

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Артур Рубенович Навасардян^{2*},
Надежда Алексеевна Комкова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² АО «НИЖФАРМ», группа компаний STADA
Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7

Проблема применения лекарственных средств (ЛС) вне инструкции (off-label) является многогранной и затрагивает интересы и сферу деятельности разных сторон. В статье приведены возможные причины, виды off-label назначения, а также правовое регулирование данного вопроса в Российской Федерации (РФ) и за рубежом. В разных областях медицины, особенно в педиатрии, онкологии, акушерстве и гинекологии такого рода назначения носят широкий характер. Зачастую это связано с невозможностью провести соответствующие рандомизированные клинические исследования из-за регуляторных сложностей, экономической нецелесообразности и по этическим соображениям. Дополнительную сложность в регулировании этой ситуации придает тот факт, что в РФ нет четкой правовой базы применения ЛС вне инструкции, а так же то, что клинические рекомендации не имеют правового статуса. Представляется актуальным изучение оценки последствий off-label назначения ЛС, особенно, отдаленных. С этой целью важным представляется использование существующих медицинских регистров, а также создание новых проспективных регистров, посвященных изучению последствий off-label назначения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: назначение лекарственных препаратов вне утвержденных показаний, незарегистрированное лекарство, правовое регулирование, медицинский регистр.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):667-674. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674

Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation

Sergey Yu. Martsevich¹, Artur R. Navasardjan^{2*}, Nadezhda A. Komkova¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² JSC "NIZHFARM", STADA Group. Salganskaya ul. 7, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

The off-label prescribing is multifaceted problem and affects the interests and scope of activities of different parties. Possible reasons, types of off-label use of drugs are given in the article, as well as legal regulation of this issue in the Russian Federation and abroad. Such type of prescriptions is broad in various fields of medicine, especially in pediatrics, oncology, obstetrics and gynecology. Often this is due to the inability to perform appropriate randomized clinical studies, because of regulatory difficulties, economic inexpediency and ethical considerations. An additional complication in regulating this process is the fact that in the Russian Federation there is no clear legal basis for the off-label use of drugs, as well as the fact that clinical recommendations do not have a legal status. It seems relevant to study the assessment of the consequences of off-label drugs use, especially long-term effects. For this purpose, it seems important to use existing medical registers, as well as to create new prospective registers devoted to the study of the consequences of off-label prescribing.

Keywords: off-label prescribing, unlicensed medicine, legal regulation, medical register.

For citation: Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):667-674. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bk_nar@mail.ru

Received / Поступила: 06.10.2017

Accepted / Принята в печать: 09.10.2017

Введение

Современное здравоохранение нельзя представить без использования лекарственных препаратов (ЛП). Каждый ЛП проходит процедуру регистрации в соответствии с законодательством той страны, в которой его планируют использовать. Несмотря на то, что во многих странах процедуры могут отличаться, главной их целью является обеспечение защиты интересов больных.

В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с тем, что лекарственное средство (ЛС) назначается не в полном соответствии с инструкцией, т.е. используется в тех ситуациях, когда официальная инструкция не предусматривает назначения ЛП. В литературе такого рода использование обозначается следующими терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции»; за рубежом широко используется термин «off-label use of drugs» [1,2]. Не стоит путать с другим близким по смыслу термином *unlicensed medicine* – применение ЛП, незарегистрированного в стране, где его используют [3].

Виды и возможные причины off-label назначения лекарственных средств

Согласно современным требованиям к оформлению инструкции по медицинскому применению препарата (ИМПП) данный документ обязан содержать определенную информацию, в т.ч. касающуюся показаний и противопоказаний к медицинскому применению, а также режим дозирования, способ введения, продолжительность приема и т.д., в связи с чем можно разделить off-label назначение и нарушение того или иного раздела инструкции. Виды такого назначения приведены в табл. 1.

К возможным причинам назначения вне инструкции можно отнести отсутствие зарегистрированных ЛП для лечения и коррекции заболеваний и состояний больного. К данной категории можно отнести широкое применение ЛП off-label в педиатрии, акушерстве и гинекологии, онкологии.

