

Az antiepileptikumok felhasználásának jellegzetességei Marosvásárhelyen

Szilágyi Timea¹, Szatmári Szabolcs^{1,2}

¹Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. sz. Neurológiai Klinika, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Neurológiai Tanszék

Caracteristicile prescrierii tratamentului antiepileptic în Târgu Mureș

În ultimii ani au apărut pe piața farmaceutică mai multe medicamente antiepileptice. În țara noastră sunt disponibile 6 medicamente din generația a doua (lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, oxcarbazepin, pregabalin, topiramát), care îmbunătățesc strategiile terapeutice în epilepsie. Obiective: Evaluarea caracteristicilor prescrierii tratamentului antiepileptic în ambulatoriul de specialitate de adulți al Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș. Materiale și metode: În studiul de față, am comparat schemele terapeutice în epilepsie din 2007 și 2010, folosind registrele din ambulatoriul de specialitate. Am analizat tratamentul antiepileptic în funcție de vârstă și sex, am examinat frecvența medicamentelor și a combinațiilor prescrise. Rezultate: În 2007 au fost prescrise antiepileptice pentru 457 de bolnavi, a căror vârstă medie a fost 42,6 ani, și 48% au fost de sex feminin. În 2010 au fost 267 de cazuri, vârsta medie fiind de: 41,7 ani, din care 50% de sex feminin. S-a utilizat monoterapie la 72,6% de bolnavi în 2007, respectiv 61% în 2010. Antiepilepticul cel mai frecvent utilizat în monoterapie a fost carbamazepina, iar combinația medicamentoasă cea mai frecventă a fost carbamazepina+acidul valproic. Dintre femei 10,5% (în 2007), respectiv 30% (în 2010) au beneficiat de monoterapie cu un antiepileptic din a doua generație, față de numai 3,5% respectiv 10% la bărbați. Dintre antiepilepticele prescrise 6% aparțin generației a doua în 2007 și 17% în 2010. Concluzii: În regiunea noastră predomină prescrierea antiepilepticelor din prima generație, dar se observă o tendință de creștere în folosirea medicamentelor mai noi. Politerapia a fost mai frecventă în 2010, la fel a fost mai frecventă prezența antiepilepticelor din a doua generație în combinații. Acest fapt, ca și numărul mai mic al cazurilor în 2010, se poate explica prin legea apărută după 2007 care reglementează numărul pacienților consultați într-o oră. Astfel prescrierea medicamentelor pentru bolnavii epileptici responsivi la monoterapie a devenit atribuția medicilor de familie.

Cuvinte cheie: epilepsie, tratament, Târgu Mureș

Drug utilization pattern of antiepileptic drugs in Târgu Mureș

In the last few years, several new antiepileptic drugs appeared on the pharmaceutical market. In our country six second generation drugs are available (lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, oxcarbazepin, pregabalin, topiramát). These drugs may improve the therapeutic strategies of epilepsy. Objectives: To investigate the drug utilization pattern of antiepileptic drugs in the adult neurology ambulatory of Mureș County Emergency Hospital, Târgu Mureș. Material and Methods: In this study we compared the therapeutic strategies of epilepsy in 2007 and 2010, using the registries of the neurological ambulatory. We analyzed the antiepileptic treatments regarding age and sex; we examined the frequency of prescribed drugs and the frequency of drug combinations. Results: In 2007 antiepileptics were prescribed for 457 patients, whose mean age was 42.6 years and from these 48% were female. In 2010 there were 267 patients, their mean age was 41.7 years and 50% of them were female. Monotherapy was used at 72.6% of the patients in 2007, while in 2010 at 61%. The most frequently used antiepileptic in monotherapy was carbamazepin; the most frequent combination of two drugs was carbamazepin+valproic acid. Second generation monotherapy was used at 10.5% of females and 3.5% of males in 2007, while in 2010 at 30% of females and 10% of males. From the total prescribed antiepileptics 6% belonged to the second generation in 2007, and 17% in 2010. Conclusions: In our region the most frequently used antiepileptics are the first generation drugs, but it could be observed an increasing tendency of the utilization of newer drugs in 2010. Polytherapy and combination of second generation drugs was more frequent in 2010. This fact, and the fact that the sample was fewer in 2010 than in 2007, could be explained by the law appeared after 2007, which regulates the number of patients who can be examined in one hour. In this manner the prescription of antiepileptics for patients responsive to monotherapy, became the task of general practitioners.

