newly licensed AEDs in Tables 2 and 3, gabapentin, and levetiracetam uniquely do not appear to affect the concentrations of other

AEDs, and are not themselves affected by other AEDs. In contrast larnotrigine, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, zonisamide and felbamate are associated with clinically significant interactions.

Finally, in the past years, interactions relating to the selective inhibition of the metabolism of carbamazepine to its epoxide metabolite, or subsequent metabolism of the epoxide, have been described. These may have considerable clinical significance, particularly since there is increasing evidence to suggest that the epoxide may contribute not only to the efficacy of carbamazepine but also to its toicity. Carbamazepine epoxide plasma concentrations can be quadrupled in some patients by valproate, usually in the absence of changes in carbamazepine, and precipitating toxicity. With the more widespread availability of therapeutic monitoring of the epoxide, these interactions are increasingly being identified.

REFERENCES

Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. Semin Neurol. 2002; 22(1): 27-39

Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs: an overview. Ther Drug Monit. 2005; 27(6): 722-6.

French J, Gidal B. Antiepileptic drug interactions. Epilepsia 2000; 41 (Suppl 8), S30—S36.

Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions.Ther Drug Monit. 2002 ;24(1): 91-103.

Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? Clin Pharmacokinet. 2006; 45(11): 1061-75.

Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia. 2002 Apr;43(4):365-85.

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61(3): 246-55.

Table 1. Expected changes in plasma concentrations when an antiepileptic drug (AED) is added to an existing AED regimen: long-established AEDs.

	Existing AED								
Added AED	**CBZ**	**CLB**	**CZP**	**DZP**	**ESM**	**PB**	**PHT**	**PRM**	**VPA**
CBZ	AI	CLB ↓ NDMC ↑	CZP ↓	DZP ↓	ESM ↓	↔	PHT ⇧⇩	PRM ↓↑ PB ↑	VPA ⇩
CLB	CBZ ↓	—	↔	↔	↔	PB ↑	PHT ↓↑	PRM ↑ PB ↑	VPA ↑
CZP	CBZ ↓	↔	—	↔	↔	↔	PHT ↓↑	↔	↔
DZP	↔	↔	↔	—	↔	↔	PHT ↓↑	↔	↔
ESM	↔	↔	↔	↔	—	↔	PHT ↑	↔	VPA ⇩
PB	CBZ ⇩	CLB ↓ NDMC ↑	CZP ↓	DZP ↓	ESM ↓	AI ?	PHT ⇧⇩	NCCP	VPA ⇩
PHT	CBZ ⇩	CLB ↓ NDMC ↑	CZP ↓	DZP ↓	ESM ↓	PB ⇧	AI	PRM ↓↑ PB ↑	VPA ⇩
PRM	CBZ ⇩	CLB ↓ NDMC ↑	CZP ↓	DZP ↓	ESM ↓	NCCP	PHT ⇧⇩	AI	VPA ⇩
VPA	CBZ-E ⇧	↔	↔	DZP ⇧*	ESM ↓↑	PB⇧	PHT ⇧⇩	PRM ↑ PB ⇧	—

CBZ carbamazepine; CBZ-E, carbamazepine epoxide; CLB, clobazam; CZP, clo↔zepam; DZP, diazepam; ESM, ethosuximide; NDMC, N-desmethylclobazam; PB, phenobarbitone; PHT, phenytoin; PRM, primidone; VPA, valproic acid;

Al, autoinduction; ↔, none anticipated; NCCP, not commonly co-prescribed; * free pharmacologically active concentration;
↓ an infrequently observed decrease in plasma concentration; ⇩, a frequently observed decrease in plasma concentration;
↑ an infrequently observed increase in plasma concentration; ; ⇧, a frequently observed increase in plasma concentration

Table 2. Effect of newly licensed AEDs on plasma concentrations of long-established AEDs.