Другой возможной причиной можно считать некомпетентность врача: чаще всего при назначении ЛП врач должным образом не изучает вложенную инструкцию, руководствуясь собственным опытом, или неправильно интерпретирует клинические рекомендации (КР). Примером некомпетентного назначения ЛП может служить назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина беременным женщинам, несмотря на имеющиеся данные о тератогенном эффекте представителей данных классов (табл. 1). Также врач может руководствоваться класс-эффектом при назначении ЛП, но, несмотря на схожий механизм дей-

ствия, эффективность и безопасность разных препаратов внутри класса может существенно отличаться. При назначении ЛП врач может не учесть последствий негативного взаимодействия ЛП, например, назначение бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков больным с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

Также на off-label назначения врача толкает отсутствие ответственности, так как данные вопросы не до конца отражены в законодательных актах и нормативно-правовых документах.

Кроме того, off-label назначения могут быть следствием некорректного продвижения препарата фармацевтическими компаниями, а также самолечение и забывчивость самого больного [1,23].

Возможные участники off-label применения лекарственных средств

В назначении off-label условно можно выделить конфликт интересов нескольких сторон. Участники представлены на рис. 1. Каждая сторона действует в рамках утвержденного нормативно-правового поля. В России можно выделить конфликт интересов трех участников: потребителя (врач/больной), производителя (фармкомпания) и регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств. За рубежом одним из активных участников являются также страховые компании, за счет которых происходит оплата назначаемых врачом препаратов по рецепту. В нашей стране, как правило, препарат приобретается за счет средств больного, реже – за счет бюджетных средств.

Группы риска off-label назначения лекарственных средств

Проблема назначения препаратов в ситуациях, не предусмотренных инструкцией по применению, имеет ряд объективных причин. Для внесения определенных показаний в инструкцию производителю, как правило, необходимо провести клинические исследования (КИ), демонстрирующие эффективность и безопасность ЛП в рамках этих показаний. В ряде случаев проведение КИ либо невозможно, либо представляет большие сложности для производителя.

Наиболее часто off-label назначения встречается у следующих групп больных:

- дети;
- беременные женщины;
- пациенты с орфанными (редкими) заболеваниями;
- больные с онкологическими заболеваниями, особенно при оказании им паллиативной помощи;
- больные с психиатрическими заболеваниями;
- пациенты преклонного возраста.

