

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный детский
специалист невролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
Т.Т. Батышева

« _ » _____ 2017 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Решением бюро
Ученого медицинского совета
Департамента здравоохранения
города Москвы

« _ » _____ 2017 года

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В
МОСКВЕ У ДЕТЕЙ.
НОЗОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИЯ**

Методические рекомендации № _____

**Москва
2017**

Учреждение разработчик: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители: директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Москвы по детской неврологии, главный внештатный специалист Минздрава России по детской реабилитации, доктор медицинских наук, профессор **Т.Т. Батышева**; заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» **М.Н. Саржина**, научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **А.Н. Платонова**; главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук **О.В. Быкова**; заместитель директора по лечебной работе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **Ю.А. Климов**

Рецензент: О.В. Глоба - старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, кандидат медицинских наук

Назначение: для педиатров, неврологов, психиатров и организаторов здравоохранения амбулаторных и стационарных ЛПУ педиатрического профиля

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
АКТУАЛЬНОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПО МКБ-10	7
СПИСОК ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ВКЛЮЧЕННЫХ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЖНВЛП)	8
ПРАВО НА ОКАЗАНИЕ БЕСПЛАТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ	12
ЛЬГОТНЫЕ КАТЕГОРИИ ГРАЖДАН	13
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ / БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ / ДЖЕНЕРИКИ	14
ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	15
ПОДАЧА ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЫ «ИЗВЕЩЕНИЯ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА»	17
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РФ	20
ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
ПРИЛОЖЕНИЕ	26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТХ - Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

АЭП - антиэпилептические препараты

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГКУ ДКД МО ДЗМ – Государственное казенное учреждение «Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы»

ГКУ ДЗ ТиНАО - Государственное казенное учреждение "Дирекция по координации деятельности государственных учреждений здравоохранения Троицкого и Новомосковского административных округов"

ЖКТ - желудочно- кишечный тракт

ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ЛС - лекарственное средство

МНН - Международное непатентованное наименование

НПР - неблагоприятная побочная реакция

НР - нежелательная реакция

ОМС - обязательное медицинское страхование

ОНЛС - обеспечение необходимыми лекарственными средствами

ФЗ – Федеральный Закон

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное обеспечение - это комплекс организационных, финансовых, нормативных мероприятий, направленных на представление населению безопасных, качественных и доступных лекарственных средств, зарегистрированных на территории РФ.

Дополнительное лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан - одна из мер социальной поддержки граждан, имеющих право на получение государственной помощи.

На лекарственное обеспечение в России приходится значительная доля затрат в системе здравоохранения. Обществом организация лекарственного обеспечения помимо решения терапевтических задач рассматривается как один из главных показателей доступности и качества медицинской помощи в стране.

В основе существующей системы лекарственного обеспечения лежит принцип государственной компенсации расходов на медикаменты для отдельных категорий населения, выделяемых по различным признакам в зависимости от формы оказания медицинских услуг, от вхождения в льготную категорию граждан, от нозологии заболевания. Реализация лекарственного обеспечения пациентов, в частности детей с эпилепсией осуществляется за счет следующих социальных программ:

1. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС).

2. Государственная социальная помощь отдельным категориям граждан, предусмотренная Федеральным законом от 17.07.1999г №178-ФЗ “О государственной социальной помощи”

3. Лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан и больных отдельными видами заболеваний, входящих в региональные перечни по обеспечению лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно и с 50-процентной скидкой при амбулаторно-поликлинической помощи, осуществляемой в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 “О государственной поддержке развития промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения.

Помимо данных программ существуют и другие социальные гарантии, применимые для других нозологий, такие как:

1. Программа помощи по 7 высокозатратным заболеваниям по утвержденному Правительством РФ перечню лекарственных средств, централизованно закупаемых за счёт средств федерального бюджета,

2. Обеспечение лекарствами для лечения отдельных социально значимых заболеваний в рамках амбулаторно-поликлинической помощи (в т.ч. инфицированным ВИЧ) за счет централизованных закупок в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 10 мая 2007г. №280 “О федеральной целевой Программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007- 2012 годы)», за счет средств выделяемых в рамках национального проекта “Здоровье”,

3. Реализация государственной политики в области иммунопрофилактики, предусмотренной Федеральным законом №157 – ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний». Вакцинация в соответствии с Национальным календарём прививок является расходным обязательством федерального бюджета и обеспечивается соответствующими централизованными закупками. Вакцинация по эпидемиологическим показаниям является расходным обязательством бюджетов субъектов Российской Федерации.

В настоящее время более 200 нормативных актов только федерального уровня действуют в Российской Федерации, которые касаются различных сторон деятельности, связанной с обращением лекарственных средств. Структура нормативно-правовой базы, регламентирующей лекарственное обеспечение льготных категорий населения в г. Москве:

- Конституция РФ
- Указы и распоряжения президента РФ
- Федеральные законы
- Постановления Правительства РФ
- Приказы Департамента здравоохранения г. Москвы

Термины «лекарства» и «лекарственное обеспечение» не отражены в Конституции РФ. Наиболее близким к сущности проблемы в области лекарственного обеспечения является содержание статей 7,39,41 Конституции РФ. Но, в основном, содержание этих статей касается социального обеспечения и медицинской помощи.

В 22 и 79 статьях 323-ФЗ определены обязанности медицинских организаций информировать граждан о возможности получения медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в том числе об эффективности методов лечения и используемых лекарственных препаратах.

