

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции.

### Точка зрения

Оксана Васильевна Цыганкова<sup>1,2</sup>, Татьяна Ивановна Батлук<sup>1\*</sup>,  
Людмила Дмитриевна Латынцева<sup>1</sup>, Дмитрий Юрьевич Платонов<sup>3</sup>,  
Надир Мигдатович Ахмеджанов<sup>4</sup>

1 Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал  
Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения  
Российской академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

2 Новосибирский государственный медицинский университет  
Россия, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

3 Тверской государственный медицинский университет  
Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

4 Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В статье представлено современное положение российской и зарубежной нормативно-правовой базы в области «off-label» назначений. Описаны существующие проблемы этого специфического раздела медикаментозной терапии и возможные пути их решения. К сожалению, в российском законодательстве имеется некоторый пробел относительно назначения лекарственных препаратов «вне инструкции». Исходя из клинических реалий, в ряде случаев назначение лекарственных средств (ЛС) «off-label» может быть оправдано клиническим состоянием больного, отсутствием альтернативных разрешенных лекарств наряду с наличием опубликованных научных данных, создающих предпосылки эффективности такого подхода.

Прибегая к назначению ЛС «вне инструкции», как к вынужденной мере, врач обязательно должен представить аргументированное обоснование этого назначения в медицинской документации, заключение консилиума (с участием профильных специалистов и клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации), а также письменное информированное согласие пациента или его законного представителя. Эта информация должна активно доноситься до врачей в целях повышения их правовой грамотности и предотвращения возможных негативных и юридических последствий.

**Ключевые слова:** off-label use, юридические аспекты, медицинские аспекты.

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Платонов Д.Ю., Ахмеджанов Н.М. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):130-134. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134

### Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View

Oksana V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, Tatiana I. Batluk<sup>1\*</sup>, Ludmila D. Latyntseva<sup>1</sup>, Dmitry Y. Platonov<sup>3</sup>, Nadir M. Akhmedzhanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

<sup>3</sup> Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

<sup>4</sup> National Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The current state of the Russian and foreign regulatory framework for off-label prescription of medicines is presented in the article. The existing problems of this specific drug therapy and possible solutions are described. Unfortunately, there are some gaps in the Russian legislation regarding the off-label medication use. Based on the clinical reality, in some cases, the “off-label” drugs prescription can be justified by the clinical condition of the patient, the lack of alternative approved drugs, and the availability of published scientific data that create the prerequisites for the effectiveness of this approach. When off-label drug prescribing as a forced measure, the doctor must provide a rationale for this prescription in the medical documentation, the conclusion of the consultation (with the participation of relevant specialists and the clinical pharmacologist) or the medical commission (with the participation of the administration representative), and the written informed consent of the patient or his legal representative. This information should be actively communicated to doctors in order to increase their legal literacy and prevent possible negative and legal consequences.

**Keywords:** off-label use, legal aspects, medical aspects.

**For citation:** Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Y., Akhmedzhanov N.M. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(1):130-134. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134

Received / Поступила: 22.10.2018

Accepted / Принята в печать: 16.11.2018

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

«Ни одна специальность не приносит порой  
столько моральных переживаний, как врачебная»  
А.П. Чехов

## Введение

В практической медицинской деятельности нередко нестандартные клинические ситуации, когда врач, зная о потенциально высокой клинической эффективности надлежащим образом зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата, принимает решение о его назначении пациенту «вне инструкции». Такую ситуацию в средствах массовой информации все чаще называют «off-label use». В настоящее время как в России, так и в Европе из-за растущей тенденции подобных назначений эта проблема приобрела особую актуальность, порождая множество этических и правовых вопросов [1]. По понятным причинам специальный статистический анализ подобных ситуаций в медицинских организациях не осуществляется [2].

По классификации «off-label» назначения подразделяются на 1) использование противопоказанного лекарственного средства (ЛС); 2) назначение препарата по новым, не зарегистрированным и не указанным в инструкции показаниям; 3) использование для другой категории пациентов (дети, беременные); 4) назначение нерациональных лекарственных комбинаций; 5) выбор другого режима дозирования, пути введения [3].