Table 1. Types of off-label prescriptions
Таблица 1. Виды off-label назначений

Вид	Пояснение	Примеры
Нарушение показаний к медицинскому применению	Назначение ЛП по незарегистрированным в инструкции заболеваниям (расширение утвержденных показаний)	Применение препарата мизопростол в качестве средства для искусственного родовозбуждения. В 2001 г. в одном из роддомов для стимулирования родовой деятельности был применен данный препарат, после чего у роженицы развилась бурная родовая деятельность, которая на фоне кососмещенного таза и крупного плода привела к разрыву матки, и, в конечном итоге, к смерти женщины. Применение его обходится значительно дешевле, чем зарегистрированные для этих целей ЛП (динопрост и динопростон). Согласно официальной ИМПП мизопростол применяется как гастропротективное средство для лечения и профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [4-6].
	Применение ЛП по разным проявлениям одного и того же заболевания (один патогенетический процесс, но разные формы проявления)	Согласно официальной инструкции бисопролол можно применять для лечения больных стабильной стенокардией, однако, учитывая отсутствие данных его влияния на прогноз больных с перенесенным ИМ, данного показания в инструкции нет [7]. Согласно проведенному исследованию оценки назначения терапии бета-адреноблокаторов на базе двух амбулаторных регистров из 236 больных с перенесенным в анамнезе ИМ по данным регистра Рекваза 62,1% была назначена терапия бисопрололом. При этом терапия метопрололом (единственный кардиоселективный бета-адреноблокатор, имеющий показания для применения при вторичной профилактике ИМ [8,9]) была назначена только 26,8% больных. Похожая ситуация складывалась и в регистре ПРОФИЛЬ. Из 230 больных с перенесенным ИМ терапия бисопрололом была рекомендована 60,0%, терапия метопрололом – только 25,7%. [10]
Использование ЛП с нарушением противопоказаний к медицинскому применению	Назначение ЛП популяциям, не зарегистрированные в инструкции	Применение иАПФ во время беременности приводит к возникновению фетопатий* у ребенка. Тератогенное действие характерно для всех представителей иАПФ и БРА [11, 12]. Согласно официальной инструкцией ЛП применение во время беременности препаратов этих классов противопоказано [13, 14]. Несмотря на это, многие врачи назначают их для лечения артериальной гипертензии во время беременности. По данным опроса 281 врача первичного звена здравоохранения г. Москва, проведенного в 2010 г., для лечения АГ 2 степени у беременной женщины 20 нед рекомендовали бы прием каптоприла или лозартана 22,6% из них [15].
	Назначение ЛП другим возрастным группам	Применение верапамила и прокаинамида при купировании пароксизмальных тахикардий у детей [16]. Практически все зарегистрированные на территории РФ антиаритмические препараты в разделе противопоказания имеют возрастные ограничения до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности ЛП).
	Одновременное назначение ЛП, влияющих на метаболизм друг друга	Одновременное применение хинидина и дигоксина приводит к увеличению концентрации дигоксина в крови за счет ингибирования его почечной элиминации хинидином, что, в конечном итоге, может приводить к возникновению жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [17, 18].
	Назначение неблагоприятных комбинаций ЛП	Совместное применение бета-адреноблокаторов в комбинации с тиазидными диуретиками у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [19-21].
Назначение ЛС с нарушением способов приема	Нарушение кратности приема	По данным исследования B. Davido в одной больнице Франции из 160 назначений 76 (47,5%) были отнесены экспертами к назначениям, проведенным не в соответствии с ИМПП, из них 50 назначений были сделаны не по утвержденным показаниям, 26 – не в соответствии с заявленной частотой приема, дозированием и длительностью антибиотикотерапии [22].
	Нарушением способа приема	
	Нарушение дозирования ЛП	
	Удлинение продолжительности лечения	
*Фетопатии – группа состояний, включающих маловодие, дисплазию почек, анурию, почечную недостаточность, внутриутробную задержку роста и перинатальную смертность ЛП – лекарственный препарат, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМПП – инструкция по медицинскому применению препарата, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИМ – инфаркт миокарда		

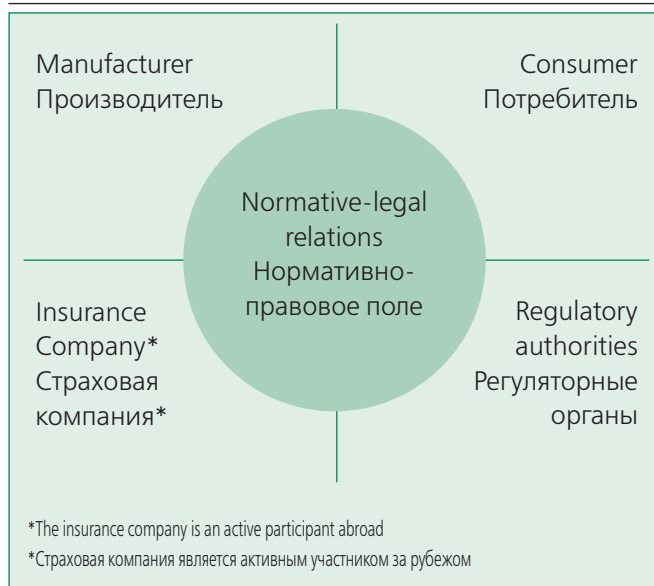


Figure 1. Possible participants of the off-label drug use
Рисунок 1. Возможные участники off-label применения лекарственных препаратов