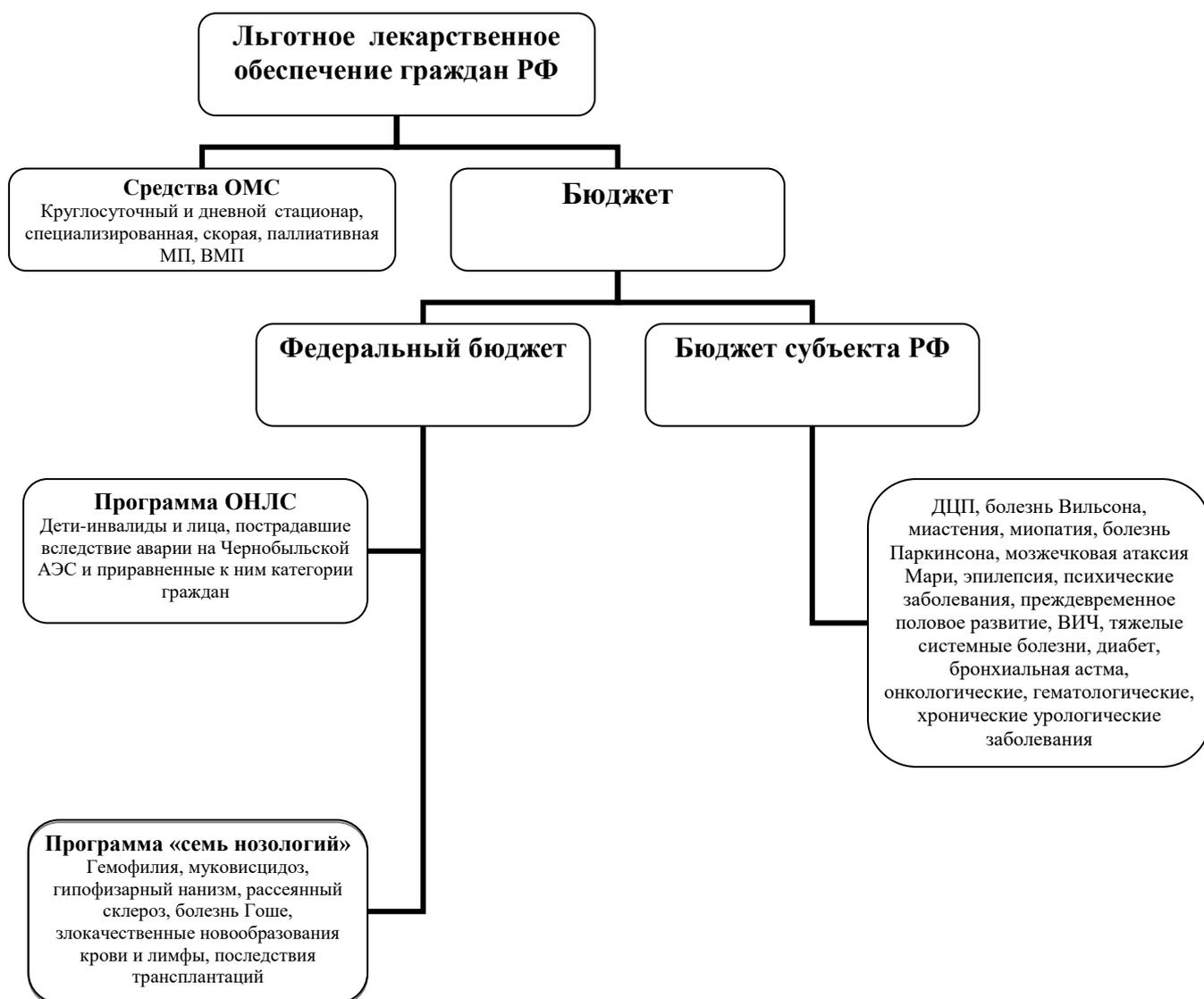


Рисунок 1. Система лекарственного обеспечения в РФ

АКТУАЛЬНОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторными, преимущественно непровоцируемыми приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга. {1}.

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний детского возраста. И именно в детском возрасте эпилепсия способна фатально влиять на интеллектуальное, психическое и двигательное развитие больных, приводя их к инвалидизации и стойкой социальной дезадаптации. Адекватный и своевременный подбор противоэпилептических препаратов детям с эпилепсией может драматически изменить прогноз этого грозного заболевания, обеспечивая контроль над приступами и стабилизацию показателей электроэнцефалограммы.

Распространенность эпилепсии в популяции высока и составляет 5-8 человек на 1000 населения в странах с высоким уровнем дохода и 10 человек на 1000 населения с низким уровнем дохода, причем в сельской местности регистрируются еще более высокие показатели, что вероятнее связано с наличием таких факторов риска возникновения эпилепсии, как инфекции и низкий уровень ante- и перинатального медицинского сопровождения {2}.

Распространенность эпилепсии в Москве среди детей до 14 лет в последние годы составляет около 240-270 на 100000 населения. Причем показатель первичной заболеваемости в Москве неуклонно растет (37,3 на 100000 детского населения за 2015 год и 43,6 на 100000 детского населения за 2016 год), что вероятно связано как с интенсивной миграцией населения, так и с улучшением диагностики патологии в столице {3}.

Наиболее часто эпилепсия встречается у детей до 15 лет, приблизительно половина всех приступов, случающихся у человека за всю его жизнь, приходится на этот возраст {4}.

После постановки диагноза “Эпилепсия” пациенту назначается терапия антиконвульсантами. В отсутствии данного диагноза врач может назначить противосудорожную терапию в двух случаях. Во-первых, на период 6-12 месяцев после тяжелой черепно-мозговой травмы, но не после сотрясения головного мозга, а во-вторых, при наличии когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, т.е. при выраженных когнитивных и поведенческих нарушениях у пациента в совокупности с продолженной диффузной эпилептиформной активностью с нарастанием индекса представленности в фазу медленно-волнового сна, даже без клинических эпилептических приступов {5}.

Противоэпилептическое лечение назначают, как правило, после повторного эпилептического приступа, т.е. когда однозначно установлен диагноз “Эпилепсия”. Однако, по решению эпилептолога во взаимодействии с пациентами и их родителями, возможно назначение терапии и после однократного приступа в зависимости от риска развития повторного пароксизма, наличия наследственной отягощенности, тяжести и течения самого приступа, данных ЭЭГ, нейровизуализации, наличия когнитивных и двигательных нарушений в неврологическом статусе пациента.

Известны основные факторы которые должен учитывать эпилептолог при выборе противосудорожной терапии. Помимо факторов относящихся к личности пациента (возраст, пол, социальные факторы, коморбидность), а также непосредственно к самой эпилепсии (этиология, форма заболевания и тяжесть приступов), важное значение имеют факторы относящиеся к препаратам (механизм действия, терапевтическая сила и что весьма важно доступность и стоимость) {6}. В соответствии с вероятностью

благоприятного эффекта их делят на препараты первого (предположительно наиболее эффективного для данной формы), второго и третьего или дальнейшего выбора.

Начинать подбор противоэпилептического лечения необходимо с монотерапии препаратом первого выбора. Дозировка постепенно повышается с $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{8}$ предполагаемой терапевтической дозировки до наступления клинического эффекта для конкретной формы эпилепсии с интервалом раз в 5-7 дней. При неэффективности монотерапии в максимальной дозировке производят постепенную замену препарата {5}. У части пациентов полной клинической ремиссии достичь не удастся, однако, возможно значительное снижение частоты приступов, что соответственно связано с улучшением качества жизни пациента и его семьи.

Предпочтение, особенно в педиатрической практике, отдается современным оригинальным АЭП, имеющим широкий спектр клинической эффективности, и хорошо переносимым АЭП. Рекомендуются лечение пролонгированными препаратами, которые назначаются 2 раза в сутки или даже однократно в день. Старые АЭП применяются все реже ввиду их выраженной токсичности, прежде всего в отношении когнитивных и нейроэндокринных функций {7}. Это относится к барбитуратам и гидантоинам. На сегодняшний день к базовым АЭП относятся вальпроаты и карбамазепин {5}. Пациенту также рекомендуется достаточный сон, противопоказаны преждевременные пробуждения, особенно по будильнику. Гиперопека и повышенное внимание к больному в ряде случаев могут приводить к учащению приступов из-за неосознаваемого (или осознаваемого) стремления больного воспроизводить ситуации повышенного сочувственного внимания {8}. При ряде форм эпилепсии следует также избегать ситуаций связанных с фотостимуляцией или гипервентиляцией.

Основными факторами, обеспечивающими эффективность и безопасность противоэпилептической терапии являются ее длительность, непрерывность и доступность. Противосудорожное лечение при эпилепсии назначается на длительный период от нескольких лет до пожизненного приема в зависимости от формы и течения заболевания. Лечение должно быть строго регулярным: даже однодневный перерыв может вызвать срыв ремиссии или эпилептический статус. Также рискованной является необоснованная замена рекомендованного противоэпилептического препарата его аналогами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПО МКБ-10

В России единым нормативным документом для учета заболеваемости, причин обращений и смерти является Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), введенная в практику здравоохранения на всей территории РФ в 1999 году приказом Минздрава России от 27.05.97г. №170 {9}. Несмотря на несовершенство данной классификации практикующие врачи активно применяют ее в своей практике.

Согласно МКБ 10 Нозология “Эпилепсия” кодируется следующим образом:

G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом

Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области
Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области

G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками

Приступы без изменения сознания Простые парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки

G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками

Приступы с изменением сознания, часто с эпилептическим автоматизмом
Комплексные парциальные припадки, переходящие во вторично- генерализованные припадки

G40.3 Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы

Доброкачественная(ые): миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста .
неонатальные судороги (семейные) Детские эпилептические абсансы [пикнолепсия]
Эпилепсия с большими судорожными припадками [grand mal] при пробуждении
Ювенильная: . абсанс-эпилепсия . миоклоническая эпилепсия [импульсивный малый припадок, petit mal] Неспецифические эпилептические припадки: атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические

G40.4 Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов

Эпилепсия с миоклоническими абсансами,. миоклонико-астатическими припадками
Детские спазмы Синдром Леннокса-Гасто Салаамов тик Симптоматическая ранняя миоклоническая энцефалопатия Синдром Уэста

G40.5 Особые эпилептические синдромы

Эпилепсия парциальная непрерывная [Кожевникова] Эпилептические припадки, связанные с употреблением алкоголя, применением лекарственных средств, гормональными изменениями, лишением сна, воздействием стрессовых факторов. При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

G40.6 Припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками [petit mal] или без них)

G40.7 Малые припадки [petit mal] неуточненные без припадков grand mal

G40.8 Другие уточненные формы эпилепсии

Эпилепсия и эпилептические синдромы, не определенные как фокальные или генерализованные

G40.9 Эпилепсия неуточненная

G41.0. Эпилептический статус grand mal;

G41.1. Эпилептический статус petit mal;

G41.2. Сложный парциальный эпилептический статус;

G41.8. Другой уточненный эпилептический статус;

G41.9. Эпилептический статус неуточненный;

G83.8. Паралич Годда;

F80.3. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия);

R56.0. Судороги при лихорадке;

R56.8. Другие и неуточненные судороги;

P90. Неонатальные судороги (исключено: семейные неонатальные судороги – G40.3).