## «Off-label» назначения лекарственных средств в практике

Наиболее часто «off-label подход» практикуется, если дело касается детей, беременных, орфанных, онкологических заболеваний, патологий нервной системы, пациентов с ВИЧ/СПИД, что диктуется тяжестью заболевания, отсутствием клинических исследований на этих категориях пациентов, а, зачастую, из-за недостаточного знакомства врача с инструкцией [4-6]. В 2016 г. А.Р. Титова и соавт. опубликовали данные российского исследования «off-label» назначений в педиатрической практике в 2012 и 2015 гг. Обнаружено, что ЛС, ассоциированные с развитием серьезных осложнений фармакотерапии, рекомендовались с нарушением официальных инструкций в 58,7% в 2012 г. и в 47,5% в 2015 г. [7].

В Бразилии в отделении интенсивной терапии у 220 новорожденных медикаменты вне инструкции применялись в 96,4% случаев [8]. В педиатрической практике Европы подобные рекомендации имели место в диапазоне от 53 до 76% [9,10]. Авторы ретроспективного исследования в Корее также сообщают, что большому количеству детей до сих пор назначаются препараты вне инструкций, хотя отмечают эф-

фективность такого подхода, достигающую 88% [11]. Обращает на себя внимание неоднородная статистика о репортированных нежелательных реакциях «off-label» терапии, хотя этот вопрос остается спорным [12]. Так, М.М. Saiyed и соавт. опубликовали данные о значительном увеличении риска побочных эффектов (отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал 0,43-3,78;  $p=0,002$ ) [13]. Напротив, частота побочных реакций в большом многоцентровом проспективном исследовании педиатрических отделений составила 36,7% для «off-label use» против 63,3% для препаратов, назначаемых согласно утвержденной инструкции [14], что можно объяснить весьма взвешенным подходом врача к рекомендациям такого рода. Г.В. Кутехова и соавт. в своей аналитической работе приводят структуру назначений ЛС «вне инструкции» у детей: на долю препаратов, не разрешенных к применению в детском возрасте, приходился 41% рекомендаций, использование ЛС в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату – 20,6%, нерациональный путь введения или неправильное приготовление растворов препаратов имели место в 20,6%, применение ЛС по незарегистрированным показаниям – в 17,3%, применение ЛС при наличии противопоказаний – в 0,5% случаев [15].

Неоднородность описанных выше данных, высокая частота назначений ЛС в режиме «off-label», в том числе, в педиатрии и у других «уязвимых» категорий пациентов свидетельствуют об общемировом характере проблемы. В выводах своих работ подавляющее большинство авторов акцентирует внимание на необходимости дополнительных исследований препаратов для детей, оценки эффективности и безопасности новых режимов дозирования, путей введения как одной из приоритетных целей деятельности для фармакологических компаний.

Аналогичная ситуация сложилась в отношении беременных женщин, особенно, при наличии экстрагенитальной патологии. Ряд официальных документов и клинических рекомендаций сообщают о серьезных пробелах знаний в этой области. В 2018 г. Российское кардиологическое общество опубликовало актуальную версию рекомендаций по ведению беременных пациенток с сердечно-сосудистой патологией, где указано, что при развитии острого коронарного синдрома у женщины, вынашивающей ребенка, «из медикаментозной терапии возможно использование нитратов (нитроглицерин – риск категории В, изосорбид динитрат – риск категории С) с тщательным титрованием дозировки для исключения артериальной гипотензии и снижения маточно-плацентарного кровотока» [16].

А. Roth и соавт. описывают опыт применения статинов у беременных женщин с острым инфарктом миокарда, но не рекомендуют их использовать ру-

тинно [17]. При анализе баз данных 46 штатов США, где анализировались назначения статинов в течение первых 90 дней гестации, был сделан вывод об отсутствии значимого тератогенного эффекта, однако авторы указывают на необходимость дальнейшей оценки подобной терапии [18]. В данном контексте статины являются лишь одним из многочисленных примеров. В целом существует острая потребность во включении беременных женщин в клинические исследования, а профессиональные сообщества в области акушерства и гинекологии могут сыграть важную роль в этом переходе [19].

В фундамент врачебной деятельности заложены принципы персонификации подхода и индивидуальной ответственности за принятые клинические решения. Однако развитие правового государства и системы оценки качества оказания медицинской помощи, основанной на позициях эффективности и безопасности, а также наличие регламентирующих документов способствовали введению принципов стандартизации, в том числе, в аспекте применения ЛС [2,20].