Off-label в педиатрической практике

Согласно отечественным и зарубежным данным частота назначений препаратов, не предусмотренных инструкцией по применению, в детской популяции доходит до 80% [24–26]. Как правило, это связано с необходимостью для производителя ЛС расширить возрастные рамки, но такое расширение возможно только после проведения КИ на детской популяции. Согласно п.5 ст.43 Федерального закона Российской Федерации (РФ) от 12.04.2010 №61 «Об обращении лекарственных средств» (далее ФЗ-61) проведение КИ с участием детей возможно только с письменного согласия их родителей. Дети могут быть рассмотрены в качестве участников исследования только при условии, если данное исследование необходимо для укрепления их здоровья или профилактики неинфекционных заболеваний, а также для получения данных о наилучшей дозировке ЛП для лечения детей. Как правило, перед любым исследованием на детях производителю необходимо провести исследование на взрослой популяции. С одной стороны, данные требования позволяют регулятору обеспечить права детей в КИ и свести к минимуму возможные риски таких исследований, с другой – для фармацевтических компаний это является трудоемким, затратным и часто экономически невыгодным процессом [25], в связи с чем частота проведения исследований на детской популяции гораздо реже, чем на взрослой. Именно по этой причине в педиатрической практике широко распространено применение препаратов не по инструкции, т.к. не всегда можно найти ЛП, зарегистрированный для применения в детской популяции в конкретной клинической ситуации.

Off-label в акушерстве и гинекологии

Похожая ситуация складывается и в фармакотерапии у беременных. Требования к исследованиям на беременных и кормящих женщинах также более жесткие, чем для взрослой популяции. Согласно п.6 ст. 43 ФЗ-61 беременные и кормящие женщины могут быть объектом исследования в исключительных случаях: если лекарственный препарат предназначен для данной популяции при условии, что получение информации возможно только во время проведения соответствующих исследований, и будут приняты все необходимые меры по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, в период грудного вскармливания, плоду или ребенку. Опасения регулятора понятны: выбирая между получением безопасного и эффективного лекарственного препарата для использования и снижению рисков получения новой «талидомидовой трагедии» [27], выбор направлен в сторону максимального снижения случаев врожденных пороков развития (история «талидомидовой трагедии» будет описана далее). Согласно проведенному фармакоэпидемиологическому исследованию Елисеевой Е.В. и соавт. по данным 703 медицинских карт проанализирована терапия беременных в Приморском крае, и выявлено, что только 44,5% из назначенных антибактериальных препаратов системного действия имели официальное разрешение к использованию у беременных. 41,81% из всех назначенных ЛС представляли потенциальный риск для плода (категория C, D и X по классификации безопасности фармакотерапии при беременности Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США – Food and Drug Administration, FDA) [28].

Off-label в других областях медицины

В области кардиологии имеется ряд документированных примеров применения off-label, одним из которых является широкое назначение бисопролола вне рамок инструкции по применению (табл. 1).

Регистрация препаратов для орфанных (редких) заболеваний имеет ряд послаблений со стороны ФЗ-61 в отличие от стандартной регистрации препаратов (ст. 18, ст. 20, ст. 26 ФЗ-61). Несмотря на это, учитывая незначительное количество больных, проведение КИ для фармацевтических компаний представляет собой труднительную задачу, кроме того, с учетом небольшого рынка сбыта таких препаратов, проведение КИ бывает экономически невыгодным.

У больных с онкологическими заболеваниями, психическими заболеваниями и группы больных, где препараты используются в качестве паллиативной терапии, проведение КИ бывает невозможным в связи с этическими соображениями.

Что касается больных преклонного возраста, то не всегда есть убедительные данные о применении ЛП в данной популяции больных. В связи с тем, что при проведении КИ есть четкие возрастные ограничения (как правило, до 75-80 лет), эта популяция больных не охватывается.