СПИСОК ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ВКЛЮЧЕННЫХ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЖНВЛП)

Таблица 1. Список противоэпилептических препаратов включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) ежегодно утверждается Распоряжением Правительства Российской Федерации и на 2017 год утвержден 28.12.2016 за № 2885-р {10}.

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
N03A	Противоэпилептические препараты		

N03AA	барбитураты и их производные	бензобарбитал	таблетки
		фенобарбитал	таблетки;таблетки [для детей]
N03AB	производные гидантоина	фенитоин	таблетки
N03AD	производные сукцинимиды	этосуксимид	капсулы
N03AE	производные бензодиазепина	клоназепам	таблетки
N03AF	производные карбоксамида	карбамазепин	сироп; таблетки; таб. пролонгированного действия; таб. пролонгированного действия, покрытые оболочкой; таб.пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
		окскарбазепин	суспензия для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
N03AG	производные жирных кислот	вальпроевая кислота	гранулы пролонгированного действия; капли для приема внутрь; капсулы кишечнорастворимые; лиофилизат для приготовления р-ра для в/в введения; р-р для в/в введения; р-р для приема внутрь; сироп; сироп [для детей]; таблетки; таб. покрытые кишечнорастворимой оболочкой; таб.пролонгированного действия, покрытые оболочкой; таб. пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таб. с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
N03AX	другие противоэпилептические препараты	лакосамид	Р-р для инфузий; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		леветирацетам	концентрат для приготовления раствора для инфузий; р-р для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		прегабалин	капсулы

		топирамат	капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
--	--	-----------	---

Препарат первого выбора в лечении фокальных приступов **карбамазепин** назначается в терапевтической дозировке 15–30 мг/кг/сут. Из недостатков необходимо отметить частую аггравация приступов (с увеличением частоты абсансов, миоклоний и атонических приступов) и развитие феномена вторичной билатеральной синхронизации, в связи с чем у детей предпочитают назначать другие препараты первого выбора.

Альтернативным препаратом является **окскарбазепин**, синтезированный на основе карбамазепина, но не образующий токсичный эпоксид. По механизму действия препарат похож на своего предшественника и применяется в монотерапии и комбинированной терапии (окскарбазепин не влияет на препараты вальпроевой кислоты) фокальных (с 1-го месяца жизни) и генерализованных судорожных приступов (у детей с двух лет при отсутствии феномена вторичной билатеральной синхронизации). Однако, эффективность окскарбазепина значительно ниже (соотношение эффективности карбамазепина и окскарбазепина 1:1,5). Средняя терапевтическая доза у детей до 4 лет 20–35 мг/кг/сут (максимально – 85 мг/кг/сут), после 4 лет – 20–45 мг/кг/сут два раза в день. У взрослых 600–2400 мг/сут (максимум до 3000 мг/сут). Доза наращивается на 8–10 мг/кг/сут каждую неделю или на 5 мг/кг каждые 3 дня.

Другая группа препаратов первого выбора – **вальпроаты** (оригинальный препарат Депакин®, Конвулекс®) обладают широким спектром действия и высокой эффективностью против всех типов приступов в сочетании с хорошим профилем переносимости и безопасности. Начальная дозировка препаратов вальпроевой кислоты составляет 10-15 мг/кг/сут с постепенным повышением на 5–10 мг/кг в неделю. Средняя терапевтическая дозировка 20–50 мг/кг/сут с возможностью наращивания до более высоких доз при резистентных приступах и хорошей переносимости препарата или сохраняющейся низкой концентрации вальпроатов в плазме крови). Эффективная концентрация в плазме составляет 50–130 мкг/мл. Из возможных побочных эффектов можно отметить выпадение волос, повышение аппетита и соответственно набор веса, изменения со стороны анализов крови, в частности транзиторное повышение печеночных трансаминаз. Также необходим контроль по УЗИ у девочек в пубертатном периоде для исключения поликистоза яичников. Данные явления встречаются нечасто как индивидуальная реакция или при вынужденной терапии высокими дозировками препарата. Возможность токсического влияния на плод ограничивают возможность приема вальпроатов при беременности и у женщин детородного возраста. В этой связи закономерным будет при назначении вальпроатов назначить контроль 1 раз в пол года анализа крови (тромбоциты), биохимического анализа крови (печеночные трансаминазы), УЗИ брюшной полости, и УЗИ органов малого таза у девочек в пре- и пубертате.

Из препаратов **леветирацетама** (оригинальный препарат Кеппра®) – первый препарат, соответствующий по уровню эффективности карбамазепину в терапии фокальных форм эпилепсии (эффективность Кеппры® при резистентных приступах достигает 40%) и имеющий значительно лучшую переносимость (возвращение к терапии оригинальным препаратом после применения альтернативных схем лечения из-за учащения приступов и появления побочных эффектов достигает 42,9%). Кеппра® обладает эффективностью в отношении большинства типов приступов (исключая абсансы) и используется как в монотерапии фокальных и вторично-генерализованных, так и в дополнительной терапии первично-генерализованных приступов (как миоклонических, так и генерализованных тонико-клонических), фокальных и вторично-генерализованных приступов. Из существенных достоинств необходимо отметить безопасность и хорошую переносимость препарата с низким риском побочных эффектов,

отсутствием тяжелых, жизнеугрожающих расстройств, биодоступность 100%, что позволяет быстро титровать дозу, достигая высоких терапевтических значений, также препарат обладает низким риском лекарственных взаимодействий и не снижает эффективность оральных контрацептивов. Низкий тератогенный риск монотерапии Кеппррой® у беременных (грубых пороков развития не наблюдается, а риск развития мальформаций не превышает базовые показатели, достигая 2,2%) при отсутствии неблагоприятных последствий развития ребенка позволяет использовать препарат в качестве альтернативы базовым АЭП у беременных и женщин детородного возраста. Наиболее частые побочные эффекты – сонливость (13,3%) и раздражительность (11,7%). Начальная доза 10–20 мг/кг/с (с максимумом до 60 мг/кг/с, при весе > 50 кг – до 4000 мг/сут) с постепенным повышением дозы на 10 мг/кг/нед.

Препараты из группы **барбитуратов** наиболее эффективно применяются при эпилепсии в младенческом периоде. Терапевтическая доза барбитуратов составляет 3–5 мг/кг/сут (с максимумом до 10 мг/кг/сут) 1–3 раза в день (наращивание дозы по 30–50% от разовой через каждые три дня). Препараты этой группы имеют много недостатков, в виде выраженных побочных эффектов: сонливость, снижение памяти и концентрации внимания с развитием гиперактивности и снижением когнитивных функций при длительном непрерывном применении, изменение формулы крови, нарушение кальциевого обмена с развитием остеопороза и т.д.