	Existing AED					
Added AED	**CBZ**	**ESM**	**PHT**	**PB**	**PRM**	**VPA**
GBP	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FBM	CBZ ⇩ CBZ-E ⇧	?	PHT ⇧	PB ⇧	?	VPA ⇧
LEV	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LTG	CBZ-E ↑	↔	↔	↔	↔	↔
OXC	CBZ ↓ CBZ-E ↑	?	PHT ↑	PB ↑	?	↔
TGB	↔	?	↔	↔	↔	VPA ↓
TPM	↔	↔	PHT ⇧	↔	↔	VPA ⇩
VGT	CBZ ↑	↔	PHT ⇩	PB ↓	PR ↓ PB ↓	↔
ZNS	CBZ ↑↓	?	↔	↔	↔	↔

CBZ, carbamazepine; CBZ-E, carbamazepine epoxidc; ESM, ethosuximide; FBM felbamate; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbitone; PHT, phenytoin; PRM, primidone; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; VGT, vigabatrin; ZNS, zonisamide;
↔, none anticipated; ?**,** indicates an unknown effect;
↓ an infrequently observed decrease in plasma concentration; ⇩, a frequently observed decrease in plasma concentration;
↑ an infrequently observed increase in plasma concentration; ; ⇧, a frequently observed increase in plasma concentration

Table 3. Effect of long-established AEDs on plasma concentrations of newly licensed AEDs.

	Existing AED								
Added AED	**GBP**	**LEV**	**LTG**	**FBM**	**OXC**	**TGB**	**TPM**	**VGT**	**ZNS**
CBZ	↔	↔	LTG ⇩	FBM ⇩	OCX ⇩ 10-OH-OCZ ⇩	TGB ⇩	TPM ⇩	VGT ↓	ZNS ⇩
ESM	↔	↔	↔	?	?	?	↔	↔	?
PB	↔	↔	LTG ⇩	FBM ⇩	OCX ⇩ 10-OH-OCZ ⇩	TGB ⇩	TPM ⇩	VGT ↓	ZNS ⇩
PHT	↔	↔	LTG ⇩	FBM ⇩	OCX ⇩ 10-OH-OCZ ⇩	TGB ⇩	TPM ⇩	VGT ↓	ZNS ⇩
PRM	↔	↔	LTG ⇩	FBM ⇩	?	TGB ⇩	TPM ⇩	VGT ↓	ZNS ⇩
VPA	↔	↔	LTG ⇧	↔	↔	↔	TPM ↓	VGB ↓	?

CBZ, carbamazepine; CBZ-E, carbamazepine epoxide; ESM, ethosuximide; FBM felbamate; GBP, gabapentin; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; 10-OH-OXC, 10,11 dihydroxycarbazepine PB, phenobarbitone; PHT, phenytoin; PRM, primidone; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; VGT, vigabatrin; ZNS, zonisamide;

↔, none anticipated; **?,** indicates unknown effect.

↓ an infrequently observed decrease in plasma concentration; ⇩, a frequently observed decrease in plasma concentration;

↑ an infrequently observed increase in plasma concentration; ; ⇧, a frequently observed increase in plasma concentration

9. EPILEPTOLOŠKA ŠKOLA

Bečići, 5-7. oktobar, 2007

EPILEPSIJA SA KONTINUIRANIM ŠILJAK-TALASIMA TOKOM SPOROTALASNOG SPAVANJA ILI EPILEPTIČKA ENCEFALOPATIJA SA ELEKTRIČNIM STATUS EPILEPTIKUSOM TOKOM SPOROTALASNOG SPAVANJA

Dr med.sci.Bosanka Jocić-Jakubi

Adresa:

Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja i neuropsihijatrija razvojnog doba
Klinički centar Niš

EPILEPSIJA SA KONTINUIRANIM ŠILJAK-TALASIMA TOKOM SPOROTALASNOG SPAVANJA ILI EPILEPTIČKA ENCEFALOPATIJA SA ELEKTRIČNIM STATUS EPILEPTIKUSOM TOKOM SPOROTALASNOG SPAVANJA

Epilepsija sa kontinuiranim šiljak-talasima tokom sporotalasnog spavanja (ECSWS) ili enecefalopatija sa električnim status epilepstikusom u sporotalasnom spavanju (ESES) je uzrastno vezana encefalopatija detinjstva koja se karakteriše trijadom: (Bureau et al.1995,Galanopoulou et al.2000, Tassinari et al.2000).

- EEG sa CSWS
- Napadima
- Neuropsihološkim i motornim propadanjem

Opisana je prvi put 1971 god. kada su Patry, Lyagoubi i Tassinari opisali šestoro dece sa specifičnim EEG obrazcem tokom sporotalsnog spavanja, koji se karakterisao jasnim «subkliničkim» šiljak-talas kompleksima, različitog trajanja, od nekoliko meseci, do nekoliko godina (Tassinari i sar.2002). Nekoliko godina kasnije definisani su sinonimi «encefalopatija u vezi sa električnim status epilepticusom tokom sporotalasnog spavanja» i «električni status epilepticus tokom sporotalsanog spavanja (ESES)» (Tassinari i sar.1977).