Таким образом, в ряде областей медицины складывается ситуация, в которой врач для достижения необходимого лечебного эффекта вынужден прибегать к назначению ЛП вне инструкции, и этому есть ряд объективных причин. В обзорной статье Е.А. Вольской по данной проблеме приводятся критерии, которые допускают назначение ЛП вне инструкции на территории Германии [4]. Данные критерии были разработаны врачебным сообществом этой страны и союзом производителей инновационных ЛС. Выделяют несколько критериев, при которых возможно такого рода применение ЛП: наличие у больного тяжелого заболевания; отсутствие специфических средств лечения данного заболевания и наличие научных данных, в т.ч. с невысоким уровнем доказательности, которые могут дать основание предполагать, что необходимый эффект может быть достигнут. Подробнее критерии описаны в статье автора и в первоисточнике [29]. В нашей стране такого рода критериев нет.

Правовое регулирование в Российской Федерации¹

В настоящий момент все отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан, регламентированы Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» №323 от 12.10.2011² [30]. Процесс разработки, регистрации, оборота и производства ЛС регулируются Федеральным законом РФ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ² [31]. Одним из обязательных элементов регистрационного досье является ИМПП. Этот документ создается на базе полученной информации в ходе проведенных исследований. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ №88 от 26.03.2001 инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов – официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения. В документе об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения РФ №520н от 15.07.2016) также говорится о назначении ЛП с учетом инструкций по применению. Однако регулятор допускает назначение ЛС не по ин-

струкции, а по жизненным показаниям. Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ №494 от 09.08.2005 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» решение о необходимости назначения не зарегистрированных на территории РФ ЛП (unlicensed medicine) принимается консилиумом Федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается главным врачом или директором Федеральной специализированной медицинской организации. Перед началом применения лечащий врач должен проинформировать пациента об ожидаемом эффекте, о безопасности ЛП, степени риска для пациента. С другой стороны, существуют КР, к которым врач может обращаться для определения тактики лечения пациента и выбора ЛП, однако они носят рекомендательный характер, их правовой статус не подкреплён законом. Стоит отметить, что в ИМПП не всегда вносятся ограничения, упомянутые в КР, например, доказанное нежелательное действие бета-адреноблокаторов при метаболическом синдроме фактически не отражено в официальной инструкции [32].

Талидомидовая трагедия

Ярким примером off-label и его возможных последствий является «талидомидовая трагедия». После выявления связи приема талидомида и возросшей частотой врожденных пороков развития (ВПР) у детей международная система регистрации лекарственных средств претерпела большие изменения, а в историю данный инцидент вошел под названием «талидомидовая трагедия». Суть трагедии заключалась в том, что изначально компания Chemie Grünenthal (в настоящее время Grünenthal GmbH) планировала использовать талидомид как противосудорожное средство, однако в ходе исследований ожидаемого действия препарата выявлено не было. Вскоре препарат нашел высокое применение при лечении бессонницы, т.к. он обладал оптимальным снотворным эффектом и был менее токсичным, чем применяемые в то время барбитураты (фенобарбитал), и с 1956 г. был выведен на рынок в качестве безрецептурного средства [27,33]. Оказываемое снотворное и седативное действие вместе с умеренным противорвотным эффектом послужили толчком для продвижения данного препарата у беременных [27], но убедительных доказательств безопасного действия на плод компания не предоставляла. География распространения препарата была обширна, он был представлен в 46 странах мира [34,35]. После нескольких лет внедрения препарата в широкую клиническую практику стали появляться данные о возникновении случаев периферического неврита у принимавших его больных [36], одновременно с этим врачи отметили возросшую частоту развития аномалий у рождающихся детей. Со временем в прессе и научной ли-

¹ Нормативно-правовые акты, относящиеся к международным соглашениям, в т.ч. принятые документы в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в данной статье не представлены

² В действующей редакции

тературе стали появляться предположения о связи приема талидомида во время беременности и рождением детей с ВПР [33,37]. Компания-производитель отказывалась от любых обвинений в свой адрес, но, несмотря на это, были собраны исчерпывающие данные, которые свидетельствовали об этой связи. Позднее все полученные данные были собраны в рамках судебного разбирательства, которое завершилось в 1970 г. По скромным данным, из-за тератогенного действия талидомида было рождено не менее 10000 детей с ВПР, большинство из них умерли в первые годы жизни. Дети рождались с отсутствием или укорочением конечностей, дефектами спины, расщелинами губ и неба, отсутствием ушных раковин, нарушениями паренхиматозных органов [38-40]. Результатом судебного процесса оказалось создание фондов и ассоциаций жертв талидомидовой трагедии с выплатами компенсаций. Были ужесточены требования к регистрации лекарственных средств, особенно средств, которые могут применяться у беременных. Всех участников клинического исследования обязали подписывать информированное согласие [39].