Препарат **фенитоин** в настоящее время редко применяется в нашей стране в лечении эпилепсии в связи с выраженными побочными явлениями, такими как: гиперплазия десен, гипертрихоз, гингивит, гирсутизм, аллергическая сыпь, частые нарушения со стороны крови и ЖКТ, возможности развития необратимых повреждений мозжечка и фенитоиновой интоксикации (анорексия, рвота и снижение массы тела), высокого риска тератогенности при использовании у беременных и неблагоприятным взаимодействием с другими АЭП. Терапевтическая дозировка фенитоина: 5–10 мг/кг/сут 1-2 раза в день (наращивание дозы на 1-2 мг/кг/сут 1 раз в две недели).

Препараты группы **бензодиазепинов**, используются как резервные препараты при резистентных формах эпилепсии. Из недостатков необходимо отметить частое развитие толерантности и эффекта привыкания, что затрудняет отмену препарата и может приводить к учащению приступов, а также может приводить к нарушению психического и физического развития при длительной терапии. Способ применения клоназема: 0,01–0,03 мг/кг с постепенным повышением дозы на 0,25–0,5 мг каждые 3–5 дней. Средняя терапевтическая доза 0,1–0,3 мг/кг/сут 2-3 раза в день.

Этосуксимид является одним из препаратов выбора при абсансах, некоторых формах миоклоний и электрическом эпилептическом статусе медленного сна (ESES). Начальная доза составляет 10–15 мг/кг/сут, с повышением по 5–10 мг/кг 1 раз в неделю. Средняя терапевтическая доза 20–40 мг/кг/с (у взрослых до 1500 мг/сут) 2–4 раз в день. У детей применение препарата требует стационарных условий.

Топирамат (Топамакс®) применяется в качестве монотерапии при фокальных приступах (наибольшая эффективность при лобных приступах) и эпилептическом статусе медленного сна (ESES), реже при генерализованных приступах у детей с двух лет и в составе политерапии. У детей с двух лет терапевтическая доза составляет 2–10 мг/кг/сут (с максимумом до 15 мг/кг/сут) 2 раза в сут., у взрослых с повышением дозы на 25 мг/сут каждую неделю до достижения средней дозы 100–300 мг/сут. Из побочных явлений могут быть нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение речи, депрессии, инсомнии, оксалатурия и уменьшение массы тела.

Лакосамид - разрешен к применению с 16 лет в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Прегабалин - разрешен к применению с 17 лет в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

В перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017

год в разделе противоэпилептических препаратов имеются практически все группы препаратов из всех зарегистрированных на территории РФ, за исключением препаратов ламоториджина, зонисамида, перампанела, иновелона.

Препарат **зонисамид** (оригинальный препарат Зонегран®). Используется в монотерапии у взрослых и в качестве дополнительной терапии у взрослых и детей с 6 лет с фокальными и вторично-генерализованными приступами с высокой эффективностью при резистентных формах эпилепсии. У детей начальная доза 1 мг/кг в сутки с увеличением дозы на 1мг/кг 1 раз в неделю (при сочетании с индукторами ферментов печени) и 1 раз в 2 недели при отсутствии сопутствующего приема индукторов ферментов печени. Средняя терапевтическая доза 4–8 мг/кг в сутки и более (до 300 мг/сутки). Зонегран® имеет хорошую переносимость, удобный режим дозирования (за счет длительного периода полувыведения препарат может приниматься 1 раз в сутки). Противопоказано сочетание зонеграна с ингибиторами карбоангидразы (топирамат и ацетазоламид). Из возможных побочных эффектов, не требующих прекращения приема препарата могут отмечаться снижение аппетита, потеря веса, сонливость и повышенная утомляемость.

Препарат **перампанел** (оригинальный препарат Файкомпа®) –не оказывает влияния на препараты других лекарственных групп. Назначается для дополнительной терапии фокальных (в т.ч. резистентных) и первично- генерализованных форм эпилепсии у детей с 12 лет. При генерализованных формах эпилепсии Файкомпа® не вызывает аггравацию абсансов и миоклонических приступов. У детей начальная доза 2 мг/сутки: внутрь 1 раз в день перед сном независимо от приема пищи, проглатывая таблетку целиком. с увеличением дозы на 1мг/кг 1 раз в неделю (при сочетании с индукторами ферментов печени) и 1 раз в 2 недели при отсутствии сопутствующего приема индукторов ферментов печени. Терапевтическая доза 4–8 мг/сутки (максимально до 12 мг/сутки). Перампанел хорошо переносится пациентами (побочные эффекты развиваются лишь у 5% пациентов и обычно не требуют изменения схемы лечения). Из наиболее частых побочных явлений могут отмечаться: головокружение, головная боль и повышенная утомляемость. При дозировках выше 8 мг/сут могут также быть агрессия, раздражительность, изменение аппетита и связанное с ним изменение массы тела, снижение скорости реакции в сочетании с вялостью и сонливостью.

Иновелон (Руфинамид®) используется в качестве дополнительной терапии у детей старше 4 лет для лечения синдрома Леннокса-Гасто. Начальная доза при весе < 30 кг – 200 мг/сут с повышением дозы каждую неделю до 1000 мг/сут (при комбинации с вальпроатами до 600 мг/сут), при весе > 30 кг лечение начинают с 400 мг\сутки, а доза может быть увеличена до 1200–1800 мг/сут и выше с кратностью приема 2 раза в день, одновременно с приемом пищи. Препарат не рекомендован к одновременному использованию с ингибиторами натриевых каналов.

Ламотриджин (Ламиктал®) используется при генерализованных и фокальных эпилептических приступах у детей преимущественно в качестве дополнительной терапии. Начальная доза 0,15–0,3 мг/кг/сут с повышением дозы на 0,3 мг/кг/сут каждые две недели максимально до 200 мг/сутки 2 раз в день. Препарат имеет недостатки в виде необходимости медленного, длительного титрования дозы и опасности развития тяжелых аллергических проявлений в начале терапии (аллергическая сыпь, с-м Стивена-Джонсона – экссудативная эритема, с-м Лайелля – эпидермальный некролиз) {11}.

Не зарегистрирован на территории РФ препарат **вигабатрин** (Сабрил®). Препарат показал высокую противоэпилептическую активность на генетических и хронических моделях парциальной и генерализованной эпилепсии, которые часто манифестируют в раннем детском возрасте. Одобрен для применения в Великобритании с 1989 года, разрешен к применению в США с 2009 года. Применяется у детей - в суточной дозе 40 мг/кг, максимальная суточная доза - 80-100 мг /кг. При массе тела 10-15 кг - 0.5-1 г/сут, 15-30 кг - 1-1.5 г/сут, 30-50 кг - 1.5-3 г/сут, более 50 кг - 2-4 г/сут. Детям с синдромом

Веста назначается в дозе 100 мг/кг. При креатининовом коэффициенте менее 60 мл/мин дозу препарата снижают. При прекращении лечения Сабрилом - рекомендована постепенная отмена в течение 2-4 недель. Сабрил может вызывать нежелательные явления в виде нарушений сна, эмоциональной неустойчивости, психоза, головокружения, атаксии, тремора, диплопии; диспепсии, кожной сыпи, нарушений кроветворения, атрофии сетчатки.

ПРАВО НА ОКАЗАНИЕ БЕСПЛАТНОГО ЛЕКАРТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Бесплатное лекарственное обеспечение получают все граждане, которым оказывается скорая медицинская или стационарная помощь. Однако, до 90% обращений по льготному лекарственному обеспечению приходится на амбулаторно-поликлинические учреждения. На данном этапе согласно федеральному и региональному законодательству право на бесплатные препараты имеют только льготные категории граждан.

Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

Статья 80. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи

При оказании в рамках программы государственных гарантий **бесплатного** оказания гражданам медицинской помощи:

- 1) первичной медико-санитарной помощи, в том числе доврачебная, врачебная и специализированная;
- 2) специализированной медицинской помощи, высокотехнологичной медицинской помощи, являющейся частью специализированной медицинской помощи
- 3) скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной;
- 4) паллиативной медицинской помощи в медицинских организациях

осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", и медицинскими изделиями, включенными в утвержденный Правительством Российской Федерации перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека.

Статья 37. Порядок оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи

Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, **не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи**, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по **решению врачебной комиссии**.