Termin CSWS kasnije je usvojen od strane Međunarodne Komisije za klasifikaciju i terminologiju ILAE 1989. U pomenutoj klasifikaciji (Commission, 1989) epilepsija sa CSWS ubrojena je u epilepsije i sindrome koji nisu određeni ni kao fokalni, niti kao generalizovani sa sledećom definicijom:» Epilepsija sa CSWS se karakteriše udruženim različitim tipovima napada bilo da su parcijalni ili generalizovani, dešavaju se tokom spavanja i u budnom stanju se javljaju atipični absansi. Karakteristični EEG obrazac sastoji se od kontinuiranih difuznih šiljak-talas kompleksa tokom sporotalasnog spavanja, koji se registruju po početku napada. Trajanje ovih promena je od nekoliko meseci do nekoliko godina. Uprkos uglavno benignoj evoluciji napada, prognoza je nepovoljna , zbog razvoja neuropsiholoških poremećaja».

Vremenom su neuropsihološki i motorni deficiti bivali prominentnije karakteristike ovog sindroma, što je dovelo do njegovog redefinisanja u « epilepsiju sa ESES kao jedinstvene encefalopatije detinjstva , koja se karakteriše udruženošću epilepsije i različitih neuroloških poremećaja» (Tassinari,1995).

Encefalopatija sa ESES u skladu sa ILAE klasifikacijom iz 2001 (Engel ,2001) može se definisati kao od uzrasta zavisna samoograničavajuća epilepsija koja ima sledeće karakteristike:

1. epilepsiju sa fokalnim i jasno generalizovanim napadima (unilateralnim ili bilateralnim kloničkim napadima, toničko-kloničkim napadima, absansima, parcijalnim motornim napadima ili compleksinim parcijalnim napadima

2. neuropsihološke poremećaje koji se mogu manifestovati kao globalna ili selektivna regresija kognitivnog funkcionisanja (isključujući stečenu epileptičnu afaziju koja je poseban entitet)
3. motorne poremećaje u vidu ataksije, dispraksije distonije ili unilateralnog motornog deficita
4. tipičan EEG obrazac sa difuznim šiljak-talas kompleksima (manje ili više unilateralnim ili fokalnim) koji se dešavaju u više od 85% sporotalasnog spavanja i perzistiraju u 3 ili više EEG registrovanja tokom perioda od najmanje mesec dana.

Morikawa i sar.(1989) opisuju incidencu od 0,5% od ukupnog broja dece obolele od epilepsije u njihovom uzorku, dok Kramer i sar. (1998) nalaze incidencu od 0,2%.Činjenicu da se radi o retkom epileptičkom sindromu potvrđuje i podatak daje u epileptološkom centru u Marseju u periodu od 1968 do 1992. g. opisan 31 pacijent sa ovim sindromom (Bureau, 1995), i da je samo nekoliko stotina dece u svetu opisano sa CSWS (Yan Lui i Wong, 2000; Galanopoulou i sar.2000).

Iako je do skora vldalo mišljenje o jednakosti u polnoj distribuciji (Morikawa i sar.1989) poslednje studije daju prednost muškom polu u 63% (Bureau 1995). Epileptički napadi se javljaju u periodu od

2 meseca do 12 godina, sa pikom 4-5 godina. Tipičan EEG sa CSWS javlja se oko 1-2 godine posle početka napada, u uzrastu osd 3-14 godina (pik oko 8.godine) (Panayiotopoulos 2005). ESES se najčešće javlja u periodu od 7.-9. godine , a s obzirom na samoograničavajuće karakteristike bolesti prestaje u uzrastu između 10. i 15. godine života.
Hereditarna predispozicija , uključujući i febrilne napade postoji u oko 15%.
Neuroradiološka ispitivanja ukazuju na abnormalnosti kod 30-60% dece (Galanopoulou i sar.2000), dok Bureau (1999) nalazi neuroradiološke abnormalnosti u preko 60% pacijenata sa ESES na svom uzorku.

Posmatrajući patofiziološki, ESES predstavljamodel dugotrajućeg efekta kontinuirane šiljak-talas aktivnosti na visoke kortikalne funkcije (Tassinari i Rubboli 2006).
Trajanje ESES i lokalizacija interiktalnih fokusnih promena igraju važnu ulogu u određivanju tipa i stepena kognitivne deterioracije. Zato se može reći da klinička slika ESES predstavlja rezultat lokalizovanog prekida EEG aktivnosti uzrokovanog fokalnom epileptiformnom aktivnošću tokom spavanja (Tassinarii Ruboli 2006).