### **Законодательные основы «off-label» терапии**

В России действует база данных нежелательных реакций «АИС Росздравнадзор» для регистрации сведений о различных осложнениях вследствие применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Соответствующие приказы Министерства здравоохранения предписывают врачам всех специальностей информировать о побочном и неблагоприятном действии ЛС, но в полной мере, в том числе, из-за отсутствия заинтересованности обеих сторон эти приказы не заработали. Так, за 3 года было подано всего 2375 сообщений о нежелательных реакциях на ЛС у детей, в 16,8% случаев сообщалось о развитии осложнений при применении ЛС с нарушением инструкций. В данном аспекте весьма любопытен опыт зарубежных стран.

В феврале 2017 г. по поручению Европейской комиссии был представлен доклад «Исследование применения лекарственных препаратов off-label в Европейском союзе» [21], составленный экспертами Европейского альянса общественного здоровья (European public health alliance – ЕРНА) и Национального института общественного здоровья и окружающей среды (Нидерланды). Подготовка к нему включала в себя анализ источников литературы, интервью со специалистами здравоохранения, представителями пациентских организаций, телефонные опросы, очные беседы и в финале – экспертные обсуждения. Во взрослой практике, согласно 23 исследованиям, проведенным в стационарах 6 государств – членов Евро-

пейского союза, диапазон «off-label» назначений составил от 7 до 95%, а в 13 амбулаторных исследованиях (также данные 6 государств) – от 6 до 72% [22].

Назначая дженерики, врачи шаблонно переносят на них показания и пути введения оригинального препарата, забывая, что инструкции к ним, как правило, полностью не совпадают, а, значит, подобная практика является тем же назначением ЛС «off-label». В таких случаях проверяющие инстанции обычно смотрят на назначение «сквозь пальцы». Другое дело, если речь идет о подобном применении дорогостоящего инновационного медикамента. Так, резонансное общественное звучание эта проблема получила в Германии, когда с 2003 г. больничные кассы (структуры обязательного медицинского страхования) отказались оплачивать дорогостоящие онкологические лекарства, названные «вне инструкции». Начались бурные дискуссии между врачебным сообществом и страховщиками, а лечащие врачи оказались в центре судебных разбирательств [20].

Результатом этого прецедента стало предложение по надлежащей практике применения лекарственных препаратов вне инструкции – Good Off-Label Use Practices (GOLUP), сформулированное в Декларации, консенсусный текст которой был опубликован для дальнейшего обсуждения в 2015 г. [23]. Составила Декларацию экспертная группа при European Medicines Agency (EMA), созданная для этой цели, и в июне 2016 г. декларацию подписали уже более 30 европейских профессиональных ассоциаций и пациентских объединений, среди них – Board European Brain Council, European Federation of Neurological Associations, European Multiple Sclerosis Platform, European Medical Association, European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs, European Alliance for Access to Safe Medicines и другие [22].

Наиболее четко отработана система фармацевтического права и назначения лекарственных средств «вне инструкции» в Германии. В 2007 г. врачебное сообщество совместно с представителями производителей ЛС в лице Союза производителей инновационных ЛС – VFA (German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies) выработали критерии такого назначения. Как сказано во вступлении, эти критерии должны применяться чрезвычайно ответственно и непременно кумулятивно. Согласно этому документу одним из основных условий назначения ЛС «вне инструкции» является наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания. По мнению FDA критериями отнесения заболевания к подобной категории являются «смертельный исход, угроза жизни, необходимость длительного пребывания в больнице, непреходящий ущерб здоровью, не-

трудоспособность, затруднения и нарушение повседневной жизни, врожденные аномалии и дефекты, создающие постоянную угрозу здоровью» [20]. Необходимо отметить, что в США назначение ЛС вне предписаний инструкции не является противозаконным, существует законодательно утвержденный перечень документов об «off-label» применении лекарств, в который входят фармакопея, формуляры и другие источники [24].

На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) существуют очевидные пробелы в законодательной базе в отношении использования ЛС «вне инструкции». Однако можно констатировать, что, вопреки распространенному общественному мнению, законодательство не содержит прямого запрета на подобную практику. Так, Федеральный закон №61 «Об обращении ЛС» от 2010 г. не содержит четких норм права, регулирующих данный вопрос. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (зарегистрирован в Минюсте РФ 02.09.2005 №6972) регламентирует возможность использования незарегистрированных ЛС (unlicensed medicine), ввозимых в РФ для лечения пациентов по жизненным показаниям, в соответствии с решением квалифицированного медицинского консилиума федеральной специализированной медицинской организации и при наличии информированного согласия пациента/его законного представителя. Правда, в приказе ничего не сказано о применении зарегистрированных ЛС вне инструкции, но образ действий в отношении незарегистрированных ЛС, вероятно, может быть образцом и для рассматриваемой нами практики «off-label use» [20].