ЛЬГОТНЫЕ КАТЕГОРИИ ГРАЖДАН

Нормативно-правовое регулирование предоставления дополнительной бесплатной медицинской помощи, предусматривающей обеспечение необходимыми лекарственными средствами по рецептам врача, осуществляется на федеральном уровне, а также уровне субъектов Российской Федерации.

В настоящее время в городе Москве действует порядок льготного лекарственного обеспечения отдельных групп населения, имеющих право на льготы, утвержденный Распоряжением Правительства Москвы от 10.08.2005 г. № 1506-РП «О реализации мер социальной поддержки отдельных категорий граждан города Москвы по обеспечению лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения,

отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или с 50% скидкой» (в ред. Распоряжение Правительства Москвы №46-РП от 30 января 2013 г. "О внесении изменений в распоряжение Правительства Москвы от 10 августа 2005 г. №1506-РП").

Федеральный перечень:

- Перечень категорий заболеваний. Из неврологической патологии включены: детский церебральный паралич, рассеянный склероз, миастения, мозжечковая атаксия Мари, эпилепсия.
- Дети первых трех лет жизни
- Дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет
- Дети-инвалиды в возрасте до 18 лет не отказавшиеся от социального пакета в текущем году (по программе ОНЛС);
- Лица, подвергшиеся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС
- инвалиды войны;
- участники Великой Отечественной войны;
- ветераны боевых действий;
- военнослужащие, проходившие военную службу в воинских частях, не входивших в состав действующей армии, в период с 22 июня 1941 года по 3 сентября 1945, военнослужащие, награжденные орденами или медалями СССР за службу в указанный период;
- лица, награжденные знаком «Жителю блокадного Ленинграда»;
- лица, работавшие в период Великой Отечественной войны на объектах обороны
- члены семей погибших (умерших) инвалидов войны, участников Великой Отечественной войны и ветеранов боевых действий, члены семей погибших в Великой Отечественной войне лиц из числа личного состава групп самозащиты объектовых и аварийных команд местной противовоздушной обороны, а также члены семей погибших работников госпиталей и больниц города Ленинграда;
- инвалиды, не отказавшиеся от социального пакета в текущем году
- дети-инвалиды, не отказавшиеся от социального пакета в текущем году (по программе ОНЛС);
- лица, подвергшиеся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС и приравненные к ним категории граждан

Федеральный закон "О государственной социальной помощи" от 17.07.1999 N 178-ФЗ

Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения"

Приложение N 1. ПЕРЕЧЕНЬ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ И КАТЕГОРИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ КОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТАМ ВРАЧЕЙ БЕСПЛАТНО

Региональный перечень:

- Перечень категорий заболеваний. Из неврологической патологии включены: Детские церебральные параличи (G80), Рассеянный склероз (G35), Миастения (G70.0), Миопатия (G71, G72), Мозжечковая атаксия Мари (G11.2), Эпилепсия (G40, G41)
- Дети первых трех лет жизни
- Дети из многодетных семей в возрасте от 6 до 18 лет

- Дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, лица из их числа во время обучения в государственных образовательных учреждениях начального, среднего и высшего профессионального образования

Приказ Правительства Москвы, Департамента здравоохранения г. Москвы, Департамента информационных технологий г. Москвы от 22.10.2014 N 914/64-16-421/14 «О порядке ведения Единого городского регистра граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой в городе Москве»

Приложение N 1 ПЕРЕЧЕНЬ КОДОВ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН, ИМЕЮЩИХ ПРАВО НА ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ БЕСПЛАТНО ИЛИ С 50-ПРОЦЕНТНОЙ СКИДКОЙ

Закон города Москвы от 03.11.2004 N 70 "О мерах социальной поддержки отдельных категорий жителей города Москвы" (в редакциях)

Закон города Москвы от 23.11.2005 N 60 "О социальной поддержке семей с детьми в городе Москве"

Распоряжение Правительства Москвы от 10.08.2005 N 1506-РП "О реализации мер социальной поддержки отдельных категорий жителей города Москвы по обеспечению лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно или с 50-процентной скидкой" (в редакциях)

Постановление Правительства Москвы от 19.06.2012 N 275-ПП "О порядке предоставления мер социальной поддержки отдельным категориям граждан, имеющих место жительства на территории, присоединенной к городу Москве"

Нозология “Эпилепсия”, как видно, включена в перечень категорий заболеваний в льготном списке, что значительно упрощает обеспечение лекарственными препаратами таких пациентов. Однако, остается не до конца решенным вопрос с выпиской льготного лекарственно противосудорожного лечения пациентам для которых диагноз “Эпилепсия” не правомерен, а терапия противоэпилептическими препаратами жизненно необходима. Например, при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, или на период 6-12 месяцев после тяжелой черепно-мозговой травмы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ / БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ / ДЖЕНЕРИКИ

В настоящее время остро стоит вопрос о замене в процессе терапии при достижении клинической ремиссии по судорогам оригинальных препаратов на дженерики либо одних дженериков на другие. Несмотря на наличие в составе них единого активного вещества, обычно отличия затрагивают способ производства, состав сопутствующих компонентов и форму выпуска. Согласно современному законодательству врачи обязаны назначать лекарственные препараты строго по МНН а не по торговому наименованию. В связи с этим, начатая пациентом терапия конкретным противосудорожным препаратом, в частности оригинальным, не гарантирует что в следующий раз ему будет выдан именно этот препарат, а не любой другой дженерик. В процессе длительного лечения могут выдаваться и еще другие дженерики одному и тому же пациенту.

Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1175н (ред. от 21.04.2016) "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.06.2013 N 28883) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017)

Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации"

Приказ Минздрава России от 02.12.2013 N 886н "О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. N 502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1175н" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.12.2013 N 30714)

На сегодняшний день имеется огромное количество исследований по всему миру, оценивающих последствия замены оригинального препарата на дженерики у пациентов с эпилепсией. В среднем у 52% пациентов на фоне приема неоригинального препарата отмечается учащение приступов, еще около 58% больных отмечают усиление и/или учащение возникновения нежелательных явлений, что соответственно снижает качество их жизни, многие пациенты вынуждены возвращаться к оригинальным препаратам, но не у всех после перерыва удается вновь достичь клинической ремиссии на прежней дозе {12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 }.

В соответствии с Рекомендациями экспертного совета Российской противоэпилептической лиги, 2013г. по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии: «У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный). Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного». Поэтому, при лечении эпилепсии часто возникает необходимость в индивидуальном назначении противосудорожного препарата по торговому наименованию, а не по МНН, в связи с развившимися побочными явлениями или возобновлением приступов.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЯ ГРАЖДАН ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Согласно Приказу Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н по решению врачебной комиссии медицинской организации возможно назначение препарата по торговому названию, даже не входящего в стандарты медицинской помощи в случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям.

Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется медицинским работником (лечащим врачом) при оказании медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним или его лечения по МНН, а при его отсутствии - группировочному наименованию. При наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации осуществляется назначение и выписывание лекарственных препаратов: не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии. Запрещается выписывать рецепты на лекарственные препараты: при отсутствии медицинских показаний; на лекарственные препараты, не зарегистрированные на территории Российской Федерации; на лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используются только в медицинских организациях.

По решению врачебной комиссии пациентам при оказании им медицинской помощи назначаются лекарственные препараты:

- в случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется по торговым наименованиям
- не включенные в перечень ЖНВЛП, в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости, при нетипичном течении заболевания, наличии осложнений, по жизненным показаниям
- одновременного назначения одному пациенту пяти и более лекарственных препаратов в течение одних суток или свыше десяти наименований в течение одного месяца;
- назначения наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III.

Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

Распоряжение Департамента здравоохранения г. Москвы от 31 декабря 2015 г. N 1452-р "Об утверждении порядка индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям): не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям, а также изделиями медицинского назначения"

На сегодняшний день в Москве единственной возможностью назначить пациенту препарат по торговому наименованию или препараты не входящие в стандарты медицинской помощи является проведение врачебной комиссии медицинской организации для принятия решения о назначении лекарственных препаратов на основании медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям).