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Polovina dece sa ESES ima normalni nalaz pre početha bolesti. Druga polovina ima pre ili perinatalne poremećaje , neonatalne konvulzije i neurološke abnormalnosti kao što su hemipareze, kvadripareze, ataxia ili zaostajanje u psihomotornom razvoju ili govoru.
Panayiotopoulos (2005) navodi 3 stadijuma ESES:

1. Prvi stadijum pre nego što se pojavi karakterističan EEG obrazac
2. Drugi stadijum sa pojavom kontinuiranih šiljak talasa u sporotalasnom spavanju
3. Treći stadijum koji se karakterišekliničkom i EEG remisijom

Prvi stadijum

Karakteriše ga pojava epileptičkih napada koji mogu biti noćni kod polovine dece, ili se javljaju hemikonvulzivni, hemiklonički napadi koji nekada traju duže od 30 minuta i mogu se ispoljiti i kao hemikonvulzivni status epilepticus.apadi mogu biti i fokalni motorni klonički, GKTN,kompleksni fokalni ili miokloni absansi. EEG ukazuje na multifokalne epileptiformne promene ili se mogu javiti generalizovani paroksizmi šiljak-talasa.

Drugi stadijum

Drugi stadijum počinje 1-2 godine nakon početka prvog napada , najčešće oko 8.godine.Napadi su tada učestaliji i dolazi do neuropsihološke deterioracije što najčešće odvodi dete lekaru-epileptologu koji dijagnostikuje ESES , zahtevajući EEG registrovanje u spavanju.U ovom stadijumu su najočigledniji neuropsihološki poremećaji koji zavise od lokalizacije epileptifomnih promena.
Ako su CSWS lokalizovani predominantno frontalno ili prefrontalno biće oštećene više kognitivne i egzekutivne funkcije pre nego se ispolji problem jezičkih funkcija i poremećaj ponašanja poreklom iz frontalnog režnja.Najčešće se javljaju agitacija, hiperaktivnost, dezinhibisanost, agresivnost ili čak i psihotične reakcije i mentalna deterioracija. Ako su CSWS promene lokalizovane temporalno kliničkom slikom će dominirati poremećaji govornih funkcija, naročito funkcije ekspresivnog govora, pre nego verbalna ili auditivna agnozija koja je karakteristika Landau-Kleffnerovog sindroma.
Motorni poremećaji se karakterišu pojavom ataksije, hemipareza ili dispraksije.Neka dece mogu razviti i tzv.»stečeni operkularni sindrom» koji se karakteriše oro-facijalnim poremećajima,balavljenjem, dizartrijom, gubitkom govora i slabošću funkcije jezika (Galanopoulou i sar.2000, Shafrir i Prensky 1995).

Treći stadijum

Treći stadijum koji se može smatrati stadijumom kliničke i EEG remisije nastaje nakon nekoliko meseci od početka ali može trajati i nekoliko godina 2-7 (Tassinari 2002). Bezobzira na etiološke uzroke napadi se smanjuju ili nestaju kod svih pacijenata.EEG se poboljšava postepeno i postiže izvesnu normalizaciju. I pored poboljšanja kognitivnih funcija nakon normalizacije napada i EEG većina dece ima i dalje ozbiljno kognitivno narušenje.

ETIOLOGIJA

ESES je nepoznate etiologije.Jedna trećina dece sa ESES ima unilateralnu ili difuznu kortikalnu atrofiju, porencefaliju ili neku od malformacija kortikalnog razvoja. Ne postoji hereditet za epilepsije.

DIJANOZA ESES

MRI mozga je obavezan u dijagnostici ESES. Oko 1/3 pacijenata sa ESES ima abnormalan mRI nalaz. Funkcionalne tehnike neuroslikanja kao čto su PET i SPECT su obično abnormalne kod ovih pacijenata i u slučajevima kada je MRI normalan (Maquet i sar. 1995).

EEG KARAKTERISTIKE

EEG pre razvoja ESES može ukazivati na fokalne šiljak talas komplekse predominantno anteriorno ili centralno lokalizovane, dok se difuzni oštri talasi mogu javiti u oko 80% slučajeva. U više od 2/3 interiktalni EEG u budnom stanju pokazuje fokalne ili multifokalne epileptiformne promene (šiljke) frontotemporalne, centrotemporalne ili čak parijetookcipitalne lokalizacije. Pomenute promene su izraženije u spavanju. Ciklična organizacija spavanja je uglavnom očuvana, kao i normalni fenomeni spavanja.