Keywords: epilepsy, treatment, Târgu Mureș

Orvostudományi Értesítő, 2011, 84 (2): 85-88

www.orvtudert.ro

Az epilepszia krónikus kezelést igénylő betegség, ezért fontos a gyógyszerek beállításakor minden tényezőt figyelembe venni, hogy az epilepsziás betegek életminősége javulhasson [7]. A klinikai gyakorlatban az epilepszia ellátásában a legfontosabb szerepe a farmakoterápiának van, ezáltal a betegek 70%-a rohammentesíthető. Megfelelő átvizsgálás után pontosan tudni kell az epilepsziás roham típusát, tekintetbe kell venni az epilepszia-szindrómát, amennyiben jelen van. Ismerni kell a választott gyógyszer hatékonyságát, farmakokinetikai tulajdonságait, mellékhatásait. Fontosak a betegek egyéni szempontjai

(életkor, nem, társbetegségek), és a gyógyszer ára sem elhanyagolható [9]. Az epilepszia gyógyszeres kezelésében az alapelv a monoterápia, mivel politerápiában gyógyszerinterakciókkal, fokozott toxicitással kell számolni [3]. Jelenleg az antiepileptikumok három generációja ismert. Az első generációs gyógyszerekkel (valproát, carbamazepin, clonazepam, fenobarbitál, fenitoin, etosuximid, primidon) több évtizedes tapasztalat gyűlt fel, világosan meghatározott az indikációs területük, hatásosak és olcsók. A második generációs antiepileptikumok (lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, oxcarbazepin, pregabalin, topiramát, vigabatrin, felbamát, zonisamid) előnye a kedvezőbb mellékhatásprofil és farmakokinetika, nem feltétlenül a jobb terápiás hatás [2]. A harmadik generációs gyógyszerek közül sok még kutatási fázisban van, nálunk egyelőre nincsenek forgalomban. Annak elle-

Dr. Szilágyi Timea

Maros Megyei Sürgősségi Kórház
540136 Marosvásárhely - Târgu Mureș
str. Gh. Marinescu 50
e-mail: pinter_timea@yahoo.com

nére, hogy a második generációs gyógyszerek közül több is alkalmazható monoterápiaként, a fokális rohamokban az alapszer még mindig a carbamazepin, generalizált rohamokban pedig a valproát. Az 1. táblázat tartalmazza a választandó antiepileptikumokat a különböző epilepsziás rohamformák és a bizonyíték szintek függvényében [1].

Célkitűzés

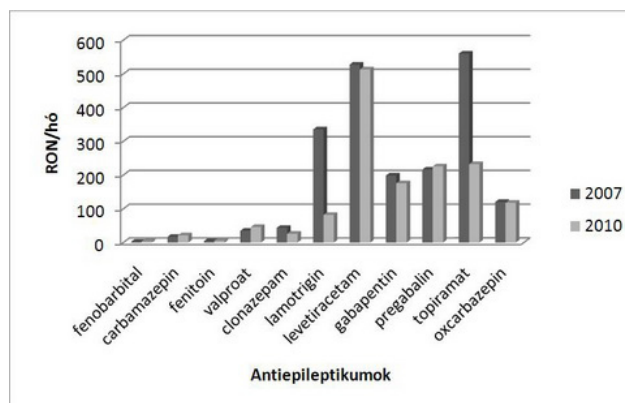
Dolgozatunk célja elemezni a Maros Megyei Sürgősségi Kórház felnőtt neurológiai járóbeteg-rendelőjében történő antiepileptikum felírást.