На практике медицинские учреждения используют несколько упрощенный механизм назначения препаратов «off-label», утвержденный внутренними приказами. В этом случае врач, считающий, что интересы пациента требуют назначения ЛС «вне инструкции», должен представить письменное аргументированное обоснование этого назначения в истории болезни или амбулаторной карте, из чего убедительно следует, что это настоятельная необходимость, и разрешенная альтернатива отсутствует. Кроме того, необходимо заключение консилиума (с участием профильных специалистов и клинического фармаколога) или врачебной комиссии (с участием представителя администрации), а также письменное информированное согласие пациента или его законного представителя [25].

Летом 2017 г. Министерство здравоохранения РФ предложило к открытому общественному обсуждению проект приказа «О внесении изменений в порядок на-

значения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №254н»; планировалось, что нормативный акт вступит в законодательную силу уже осенью 2018 г. Такую инициативу Минздрава, безусловно, следует приветствовать, дабы унифицировать «off-label use» как весьма актуальный фрагмент правового регулирования в сфере обращения ЛС [22].

Составители проекта приказа пошли по пути предшественников и предложили в качестве одного из критериев для применения ЛС «off-label» «назначение и выписывание ЛС по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции...». Большие вопросы вызывает содержательная наполненность термина «жизненные показания», поскольку приказ №494 не дает разъяснения по этому вопросу. Лишь в отношении ЛС, «находящихся на рассмотрении» и предназначенных для лечения несовершеннолетних, поясняется, что речь идет о применении «при непосредственной угрозе жизни». В действующих нормативных документах нам не удалось отыскать конкретизацию значения данного термина. Но представляется, что значение, которое в него вкладывается, чересчур узкое, а более соответствует запросам практического здравоохранения определение FDA, приведенное выше.

## Заключение

Таким образом, востребованность применения ЛС «off-label» возникает не только у больных специализированных федеральных центров, и не только в ургентных ситуациях. Назначения такого рода сегодня регулируются действующим законодательством нечетко, и при возникновении конфликтных ситуаций врачу будет намного труднее оправдать такие назначения по сравнению с теми, которые согласуются с утвержденными показаниями по применению. По мнению С.Ю. Марцевича и соавт. в ряде областей медицины, где проведение рандомизированных контролируемых исследований невозможно, а врач, несмотря на это, вынужден назначать лекарственный препарат «off-label», для оценки отдаленного прогноза такого лечения необходимо проводить наблюдательные исследования (медицинские регистры), данные которых могут служить аргументом для решения профессиональных и юридически-правовых вопросов [26].