EEG u drugom stadijumu , u budnom stanju nalikuje onom iz prvog stadijumu ali su epileptiformne promene izraženije. Kontinuirani šiljak-talas kompleksi tokom NREM spavanja čine specifičan EEG obrazac koji se karakteriše:

- uglavnom bilateralnim i dufuznim, sporim šiljak-talasima frekvence 1,5-2Hz
- oni su vezani za NREM fazu spavanja i skoro je obuhvataju u celini.
- Ovaj karakteristični EEG obrazac se javlja u uzrastu od 4-14 godina, uglavnom nakon 1-2 godine od početka prvih napada.

EEG u spavanju je neophodan za postavljanje dijagnoze, koji po definiciji treba da ima 85% kontinuiranih šiljak-talas kompleksa u sporotalasnom spavanju, (Tassinari 1992), nekada i 100%, dok drugi smatraju da da procenat može biti 50% i više. Trajanje kontinuiranih šiljak talas kompleksa se kvantitativno izražava kao šiljak-Talas index (SWI) koji predstavlja zbir svih šiljak-talasa u minuti pomnoženo sa 100, a zatim podeljeno sa ukupnim trajanjem NREM , izraženim u minutima.SWI indeks je najveći u prvom ciklusu spavanja (95-100%), a zatim se smanjuje u sledećim ciklusima spavanja (70-80%). Normalni fenomeni spavanja kao što su vretena spavanja, K kompleksi i verteksi su jedva prepoznatljivi.U kratkotrajnom normalnom delu EEG registrovanja ciklična organizacija spavanja je uglavnom uredna.
REM faza spavanja ima EEG obrazac sličan onome koji se viđa u budnom stanju , gde nestaje ESES a javljaju se fokalne, epileptiformne promene locirane dominantno anteriorno (oštri i spori talasi, pojedinačno ili u kraćim nizovima , ponekad bilateralno generalizovani).
EEG u budnom stanju: posle buđenja šiljak-talas kompleksi prestaju naglo i beleži se normalna osnovna aktivnost aktivnost ili spora aktivnost difuzno ili fokalno, zavisno od primarne bolesti pacijenta. Epileptiformne promene u budnom stanju mogu biti fokalne, difuzne ili lateralizovane , a retko se mogu javiti i epizode generalizovanog šiljak-talas kompleksa u budnom stanju.

Diferencijalna dijagnoza postavlja se u odnosu na:

1. 1.stečenu epileptičku afaziju (Landau-Kleffner sindrom- LKS), od koga se razlikuje jer u LKS dominira jezički problem –stečena afazija, epileptički napadi se ne moraju javiti i epileptiformne promene se javljaju uglavom T.
2. Lennox-Gastaut sindrom (LGS) :karakterišu ga predominantno tonički napadi i paroksizmi brzih šiljaka , kojih praktično nema u ESES.S druge strane fokalni motorni napadi i remisija su retki kod LGS.
3. Benignu (idiopatsku) parcijalnu epilepsiju (BPE)
4. Atipične benigne parcijalne epilepsije

PROGNOZA

Iako su napadi rezistentni na medikamnete za period izražen u mesecima ili godinama , kod svih pacijenata dolazi do potpune remisije. Spontani nestanak epileptiformnih izbijanja i napada dešava se u periodu srednje adolescencije i usko je povezana sa poboljšanjem neuropsiholoških i bihevioralnih poremećaja (Morikawa 1995, Tassinari 2002). Svi pacijenti pokazuju poboljšanje kognitivnih funkcija i ponašanja po prestanku CSWS, ali je oporavak uvek spor i često delimičan. Manje od ¼ dece iz ove grupa biva socijalno i profesionalno uspešno i to ona koja su premorbidno imala uredno neuropsihološko funkcionisanje i kraće trajanje CSWS (Panayiotopoulos ,2002).Rezidue poremećaja ponašanja, kogbnitivnih i jezičkih poremećaja zavise od vremena početka ESEs kao i dužine trajanja aktivne faze abnormalne epileptiformne aktivnosti.