Anyag és módszer

Tanulmányunkban összehasonlítottuk a 2007 és 2010-es évek antiepilepsziás kezelési sémáit, felhasználva a járóbeteg-rendelő regisztereit. Elemeztük a gyógyszeres kezelés jellegzetességeit a kor és a nem függvényében, a leggyakrabban felírt gyógyszereket és gyógyszeres társításokat.

Eredmények

2007-ben 11 antiepileptikum 93 változatát támogatta az egészségügyi biztosító ház, míg 2010-ben, ugyanannak a 11 hatóanyagának 157 változatát. Kiszámoltuk a havi költséget a WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology által meghatározott átlag napi adagokra - DDD (defined daily dose) [11]. Minden esetben a gyógyszerpiacon megtalálható legolcsóbb antiepileptikumot vettük figyelembe (1. ábra). Az antiepileptikumok esetében a DDD: carbamazepin és oxcarbazepin 1000 – 1000 mg, fenobarbitál 100 mg, valproát és levetiracetam 1500



1. ábra. Átlag napi adagra számított havi költség a különböző antiepileptikumok esetében

– 1500 mg, fenitoin, lamotrigin, pregabalin és topiramát 300 – 300 mg, gabapentin 1800 mg.

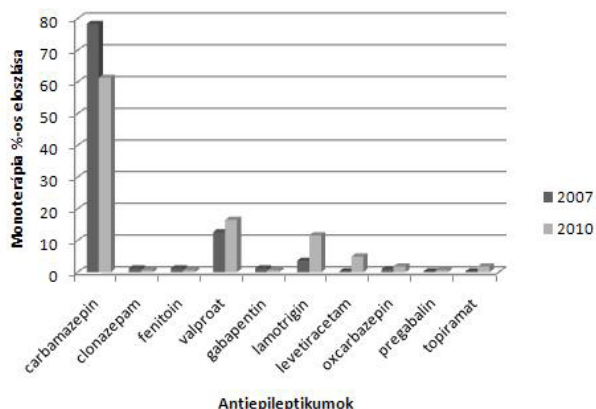
2007-ben összesen 457 epilepsziás betegnek írtak fel antiepileptikumokat, a betegek átlagéletkora 42,6 év volt, és 48%-uk volt nő, míg 2010-ben a 267 beteg átlagéletkora 41,7 év volt, és 50% volt a nők aránya. Monoterápiát a betegek 72,6%-ánál alkalmaztak 2007-ben, míg 2010-ben csak 61%-ánál. A leggyakrabban használt monoterápia a carbamazepin volt mindkét évben; 2010-ben nőtt a monoterápiában adott lamotrigin és levetiracetam előfordulása (2. ábra). A nők 10,5%-a és a férfiak 3,5%-a részesült második generációs monoterápiában 2007-ben, míg 2010-ben a nők 30 %-a és a férfiak 10%-a. A monoterápiában adott második generációs gyógyszerek százalékos megoszlását a 2. táblázat tartalmazza.

Kettős kombinációt a betegek 23%-ánál alkalmaztak 2007-ben, illetve 30,3%-ánál 2010-ben. Hároms kombinációt alkalmaztak a betegek 4,6%-ánál 2007-ben, illetve 8,2%-ánál 2010-ben. A gyakrabban használt kettős gyógyszer-társításokat a 3. táblázat, míg a hároms társításokat a 4. táblázat foglalja össze. Nem tüntettük fel azokat a társításokat, amelyek előfordulása 1% vagy ennél kevesebb.

1. táblázat. Az antiepileptikumok alkalmazása a jelenlegi hazai ajánlások szerint [1]

Epilepsziás rohamforma	Monoterápiában ajánlott	Társításként ajánlott
Parciális	carbamazepin, fenitoin, levetiracetam (A) valproát (B) gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramát (C)	carbamazepin, fenitoin, levetiracetam, valproát, gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramát, pregabalin, lacosamid
Tónusos-clónusos	valproát, carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, topiramát (C)	valproát, carbamazepin, lamotrigin, oxcarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, topiramát, gabapentin, pregabalin
Absence	etosuximid, valproát, lamotrigin (C)	valproát, lamotrigin
Mioclónus	valproát, clonazepam, levetiracetam, lamotrigin (C)	valproát, clonazepam, levetiracetam, lamotrigin

A= több randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisén alapul; B=egy randomizált, kontrollált vizsgálaton, vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapul; C=csak olyan szakmai konszenzus támasztja alá, amely szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutatókon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul.