**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

1. Doms M., Killick J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. The International Journal of Risk and Safety in Medicine. 2017;29(1-2):17-23. doi:10.3233/JRS-170737.
2. Zhuchkov M.V., Zakharova S.S., Shilin R.R. et al. Legal and medical aspects of «off-label» use of drugs in dermatology. Consilium Medicum. 2017;4(Suppl. Dermatology):14-6. (In Russ.) [Жучков М.В., Захарова С.С., Шилин Р.Р. и др. Правовые и медицинские аспекты использования лекарственных препаратов «off-label» в дерматовенерологии. Consilium Medicum. 2017;4 (Приложение Дерматология):14-6].
3. Somova M.N., Batishcheva G.A. Legal aspects of prescribing off-label. The Journal of Theoretical and Applied Medical Research. 2016;19(3):139-43. (In Russ.) [Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. Прикладные Информационные Аспекты Медицины. 2016;19(3):139-43].
4. Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P. et al. Off-label use of drugs in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Pediatrics. 2014;133(3):563-7. doi:10.1542/peds.2013-4060.
5. Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2017;42(3):251-8. doi:10.1111/jcpt.12507.
6. Kwon J.H., Kim M.J., Bruera S. et al. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. Journal of Pain and Symptom Management. 2017;54(1):46-54. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.014.
7. Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. The Russian study of «off-label» drug use in pediatric practice: 2015 vs 2012. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. 2016;4:54-62. (In Russ.) [Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год. Качественная Клиническая Практика. 2016;4:54-62].
8. Costa HTML, Costa TX, Martins R.R., Oliveira A.G. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. PLoS One. 2018;13(9):e0204427. doi:10.1371/journal.pone.0204427.
9. Dessi A., Salemi C., Fanos V., Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. Pharm World Sci. 2010;32(2):120-4. doi:10.1371/journal.pone.0204427.
10. Kieran E.A., O'Callaghan N., O'Donnell C.P. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. Acta Paediatr. 2014;103(4):e139-42. doi:10.1111/apa.12541.
11. Lee J.H., Byon H.J., Choi S. et al. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. J Korean Med Sci. 2018;33(37):e227. doi:10.3346/jkms.2018.33.e227.
12. Titova A.R., Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Polivanov V.A. Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems. Pediatric Pharmacology. 2015;12(3):304-8. (In Russ.) [Титова А.Р., Асецкая 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]. doi:10.15690/pf.v12i3.1355.
13. Saiyed M.M., Lalwani T., Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. Int J Risk Saf Med. 2015;27(1):45-53. doi:10.3233/JRS-150642.
14. Pratico A.D., Longo L., Mansueto S. et al. Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study. Curr Drug Saf. 2018;13(3):200-7. doi:10.2174/1574886313666180619120406.
15. Kutekhova G.V., Lepakhin V.K., Romanov B.K. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2012;3:23-7. (In Russ.) [Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Вестник НЦЭСМП. 2012;3:23-7].
16. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines (New revision: July, 2018). Russ J Cardiol. 2018;23(7):156-200 (In Russ.) [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации (Новая редакция: июль 2018 года). Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(7):156-200]. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200.
17. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2008;52(3):171-80. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.049.
18. Bateman B.T., Hernandez-Diaz S., Fischer M.A. et al. Statins and congenital malformations: cohort study. BMJ. 2015;350(1):h1035. doi:10.1136/bmj.h1035.
19. White A. Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations. Semin Perinatol. 2015;39(7):537-40. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.008.
20. Volskaya E. "Off-label use" - limitations and opportunities. Remedium. 2008;(8):6-9. (In Russ.) [Вольская Е. Назначения вне инструкции – пределы и возможности. Ремедиум. 2008;(8):6-9].
21. Weda M., Hoebert J., Vervloet M. Study on off-label use of medicinal products in the European Union 2017. [cited by Oct 18, 2018] Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf).
22. Volskaya E. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. Remedium. 2017;(7-8):6-10. (In Russ.) [Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции Ремедиум. 2017;(7-8):6-10]. doi:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10.
23. Doms M. Declaration on Good Off-Label Use Practice. [cited by Oct 18, 2018] Available from: <http://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2015/05/GOLUP-declaration.pdf>.
24. Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. A modern view of the problem of drugs «off-label use». Meditsinskii Sovet. 2013;(4):110-9. (In Russ.) [Переверзев А.П., Лепяхин В.К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Медицинский совет 2013;(4):110-9]. doi:10.21518/2079-701X-2013-4-110-119.
25. Beskaravajaya T. The Ministry of Health intends to regulate the use of medicines off label. [cited by Oct 18, 2018] Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-off-label.html>. (In Russ.) [Бескаравайная Т. Минздрав намерен урегулировать применение лекарств off label. [цитировано 18.10.2018] Доступно на: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-off-label.html> <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-off-label.html>].
26. 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):667-74. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасарджян 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):667-74]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.

### About the Authors:

**Oksana V. Tsygankova** – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Tatiana I. Batluk** – MD, Post-Graduate Student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Ludmila D. Latyntseva** – MD, PhD, Head of Therapeutic Department; Senior Researcher, Emergency Cardiology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Dmitry Y. Platonov** – MD, PhD, Head of Chair of Internal Medicine, Tver State Medical University

**Nadir M. Akhmedzhanov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Цыганкова Оксана Васильевна** – д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский ГМУ; с.н.с., лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТГПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН

**Батлук Татьяна Ивановна** – аспирант, НИИТГПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН

**Латынцева Людмила Дмитриевна** – к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники; с.н.с., лаборатория неотложной кардиологии, НИИТГПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН

**Платонов Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, факультет дополнительного профессионального образования и ординатуры, Тверской ГМУ

**Ахмеджанов Надир Мигдатович** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