TERAPIJA

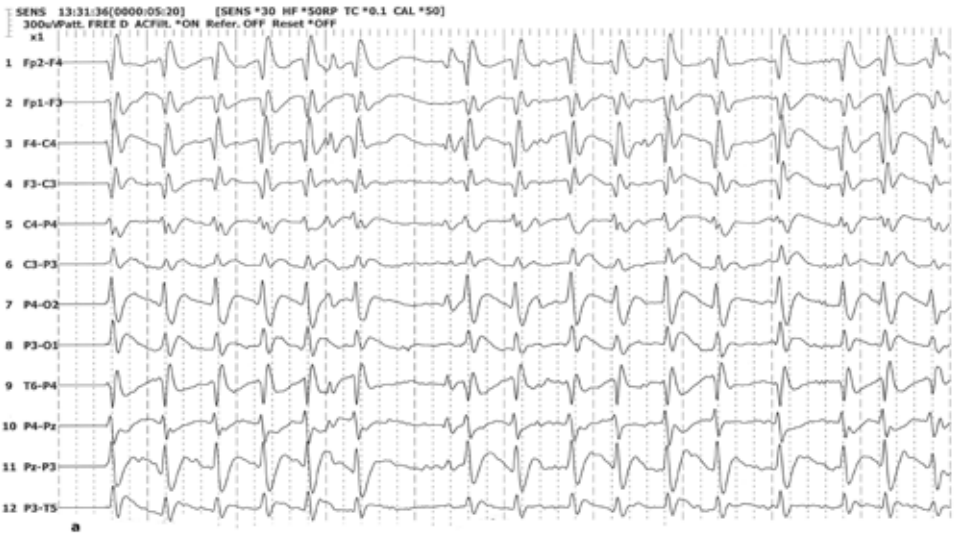
Napadi dobro reaguju ili ne reaguju na primenjene antiepileptike. Čini se da je kombinacija benzodijazepina i valproata terapija izbora za CSWS. Antiepileptici novije generacije kao što su Lamotrigine, Levetiracetam i Topiramate takođe se mogu primeniti. U zavisnosti od tipa napada mogu se primeniti VAL, LTG, LEV i Sulthiam. Jedno je sigurno da karbamazepin pogoršava stanje u CSWS.

ESES je odgovoran za neuropsihološke poremećaje kod ove grupe dece te tretman biva usmeren prema smanjenju istih. Opšte poznata je primena sledećih lekova pojedinačno ili u kombinacijama:

- Oralni Benzodijazepini (Diazepam, Clobazam, Clonazepam,Lorazepam) u kombinaciji sa VAL (Tassnari 2002). Kratkotrajna primena Diazepama u dozi od 0.5mg/kg 3-4 nedelje, u kombinaciji sa rektalnom primenom Diazepama u bolusu (1mg/kg) može nekada biti od koristi (de Negri i sar.1997).
- ACTH (80 UI dnevno sa postepenim samnjivanje naredna 3 meseca), ili visoke doze prednizolona 2-5 mg/kg dnevno sa postepenim smanjivanjem naredna 3 meseca (Smith i Hoeppner 2003, Okuyaz i sar 2005).

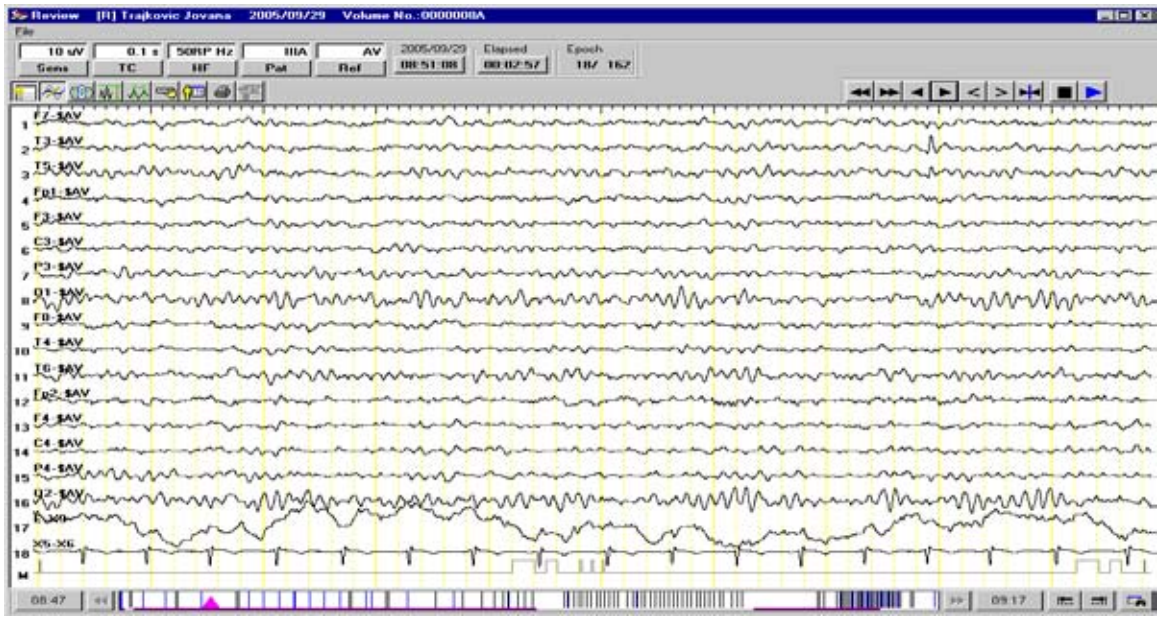
U studiji Inutsuka i sar (2006) najbolji rezultati postignuti su primenom visokih doza VPA ili kombinacijom VPA i Etosuximida, gde je postignuta permanentna remisija ESES kod 67% pacijenata (Inutskuka i sar. 2006).