2. ábra. Monoterápiában alkalmazott antiepileptikumok százalékos eloszlása

Az összesen felírt antiepileptikumok közül 2007-ben 6% volt második generációs, míg 2010-ben 17%.

Megbeszélés

Az epilepsziák kezelésekor a cél a teljes rohammentesség, de legalább a rohamok számának csökkentése, úgy, hogy minél kevesebb legyen a mellékhatás és gyógyszer-interakció, valamint fontos az életminőség javítása [1]. Néhány évvel ezelőtt kevés választási lehetőség volt az antiepileptikus kezelésben, így az említett célok elérése is nehezebb volt.

A dolgozat eredményei megfeleltek az elvárásnak, hiszen növekvő tendencia figyelhető meg az újabb antiepileptikumok használatában, vagyis 2010-ben lényegesen többször írtak fel második generációs antiepileptikumot. A második generációs gyógyszerek ára viszont még mindig többszöröse az első generációs gyógyszerek árának. A legnagyobb árcsökkenés 2010-ben a lamotrigin és a topiramát esetében volt.

Annak a jelenségnek, hogy 2010-ben kevesebb százalékban fordult elő a monoterápia, egyik magyarázata az lehet, hogy ebben az évben szabták meg az egy óra alatt

2. táblázat. A második generációs antiepileptikumok alkalmazása monoterápiában

	NŐ		FÉRFI	
	2007	2010	2007	2010
lamotrigin	71%	61%	17%	25%
levetiracetam	6%	21%	-	25%
gabapentin	12%	7%	33%	-
oxcarbazepin	-	4%	50%	25%
pregabalin	6%	-	-	12,5%
topiramát	6%	7%	-	12,5%

3. táblázat. Kettős kombinációk százalékos eloszlása

Kettős kombinációk	2007	2010
carbamazepin+valproát	67%	54%
carbamazepin+clonazepam	15%	13%
carbamazepin+fenobarbitál	7%	6%
valproát+clonazepam	3%	6%
valproát+lamotrigin	5%	7%
valproát +fenitoin	3%	-
carbamazepin+fenitoin	-	4%
carbamazepin+levetiracetam	-	4%
carbamazepin+topiramát	-	6%

megvizsgálható betegek számát, így a monoterápiára jól reagáló betegek gyógyszerfelírását sok esetben átvállalták a családorvosok a szakorvosi javaslat alapján. E mellett szól az az érv is, hogy a második generációs gyógyszereket többször adták társításként, létrehozva a racionális politerápiát, melynek megfelelő beállítása a neurológus feladata, ezáltal csökkenhetett a monoterápiások száma a szakorvosi rendelőben 2010-ben [4]. A második generációs gyógyszerek közül a lamotrigint, oxcarbazepint és a topiramátot lehet monoterápiában is alkalmazni refrakter parciális epilepszia esetén, az amerikai ajánlások alapján, míg tónusos-clonusos generalizált epilepsziában a topiramát alkalmazható monoterápiában [5]. Egy olaszországi tanulmányban a kezelésre nem reagáló betegek 79%-a részesült politerápiában és 81%-a kapott második generációs antiepileptikumot [8]. A politerápia - a jelenlegi hazai terápiás protokoll alapján - csak két antiepileptikum monoterápiaként való kipróbálása után ajánlott, ha egyenként ezekkel nem értük el a kívánt hatást. A gyógyszer-társításoknál figyelembe kell venni a farmakokinetikai és farmakodinamikai kölcsönhatásokat, a mellékhatásukat, és fontos, hogy különböző hatásmechanizmussal rendelkezzenek [1]. A második generációs gyógyszerek használatának növekedését a gyógyszerpiacon megjelenő olcsóbb generikumok is magyarázhatják, amit alátámaszt az, hogy 2010-ben több gyógyszer-válto-