Руководитель медицинской организации осуществляет в установленном порядке проведение врачебной комиссии медицинской организации для принятия решения о назначении лекарственных препаратов с привлечением клинического фармаколога, внештатных окружных и других специалистов.

В течение одного рабочего дня от даты подписания решения, специалист направляет в ГКУ ДКД МО ДЗМ копию протокола врачебной комиссии медицинской организации, копию извещения о побочных действиях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (при их наличии), направленного в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в соответствии с порядком, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26.08.2010 N 757н "Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения". Организует на период проведения закупки лекарственных препаратов альтернативное лечение пациентов по медицинским показаниям.

ГКУ ДКД МО ДЗМ и ГКУ ДЗ ТиНАО проверяют полноту представленных документов в течение 3 рабочих дней с даты поступления документов от медицинской организации государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, осуществляют процедуру закупки лекарственных

препаратов для индивидуального обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. По результатам закупки информируют руководителя медицинской организации о поступлении лекарственного препарата.

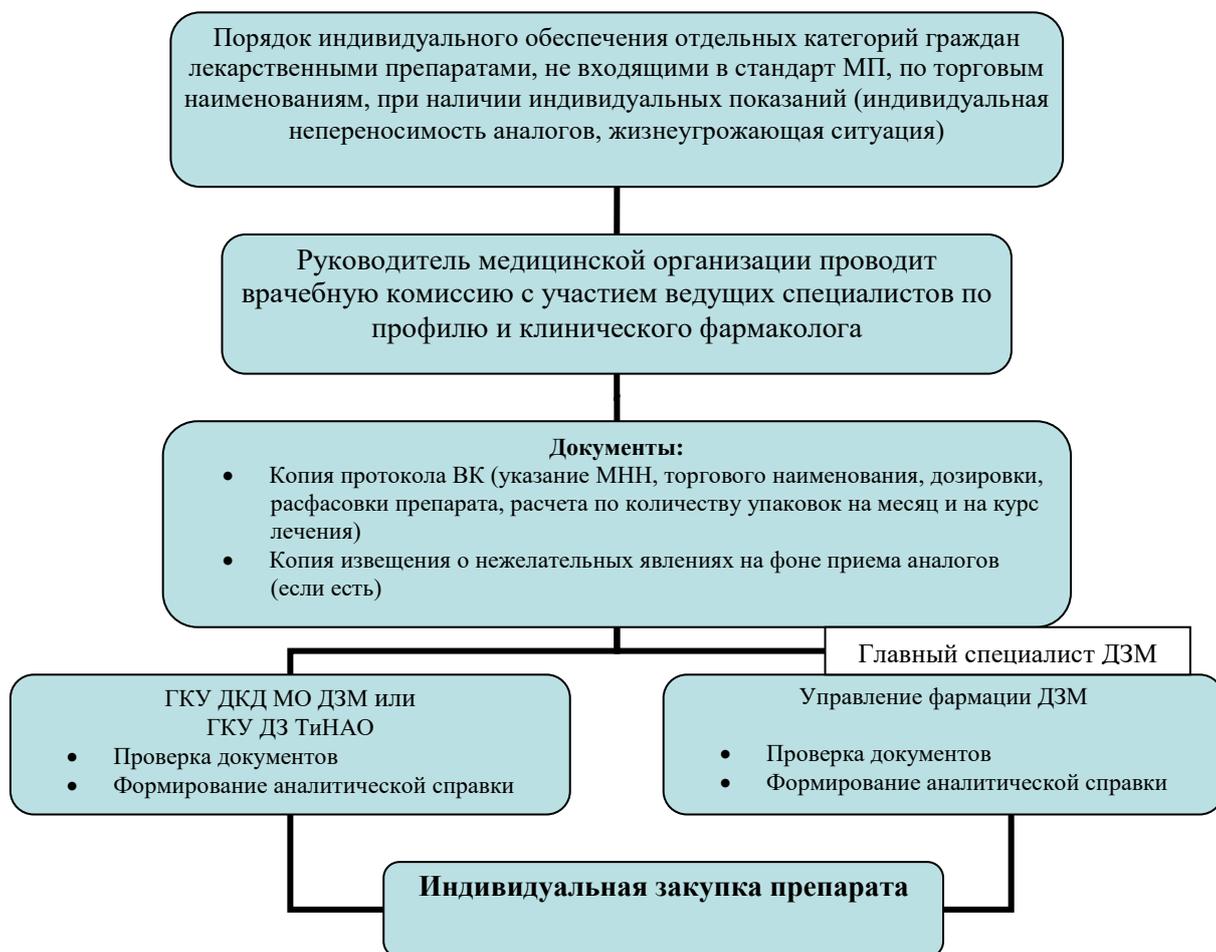


Рисунок 2. Порядок индивидуального обеспечения отдельных категория граждан лекарственными препаратами при наличии медицинских показаний

ПОДАЧА ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЫ «ИЗВЕЩЕНИЯ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА»

В Распоряжении Департамента здравоохранения г. Москвы от 26.05.2009 г. № 641-р «О создании регионального Центра мониторинга безопасности лекарств» утвержден порядок и правила проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, утверждена электронная форма «Извещения о неблагоприятной побочной реакции лекарственного средства», которая регистрируется на сайте www.roszdravnadzor.ru в разделе "фармаконадзор". Данную форму лечащий врач, к которому обратился пациент с НР, должен в течение 15 календарных дней отправить на сайт Росздравнадзора. В распоряжении дано определение неблагоприятной побочной реакции – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологической функции.

Годом позже приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 №757н был

также утвержден порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения.

С 1 апреля 2017 года вступил в силу приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (зарегистрирован Минюстом России 20.03.2017 №46039), разработанный в соответствии со статьями 64,65 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (GVP ЕАЭС), утвержденными решением Совета Евразийской Экономической Комиссии (ЕАЭК) от 03.11.2016 №87, и Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (GCP ЕАЭС), утверждёнными Советом ЕАЭК от 03.11.2016 №79, регламентирующий работу медицинских организаций по сбору и представлению в Росздравнадзор информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов. Приказ устанавливает требования к осуществлению фармаконадзора в Российской Федерации, определяет правовые рамки для проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов на современном уровне, что обеспечивает раннее выявление угроз жизни и здоровью, возникающих при применении лекарственных средств, и создаёт условия для эффективной защиты населения от применения потенциально опасных лекарственных препаратов. В том числе о необходимости представления в Росздравнадзор в срок:

- не превышающий 15 календарных дней - о серьезных нежелательных реакциях, случаях передачи инфекционного заболевания через лекарственный препарат, случаях неэффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин, препаратов для предотвращения беременности, а также нежелательных реакциях, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки лекарственного препарата.;

- не превышающий 3 рабочих дней - о нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни;

- не превышающий 5 рабочих дней - о случаях индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившейся основанием для выписки препаратов по торговому наименованию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения в порядке, установленном приказом Минздрава России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» .

Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н "Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"

Распоряжение Департамента здравоохранения г.Москвы от 26 мая 2009 г. № 641-р "О создании Регионального центра мониторинга безопасности лекарств"

Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (зарегистрирован Минюстом России 20.03.2017 №46039)

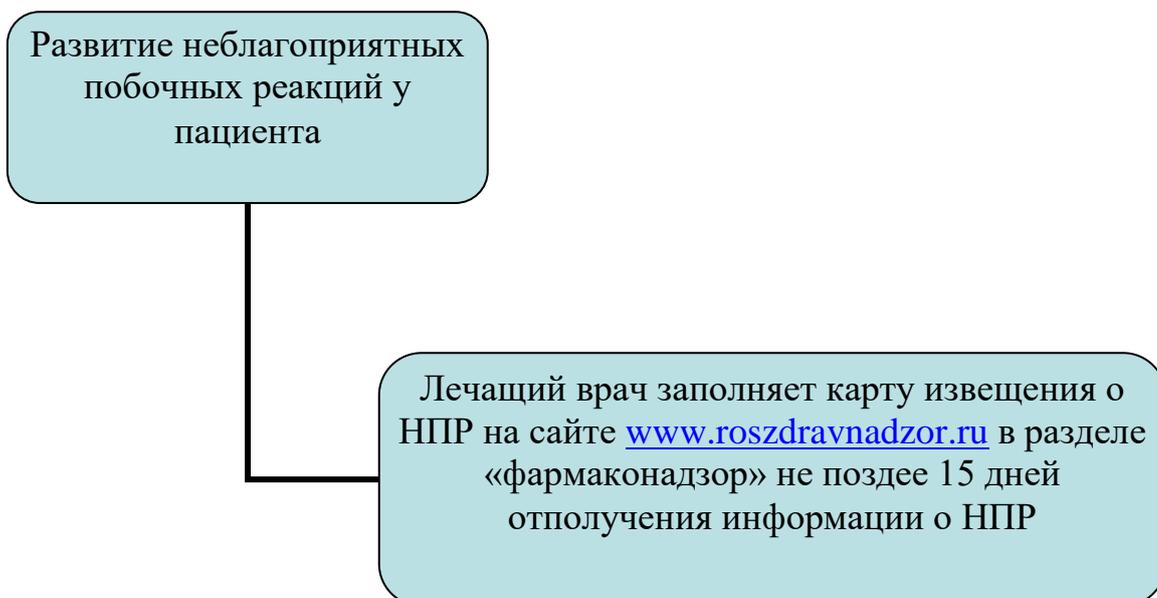


Рисунок 3. Схема информирования о развитии неблагоприятных побочных реакций или неэффективности лекарственного средства

Извещение о нежелательной реакции (НР) лекарственного средства или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта содержит следующую информацию:

- Данные пациента
- Данные врача
- Описание НПР
- Подозреваемое ЛС
- Сопутствующая терапия
- Факторы риска

Особо следует обращать внимание на все НПР новых и давно применяемых препаратов, о результатах наблюдений, в которых имеется четкая связь «ЛС-НПР», о неожиданных ранее неизвестных терапевтических эффектах, о подозрении или отсутствии эффекта от ЛС.

В основе методов определения степени достоверности взаимосвязи "ЛС-НПР" лежит ориентация на получение информации о:

- временной связи "ЛС - НПР", включая реакции на отмену и повторное назначение препарата;
- возможности объяснить появление НПР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и др.);
- присутствию характерных клинических и диагностических критериев.

Таблица 2. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи "ЛС - НПР"

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0

4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории степеней достоверности взаимосвязи "ЛС- НПР" по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

определенная..... 9 и более баллов

вероятная 5-8 баллов

возможная..... 1-4 балла

сомнительная..... 0 и менее баллов

Влияние НПР на лечебный процесс

- Необходимость отмены препарата;
- Невозможность длительной и курсовой терапии;
- Токсические реакции и расстройство функции органов и систем;
- Необходимость в дополнительном назначении препаратов для коррекции НПР;
- Госпитализация пациентов связи с возникновением серьезных побочных реакций
- Ухудшение качества жизни пациента

Задачи врача при проведении лекарственной терапии

- Оценка эффективности и безопасности применения ЛС, т.е. соотношение польза/риск, что определяет основные задачи при назначении медикаментозной терапии:
- Выбор высокоэффективного препарата
- Уменьшение (исключение) числа и тяжести НПР
- Наряду с этим следует учитывать удобство применения препарата и комплаенс.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РФ

В случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям лекарственного средства, не зарегистрированного на территории Российской Федерации, решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается руководителем федеральной специализированной медицинской организации согласно приказу МЗ и СР от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

Административный регламент по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента утвержден приказом Минздрава России от 02.08.2012 № 58н. в данном приказе определен круг заявителей на предоставление государственной услуги, среди которых в том числе медицинские организации для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента.

Порядок ввоза на территорию лекарственных средств на территорию Российской Федерации, предназначенных для медицинского применения и перечень юридических лиц, которые могут ввозить лекарственные средства на территорию Российской Федерации определены в Постановлении Правительства РФ от 29.09.2010 N 771 (ред. от 28.12.2016) "О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации" (вместе с "Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации").

На сегодняшний день у детей с эпилепсией самым востребованным препаратом, незарегистрированным на территории РФ является препарат **вигабатрин** применяемый у детей раннего возраста при резистентных фокальных эпилепсиях и ранних младенческих эпилептических энцефалопатиях (с-м Веста, туберозный склероз).

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям"

Приказ Минздрава России от 02.08.2012 N 58н (ред. от 07.10.2013) Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии зарегистрированных и (или) незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения экспертизы лекарственных средств в целях осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов, конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента

Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 N 771 (ред. от 28.12.2016) "О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации" (вместе с "Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации")

ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ

Пример 1. Пациент Денис К. 13 лет. Жалобы на повторные (2 раза) фарингооральные пароксизмы. Ранее терапию антиконвульсантами не получал. В неврологическом статусе общемозговой и очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Когнитивный статус при осмотре не нарушен. Посещает общеобразовательную школу. Успеваемость хорошая. МРТ головного мозга - без патологии. На ЭЭГ бодрствования с депривацией сна зарегистрирован очаг эпилептиформной активности по типу ДЭПД в правой центрально-височной области. Диагноз: Доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками («роландическая») (G 40.0). Рекомендовано: Вальпроевая кислота гранулы пролонгированного действия в начальной дозе 10 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы до 1000мг/сут (25 мг/кг/сут). Длительно непрерывно. Препарат жизненно необходим. Замене, отмене не подлежит. Показан контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови (печеночные трансаминазы), УЗИ брюшной полости 1 раз в 6 месяцев.

Пример 2. Пациентка Дарья Н. 5 лет. Жалобы на сложно-парциальные эпилептические приступы с частотой 1 раз в 1-2 месяца. Из анамнеза известно, что ребенок из двойни, родился преждевременно на 30 неделе. Проводились неонатальные реанимационные мероприятия, в то числе, ИВЛ в течение 10 суток. Эпилептические приступы дебютировали с 1 года жизни, проводился подбор противосудорожной терапии - девочка получала вальпроаты в сочетании с различными другими антиэпилептическими

препаратами: карбамазепином, бензодиазепинами, однако приступы сохраняются с прежней частотой. В настоящее время получает монотерапию вальпроатами в дозе 45 мг/кг/сут. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром, умственная отсталость. На МРТ головного мозга визуализируются расширенные боковые желудочки, перивентрикулярная лейкомаляция. На ЭЭГ мониторинге сна зарегистрирована продолженная мультирегиональная эпилептиформная активность. Диагноз: Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Симптоматическая мультифокальная эпилепсия. Умственная отсталость. Рекомендовано: 1. Продолжить прием вальпроевой кислоты в гранулах пролонгированного действия в дозе 45 мг/кг/сут, 2. К терапии добавить леветирацетам в виде раствора для приема внутрь в начальной дозе 10мг/кг/сут с постепенным повышением дозы до 50-60мг/кг/сут. 2 раза в день. Длительно и непрерывно. Препарат жизненно необходим. Замене и отмене не подлежит. 3. Показан контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови (печеночные трансаминазы), УЗИ брюшной полости 1 раз в 6 месяцев, УЗИ органов малого таза 1 раз в 12 месяцев по достижении 10 летнего возраста.