ESES kod četvorogodišnje devojčice sa leukoencefalopatijom (Jocić-Jakubi i sar.2007) pre rektalne primene Diazepama



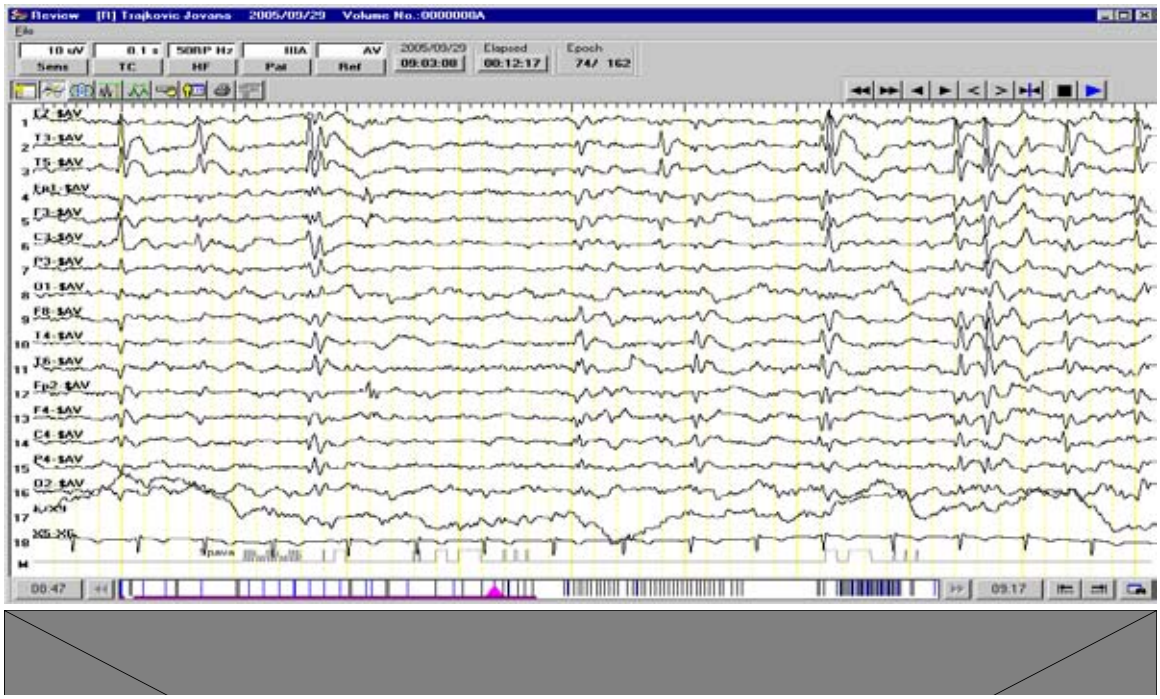
EEG nalaz kod četvorogodišnje devojčice sa leukoencefalopatijom (Jocić-Jakubi i sar.2007) posle rektalne primene Diazepama

EEG kod 8-godičnjeg dečaka sa benignom rolandičkom epilepsijom (BRE) u budnom stanju