С другой стороны, для определенных групп лиц, например, больных миеломной болезнью, при отсутствии альтернативных методов лечения, при наличии соответствующей научно-экспериментальной базы и необходимых полномочий и знаний со стороны медицинского персонала применение талидомида в лечении может быть единственным возможным выходом для поддержания состояния таких больных [41-43].

Заключение

Проблема назначения ЛП не в соответствии с ИМПП затрагивает интересы и сферу деятельности разных сторон. Наиболее уязвимой стороной является пациент, в конечном итоге он полностью зависит от компетенции лечащего врача и не всегда способен повлиять на тактику своего лечения. С другой стороны, лечащий врач в ряде случаев сам может быть незащищен с правовой стороны, т.к. не всегда есть необходимые зарегистрированные препараты или зарегистрированные показания для лечения тех или иных заболеваний или групп больных. Назначение такого рода ЛП не соответствует принятым порядкам и нормам оказания медицинской помощи. Однако иногда возникает востребованность off-label применения ЛП у больных не только в специализированных центрах и не только в urgentных ситуациях. К таким случаям можно отнести педиатрическую практику, акушерство и гинекологию. Как говорилось ранее, для расширения возрастных рамок или показаний производителям необходимо проводить дополнительные клинические исследования, но это не всегда бывает возможно из-за необходимости привлечения дополнительных средств и сложностей в получении разрешения на проведение такого рода ис-

следований. Таким образом, у современной медицины возникает потребность в оценке влияния off-label применения ЛП на отдаленные результаты. Возможной альтернативой рандомизированным КИ могут быть крупные медицинские регистры, этот способ получения информации не заменит рандомизированные КИ, но позволит оценить безопасность, эффективность и отдаленный прогноз применения ЛП не по инструкции [44]. Например, применение тех или иных ЛП у беременных женщин с последующей оценкой отдаленных результатов такого применения после рождения детей. В рамках регистров возможно определить частоту ВПР, частоту развития нежелательных явлений, эпизодов преждевременного развития родовой деятельности и т.д. в популяции принимавших те или иные ЛП off-label, и не принимавших такую терапию.

Таким образом, проблема off-label многогранна и зависит от многих причин. Со времен «талидомидовой трагедии» система регистрации ЛС претерпела большие изменения в целях минимизации возможных рисков для пациентов, но, несмотря на это, в практической медицине возникают ситуации, когда препарат назначается по показаниям, которые не изучались с точки зрения риск/польза. В ряде случаев это может быть оправдано клиническим состоянием больного, отсутствием данных рандомизированных клинических исследований и отсутствием данных КР, но назначения такого рода не всегда регулируются законодательством, и при возникновении конфликтных ситуаций врачу будет намного труднее оправдать подобное назначение, чем назначение по утвержденным показаниям.

В настоящее время в законодательных актах нет четкого регулирования применения ЛС вне ИМПП. Дополнительную сложность в регулировании этого процесса придает то, что в РФ КР не имеют правового статуса, а носят рекомендательный характер. Кроме того, законодательство четко не регламентирует назначение врачами ЛС вне инструкции.