Пример 3. Пациент Антон Р. 12 лет. Жалобы на частые, практически ежедневные сложно-парциальные версивные приступы. Беспокоят с 3 лет. Проводился подбор противосудорожной терапии: вальпроаты, топирамат, карбамазепины, леветирацетам, бензодиазепины как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Существенной редукции количества приступов достигнуто не было. На МРТ – структурных и очаговых изменений в головном мозге выявлено не было. При анализе ЭЭГ мониторинга сна были зарегистрированы два независимых очага продолженной эпилептиформной активности с вторичной билатеральной синхронизацией. Диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия, резистентное течение. Рекомендовано: 1. Продолжить прием препарата вальпроевой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут. 2. В связи с резистентным течением к терапии добавить препарат перампанел (файкомпа) в начальной дозе 2 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы 1 раз в неделю по 1мг/кг/сут до терапевтической дозы 4-8 мг/кг/сут. Проведена врачебная комиссия (в связи с тем, что препарат перампанел не входит список ЖНВЛП). Препарат назначен по жизненным показаниям. Копия протокола ВК направлена в ГКУ ДКД МО ДЗМ.3. Показан контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови (печеночные трансаминазы), УЗИ брюшной полости 1 раз в 6 месяцев.

Пример 4. Пациентка Варвара А. 9 месяцев. Жалобы на эпилептические приступы по типу серийных инфантильных спазмов с 7 месяцев. После дебюта приступов отмечен резкий регресс психомоторного развития. Терапия препаратом вальпроевой кислоты в дозе 50 мг/кг/сутки существенной положительной динамики не показала. На МРТ – структурных и очаговых изменений в головном мозге выявлено не было. По данным видеомониторирования ЭЭГ - атипичная гипсаритмия. Диагноз: Инфантильные спазмы. Синдром Веста. Рекомендовано: направление в федеральный научный центр для проведения консилиума о возможности назначения препарата вигабатрин (незарегистрированного на территории РФ) согласно приказу МЗ и СР от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грамотная организация лекарственного обеспечения крайне необходима для сохранения и укрепления здоровья населения как главной социально-экономической ценности государства. Доступность лекарств способствует достижению положительных результатов лечения, снижает частоту госпитализаций и улучшает качество жизни пациентов.

Несмотря на наличие не до конца решенных вопросов, в настоящее время имеются все механизмы организации льготного лекарственного обеспечения как на федеральном, так и на региональном уровне пациентам с эпилепсией. В случае индивидуальной непереносимости или жизненной необходимости конкретному пациенту существует возможность организации дополнительного льготного лекарственного обеспечения с закупкой лекарственных препаратов в тех лекарственных наименованиях и формах, которые обоснованы консилиумным решением специалистов.

Приложение

Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства.

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Дата получения информации:				ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: № амбулаторной карты или истории болезни _____ Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Беременность <input type="checkbox"/> Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Нарушение функции почек <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Аллергия (указать на что):			
Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)							
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №1, предположительно вызвавшее НР							
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название			
Производитель		Страна		Номер серии			
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР		
			/ /	/ /			
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №2, предположительно вызвавшее НР							
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название			
Производитель		Страна		Номер серии			
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР		
			/ /	/ /			
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №3, предположительно вызвавшее НР							
Международное непатентованное название				Торговое название			

(МНН)					
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)					
Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НР:					Дата начала НР: / /
					Дата разрешения: / /
Сопровождалось ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> ЛС повторно не назначалось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Предпринятые меры:		<input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего лечения <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) <input type="checkbox"/> Другое, указать _____			
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС					
Лекарственная терапия НР (если понадобилась)					
Исход:					
<input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> улучшение состояния <input type="checkbox"/> состояние без изменений <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями (указать) _____		<input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> не известно <input type="checkbox"/> не применимо			
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит):					
<input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление		<input type="checkbox"/> врожденные аномалии <input type="checkbox"/> инвалидность / нетрудоспособность <input type="checkbox"/> не применимо			

Значимая дополнительная информация

Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Русский журнал детской неврологии том12,ном1, 2017, С8-20.
2. Moshé SL¹, Perucca E², Ryvlin P³, Tomson T⁴. Epilepsy: new advances. Lancet. 2015 Mar 7;385(9971):884-98. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6. Epub 2014 Sep 24.
3. Сборник показателей деятельности медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы за 2015 и 2016 годы.
4. Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилепсия у детей и подростков. Руководство для родителей, 2007.
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов Русский журнал детской неврологии томIX,ном4, 2014, С30-39.
6. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010. Pp. 75–146
7. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Ме-дицина, 2010. С. 631–59.
8. Зенков Л.Р. Нелекарственные методы лечения эпилептических припадков. Лекция. Неврологический журнал №1 1998
9. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)
10. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)
11. Регистр лекарственных средств России (РЛС) www.rlsnet.ru
12. Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology. 1985 Apr;23(4):226-32.
13. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. Lancet. 1987 Jun 20;1(8547):1432.
14. Koch G, Allen JP. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. Arch Neurol. 1987 Jun;44(6):578-9
15. Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. JAMA. 1987 Sep 4;258(9):1216-7.
16. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. Psychiatric Services. 1998 Oct;49(10):1355-7.
17. Hartley R1, Aleksandrowicz J, Ng PC, McLain B, Bowmer CJ, Forsythe WI. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? The British Journal of Clinical Practice. 1990 Jul;44(7):270-3.
18. Meyer MC1, Straughn AB, Jarvi EJ, Wood GC, Pelsor FR, Shah VP. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. Pharmaceutical Research, 1992 Dec;9(12):1612-6.
19. Reunanen M1, Heinonen EH, Nyman L, Anttila M. Comparative bioavailability of carbamazepine from two slow-release preparations. Epilepsy Research, 1992 Mar;11(1):61-6.
20. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1992 Aug;55(8):688-91.
21. Welty TE1, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. Annals of Pharmacotherapy, 1992 Jun;26(6):775-7.
22. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. Journal of the Royal Society of Medicine. 1993 Mar;86(3):133-6.

23. Gilman JT1, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2696-7.
24. Olling M1, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1999 Jan;20(1):19-28.
25. Zarate CA Jr1, Tohen M, Narendran R, Tomassini EC, McDonald J, Sederer M, Madrid AR. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1999 Apr; 60(4):232-6.
26. Levine J, Chengappa KN, Parepally H. Side effect profile of enteric-coated divalproex sodium versus valproic acid. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000 Sep;61(9):680-1.
27. Garnett WR1, Gilbert TD, O'Connor P. Patterns of care, outcomes, and direct health plan costs of antiepileptic therapy: a pharmaco-economic analysis of the available carbamazepine formulations. *Clinical Therapeutics*, 2005 Jul;27(7):1092-103.
28. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(1):98-105.
29. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clinical Therapeutics*. 2007 Feb;29(2):334-41.
30. Andermann F., Duh M.S., Gosselin A., Paradis P.E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48(3):464-9.
31. Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71(7):525-30.
32. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *International Clinical Pharmacology* 2010 May;25(3):180-2. doi: 10.1097/YIC.0b013e328337910b.
33. Srichaiya A, Longchoopol C, Oo-Puthinan S, Sayasathid J, Sripalakit P, Viyoch J. Bioequivalence of generic lamotrigine 100-mg tablets in healthy Thai male volunteers: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. Srichaiya et al., 2008, *Clinical Therapeutics*, 2008 Oct;30(10):1844-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.018.
34. Sabroe TP, Sabers A. Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008 Jun;117(6):428-31. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00976.x. Epub 2008 Jan 16.
35. Duh M.S., Paradis P.E., Latremouille-Viau D et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009;72(24):2122-9
36. Pineyro-Lopez A., Pineyro-Garza E., Gomez-Silva M. et al. Bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of topiramate: an open-label, randomized- sequence, two-period crossover study in healthy adult male Mexican volunteers. *Clin Ther* 2009;31(2):411-7.
37. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *Journal of Neurooncology*. 2010 May;98(1):137-41. doi: 10.1007/s11060-009-0066-3. Epub 2009 Nov 21.
38. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *International Clinical Pharmacology*, 2010 May;25(3):180-2. doi: 10.1097/YIC.0b013e328337910b.
39. Рудакова И.Г. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2013;5(2):6-10.
40. Мухин К.Ю., Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая) *Русский журнал детской неврологии* том 11, 2016, С42-51.