EEG kod istog dečaka u spavanju

EEG kod dečaka uzrasta 7 godina , sa BRE u spavanju



ESES kod 6-godišnje devojčice sa bilateralnom stiatalnom nekrozom

LITERATURA

1. **Bureau M.** Continuous spike and waves during slow wave sleep (ESES):definition of the sindrome. In Beaumanoir A, Bureau M,Deonna T, Mira L, Tassinari CA (eds) Continuous spike and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. 1995,pp 17-26, London:John Libbey
2. **Bureau M .** Electro-clinical aspects and evolution of the syndrome of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS). Epilepsi (Turkey) 1995; 3:102-110
3. **Commission on Classification and Terminology of the International Leauge Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.** *Epilepsia* 1989; 30: 389- 399
4. **De Negri M.** Electrical status epilepticus during sleep (ESES).Different clinical syndromes. towardsa unifying view? Brain Dev 1997;19:447-451
5. **Engel J Jr**. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6): 796-803
6. **Fejerman N, Craballo R, Tenembaum SN.** Atypical evolutions of benign localization related epilepsies in children: are they predictable? Epilepsia 2000; 41:380-390
7. **Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL.** The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain Dev 2000; 21;279-295
8. **Jocić-Jakubi B .Martinovi Ž and Kozić D .**Epileptic encephalopathy with bilateral continuous spike-waves during slow wave sleep in a child with vacuolating megalencephalic leucoencephalopathy.. E J Paed Neurol 2007; 11:181-184
9. **Inutsuka M, Kobayashi, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y.** Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. Brain Dev 2006; 28 (5):281-286
10. **Kramer U, Nevo M, Neufeld Y, Fatal A, Leitner Y,Harel S.** Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. Pediatr Neurol 1998; 18:46-50
11. **Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN et al.** Regional cerebral glucose metabolism in chldren withdetereioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep.Brain 1995;118:1497-1520
12. **Morikawa T,Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K.** Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In : Manekis S, Bental E,Loeber JN, Dreiffus FE (eds) Advances in epileptology, 1998; pp.359-363.New York:Raven Press
13. **Morikawa T,Seino M, Watanabe MD.** Long term outcome og CSWS syndrome. In Beaumanoir A, Bureau M,Deonna T, Mira L, Tassinari CA (eds) Continuous spike and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.Acquired aphasia and related conditions ,1995; pp 27-36, London:John Libbey
14. **Okuyaz C, Aydin K, Gücüyener K, Serdarolu A.**Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid Pediatr Neurol 2005; 32(1): 64-67
15. **Panayiotopoulos CP.** Benign childhood partial seizuresxand related epileptic syndromes.2002;London: John Libbey &Company Ltd.
16. **Panayiotopoulos CP.** A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment .2002;pp 85-88, Oxfordshire:Bladon Medical Publisching
17. **Panayiotopoulos CP.** Epilepsy with coninuous spike-and-wave during slow wave sleep. In : THE EPILEPSIES :Seizures, Syndromes and Management ,2005; Bladon Medical Publishing Oxfordshire, 183-206
18. **Shafrir Y and Prensky AL**. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature and comparison to the Landau-Kleffner syndrome.Epilepsia 1995;36:1050-1057 **Smith MC and Hoeppner TJ**. Epileptic enecephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and wave during slow-wave sleep. J Clin Neurophysiol 2003;20:462-472

19. **Tassinari CA, Dravet C, Roger J.** CWSW:encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1977; 43:529-530
20. **Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Dalla Bernandina B, Roger J.** Epilepsy with continuous spike and waves during slow wave sleep-otherwise described as ESES. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreiffus FE, Perret A, Wolf P (eds) Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence (2nd ed.) 1992; pp245-256. London:John Libbey
21. **Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G et al.** Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia.Clin Neurophysiol. 2000;111 (Suppl2):S94-S102
22. **Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M.** Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired apileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari, Wolf P (eds) Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence (3rd edn).2002; pp265-283. London:John Libbey
23. **Tassinari CA and Rubboli.** Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia 2006; 47 (Suppl 2):40-43
24. **Wang PJ, Hwu WL, Shen YZ.** Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leucodystrophies. J Clin Neurophysiol 2001;18(1): 25-32

Издавач
Савез лига за борбу против епилепсије
Др Суботића 6а, 11000 Београд
epi.savezliga@eunet.yu

Helicon publishing, Pančevo
helicon@sbb.co.yu

Главни и одговорни уредник
Проф. др Небојша Ј. Јовић

Штампа
Apollo graphic, Beograd

Тираж: 80