В ряде областей медицины, где проведение рандомизированных КИ невозможно, а врач, несмотря на это, вынужден назначать ЛП, в т.ч. off-label, для оценки отдаленных прогнозов такого назначения необходимо проводить наблюдательные исследования (медицинские регистры). С этой целью важным представляется использование существующих медицинских регистров, а также создание новых проспективных регистров, посвященных изучению последствий off-label назначения лекарственных препаратов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Vilhelmsson A., Davis C., Mulinari S. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003-2012. *PLoS Med.* 2016;13(1):e1001945. doi: 10.1371/journal.pmed.1001945.
- Bunyatyan N.D., Krobov N.V., Uteshev D.B., Yavorsky A.N. Some aspects of prescribing and promoting medicines 'beyond the instructions'. *Politika i Upravlenie v Zdravooxranenii.* 2010; 2: 49-53. (In Russ.) [Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». *Политика и Управление в Здравоохранении.* 2010;2:49-53].
- Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanova V.A., et al. A study of the safety of the use of drugs in children in the Russian Federation: an analysis of the national database of spontaneous reports. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2016; 3: 62-73. (In Russ.) [Титова А.Р., Асеева И.Л., Поливанова В.А., и др. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора.* 2016;3:62-73].
- Volskaya E. Porpose outside the instruction - limits and possibilities. *Remedium.* 2002;8:6-9. (In Russ.) [Вольская Е. Назначение вне инструкции – пределы и возможности. *Ремедиум.* 2002;8:6-9].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=]. [Accessed: 27-Apr-2017].
- Zavidova S. Application of drugs off label in scientific works. *Remedium.* 2008;8:9-11. (In Russ.) [Завидова С. Применение ЛС off label в научных работах. *Ремедиум.* 2008;8:9-11].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=]. [Accessed: 27-Apr-2017].
- Soura M.V. Clinical and economical assessments of metoprolol tartrate/succinate use in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2008;4(5):77-84. (In Russ.) [Сура М.В. Клинические и экономические оценки применения метопролола тартрата и метопролола сукцината у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2008;5:77-84]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-5-77-84.
- Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-7. doi: 10.1136/bmj.318.7200.1730.
- Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):260-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(3):260-4]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264.
- Grazianskaya A.N., Kostyleva M.N. Teratogenic effect of ACE inhibitors in the first trimester of pregnancy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2006; 2: 76-9. (In Russ.) [Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Тератогенное действие ингибиторов АПФ в I триместре беременности. *Качественная Клиническая Практика.* 2006;2:76-9].
- Tabacova S., Little R., Tsong Y. et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacopidemiol Drug Saf.* 2003;12(8):633-46. doi: 10.1002/pds.796.
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=]. [Accessed: 26-Apr-2017].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=. (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=]. [Accessed: 26-Apr-2017].
- Heliya V.P., Martsevich T.G., Selivanova S.Yu. et al. The study of knowledge of modern principles of rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases according to the survey of primary care physicians in Moscow. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika.* 2012;11(5):61-6. (In Russ.) [Хелия В.П., Марцевич Т.Г., Селиванова С.Ю. и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2012;11(5):61-6].
- Shkolnikova M.A., Kravtsova L.A., Berezinskaya V.V. et al. Epidemiology, clinical course features and general principles of drug therapy for tachyarrhythmias in infants. Part 1. Paroxysmal and non-paroxysmal tachycardias in infants. *Annali Aritmologii.* 2011;4:5-14. (In Russ.) [Школьников М.А., Кравцова Л.А., Березинская В.В. и др. Эпидемиология, особенности клинического течения и общие принципы медикаментозной терапии тахикардий у детей раннего возраста часть 1. Пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии у детей раннего возраста. *Анналы Аритмологии.* 2011;4:5-14].
- Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV Complications of pharmacotherapy associated with drug interactions. *Rossiiskij Mediko-biologicheskij Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova.* 2013; 3: 70-6. (In Russ.) [Казаков А.С., Лепехин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. *Российский Медико-биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова.* 2013;3:70-6].
- Ejvinsson G. Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin. *Br Med J.* 1978;1(6108):279-80.
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24(1):3-10.