4. táblázat. A hármas kombinációk százalékos eloszlása

Hármas kombinációk	2007	2010
carbamazepin+valproát+clonazepam	36%	37%
carbamazepin+clonazepam+fenitoin	22%	-
carbamazepin+valproát+fenobarbitál	14%	18%
carbamazepin+valproát+fenitoin	14%	-
carbamazepin+clonazepam+fenobarbitál	14%	-
clonazepam+valproát+fenitoin	-	18%
carbamazepin+fenobarbitál+fenitoin	-	27%

zat volt jelen. A leggyakrabban használt első generációs gyógyszer monoterápiában a carbamazepin volt mindkét évben, ami azzal magyarázható, hogy sok betegnek parciális rohamformája volt. Második generációs gyógyszerek közül a lamotrigint alkalmazták leggyakrabban, valószínűleg azért, mert aránylag régebbi gyógyszer, így nagyobb vele a terápiás tapasztalat. Mindkét évben gyakoribb volt nők esetében a második generációs monoterápia, főleg a lamotrigin. Az epilepsziás nők kezelésekor figyelembe kell venni a hormonháztartást, illetve a nemzöképes életkorban nem teratogén gyógyszert kell választani. Az utóbbi évek kutatásai szerint a valproát ellenjavalt fogamzás előtt álló nők esetében, mivel magas a teratogén hatása, és gyakran okoz policisztás ovárium szindrómát, helyette lamotrigin ajánlott [6,10]. A leggyakrabban használt ketős kombináció a carbamazepin+valproát, hármas kombináció pedig carbamazepin+valproát+clonazepam volt mindkét évben.

Dolgozatunk megírását azért is tartottuk fontosnak, mivel az epilepszia gyógyszeres kezelésének robbanás-szerű fejlődésének vagyunk tanúi, ami elengedhetlenné teszi, hogy az orvosok ismerjék az újabb gyógyszereket is. Mindig egyénre szabottan kell a legjobb megoldásra törekedni, ami nem zárja ki a régi szerek alkalmazását és szükség esetén a megfelelő társításokat sem.

Következtetések

A marosvásárhelyi neurológiai szakrendelőben felírt antiepileptikumok között az újabb gyógyszerek aránya növekvő tendenciát mutat, de a kombinációk is egyre gyakoribbak, miközben monoterápiára kellene törekedni. Fontos hangsúlyozni a családorvosok nagyobb szerepét és felelősségét a már beállított kezelések folytatásában.

Irodalom

1. Băjenaru O. – Epilepsia adultului – ghid de diagnostic și tratament, In: Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie, Amaltea, București, 2010, 263-277.
2. Dieter S. - Efficacy of New Antiepileptic Drugs, *Epilepsy Curr.*, 2011, 11(1): 9–11.
3. Erik K., William E., Thomas B. - Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management, *Current Neuropharmacology*, 2009, 7: 77-82.
4. French J.A., Faught E. - Rational polytherapy, *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl. 8):63–68.
5. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et. al - Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, *Neurology*, 2004, 62: 1261-1273.
6. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. - Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence based review): Teratogenesis and perinatal outcomes, Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society *Neurology*, 2009, 73:133-141.
7. Johnston J.A. - Seizure control is important: but don't forget the patient, *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2010, 14(4): 4–7.
8. Malerbaa A., Ciampab C., De Fazioc S. - Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy, *Epilepsy Res.*, 2010, 91(2-3): 273-282.
9. Szupera Z. - Az epilepsziák gyógyszeres kezelésének korszerű szemlélete, *LAM*, 2007, 17 (6–7): 387–395.
10. Weil S., Deppe W., Noachtar S. - The Treatment of Women With Epilepsy, *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(45): 787–793.
11. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/