- Sharma A., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertens (Dallas, Tex. 1979).* 2001;37(2):250-4. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.250.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2007;369(9557):201-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
- Davidov B., Bouchand F., Calin R., et al. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(6):490-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.010.
- Kesselheim A.S., Mello M.M., Studdert D.M. Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *PLoS Med.* 2011;8(4): e1000431. doi: 10.1371/journal.pmed.1000431.
- Shah S.S., Hall M., Goodman D.M. et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90. DOI: 10.1001/archpedi.161.3.282.
- Titova AR, Asetskaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA Unregulated (off-label) use of medicines in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatricskaja Farmakologija.* 2015; 12 (3): 304-8. (In Russ.) [Титова А.Р., Асеева И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая Фармакология.* 2015;12(3):304-8].
- Grazianskaya A.N., Bologov A.A., Kostyleva M.N., Postnikov S.S. The use of drugs off label in pediatric practice. Experience of a multidisciplinary pediatric hospital. *Zamestiteľ 'Glavnogo Vrača.* 2012;8:46-52. (In Russ.) [Грацианская А.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара. *Заместитель Главного Врача.* 2012;8:46-52].
- Franks M.E., Macpherson G.R., Figg W.D. Thalidomide. *Lancet.* 2004;363(9423):1802-11.
- Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. *Bezopasnost' Lekarsv i Farmakonadzor.* 2009;2:23-8. (In Russ.) [Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И. и др. Анализ фармакотерапии у беременных. *Безопасность Лекарств и Фармаконадзор.* 2009;2:23-8].
- Off-Label-Use: 'Zulassungsbereichsreiterender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen.' [Online]. Available: <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html>. [Accessed: 05-May-2017].
- Federal Law "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" of November 21, 2011 N 323-FZ (last version). Consultant Plus. [Online]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (In Russ.) [Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция). Консультант Плюс. [Online]. Доступен на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/]. [Accessed: 14-Jul-2017].
- Federal Law "On the circulation of medicinal products" of 12.04.2010 N 61-FZ (last version). Consultant Plus. [Online]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. (In Russ.) [Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). Консультант Плюс. [Online]. Доступен на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/]. [Accessed: 04-May-2017].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Die Contergan-Katastrophe: Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten - Dtsch Arztebl 2007; 104(41). [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/57224>. [Accessed: 21-Apr-2017].
- Kajiji T., Shinohara M. Thalidomide in Japan. *Lancet (London, England).* 1961;1(7279):501-2. DOI:10.1016/S0140-6736(63)92400-0.
- Webb J.F. Canadian thalidomide experience. *Can Med Assoc J.* 1963;89:987-92.
- Kelsey F.O. Events after thalidomide. *J Dent Res.* 1967;46(6):1201-5.
- Speirs A.L. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet (London, England).* 1962;1(7224):303-5. doi:10.1016/S0140-6736(62)91248-5.
- WHO. Use of thalidomide in leprosy. WHO 2016. [Online]. Available: <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>. [Accessed: 20-Apr-2017].
- Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History. [Online]. Available: https://perma.cc/gpo/gps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html. [Accessed: 20-Apr-2017].
- 50 Years After Defect Tragedy, Finding Answers on How Thalidomide Caused Defects – The New York Times. [Online]. Available: <http://www.nytimes.com/2010/03/16/science/16limb.html?ref=science&pagewanted=all>. [Accessed: 20-Apr-2017].
- Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1565-71. doi: 10.1056/NEJM199911183412102.
- Bielenberg D.R., D'Amore P.A. Judah Folkman's Contribution to the Inhibition of Angiogenesis. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(3-4):203-7. doi: 10.1089/lrb.2008.1016.
- FDA Approval for Thalidomide – National Cancer Institute. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-thalidomide>. [Accessed: 24-Apr-2017].
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(5):567-573. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.

About the Authors

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Artur R. Navasardjan – MD, PhD, Manager for Medical Research, Medical and Experimental Administration, Regulatory Department, JSC "NIZHFARM", STADA Group

Nadezhda A. Komkova – MD, Junior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии НМИЦПМ

Навасардян Артур Рубенович – к.м.н, менеджер по медицинским исследованиям, медико-экспериментальное управление, департамент регуляторного обеспечения, АО «НИЖФАРМ», группа компаний STADA

Комкова Надежда Алексеевна – м.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