

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
OFF-LABEL В СХЕМАХ ТЕРАПИИ, ПРЕДЛОЖЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИМИ  
РЕКОМЕНДАЦИЯМИ**

С.А. Овчинникова

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Научный руководитель – д.м.н., профессор И.Ю. Колесникова

**Резюме:** приведены результаты сравнительного анализа информации по лечению некоторых заболеваний, представленной в клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ, и официальной инструкции по применению лекарственных препаратов, размещенной в справочнике лекарственных средств «Видаль».

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, терапия off-label.

**FEATURES OF THE USE OF NON-GLUED DRUGS IN THERAPY REGIMENS,  
ACCORDING TO CLINICAL RECOMMENDATIONS**

S.A. Ovchinnikova

Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver,

Russia

Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Scientific supervisor – I.Yu. Kolesnikova, MD, Professor

**Resume:** this article provides a comparative analysis of information on the treatment of a number of diseases contained in clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and official instructions for the use of medicines published in the Vidal Handbook of Medicines.

**Keywords:** clinical recommendations, off-label therapy.

**Введение**

В современных условиях врачи могут столкнуться с противоречиями между инструкцией к медицинскому препарату (ИМП), регламентирующей назначение терапии при различных заболеваниях, и требованиями клинических рекомендаций (КР) либо конкретной клинической ситуации. Подобные случаи применения лекарственных препаратов (ЛП) называются «off-label» или «вне инструкции». Иначе говоря, такая схема лечения не имеет опоры на официальный документ,

утвержденный органами государственной власти, контролирующими оборот лекарственных средств [1].

К примерам использования лекарственных препаратов off-label относятся случаи, когда назначение ЛП производится по незарегистрированным показаниям, в дозах, отличных от указанных в ИМП, в возрасте, не разрешенном в ИМП, в ситуациях, когда путь введения отличается от рекомендованного в ИМП, нарушается целостность неделимой лекарственной формы, нарушения при приготовлении растворов ЛП или любое другое нарушения правил совместимости, которое приводит к развитию фармацевтического взаимодействия; использование биологического медицинского продукта без предварительного введения пробной дозы в случаях, когда данные требования указаны в ИМП, которая является единственным официальным источником информации о ЛП, а ее соблюдение – одним из критериев качества медицинской помощи, согласно пункту 21 статьи 2 Федерального закона № 323 [2].

В настоящее время все ЛП проходят сложную процедуру регистрации. Контролирующие органы требуют доказательств эффективности и безопасности препарата, полученных в ходе клинических исследований. В процессе исследований утверждается ИМП, содержащая информацию о фармакологическом действии, список конкретных состояний, для которых одобрено лекарственное средство, способы применения, возможные побочные явления и другие необходимые сведения. Таким образом, ИМП определяет условия, при которых врач имеет право его назначить [3].

**Цель исследования:** анализ актуальных клинических рекомендаций и выявление расхождения между показаниями к применению, прописанными в инструкции к медицинскому препарату, и требованиями клинических рекомендаций.

#### **Материалы и методы**

Проведен сравнительный анализ актуальных КР, утвержденных Министерством здравоохранения РФ и ИМП, представленных в справочнике лекарственных средств «Видаль». Для исследования также проведен обзор научной литературы, в которой отражены вопросы off-label назначения ЛП.

#### **Результаты и обсуждение**

Основываясь на зарубежном опыте применения ЛП вне инструкции, Минздрав России предусмотрел возможность включения подобных назначений в КР в случае, если эффективность данных ЛП подтверждена авторитетными исследованиями. При этом использование ЛП off-label допускается по решению врачебной комиссии [4].

На сегодняшний день в КР по лечению некоторых заболеваний можно встретить примеры назначения ЛП, воздействующих на определенные звенья патогенеза патологического состояния

или же уменьшающих выраженность его симптомов, для которых подобное показание не зарегистрировано в ИМП. Далее описано несколько случаев подобного несоответствия.

Первым примером различия между КР и ИМП является схема лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В качестве первой линии медикаментозной терапии авторы КР предлагают использование комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). Эффективность данных ЛП обусловлена их отрицательным влиянием на секрецию лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с  $5\alpha$ -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ. При этом авторы предупреждают, что ЛП, применяемые для лечения СПКЯ, используются без официальных показаний в инструкции, off label, при этом ссылаясь на многочисленные исследования, в том числе зарубежные, подтверждающие эффективность данных ЛП [5].

В справочнике «Видаль» по поводу ЛП, содержащих прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания), например, Бонадэ®, указаны следующие показания к применению: контрацепция; лечение акне легкой и средней степени тяжести у женщин, нуждающихся в контрацепции, при неэффективности других методов лечения (местное лечение или применение системных антибиотиков). Список кодов МКБ-10: L70 (Угри), Z30.0 (Общие советы и консультации по контрацепции). У препаратов Жанин®, ПланиЖенс дие® – пероральная контрацепция. Код МКБ-10: Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции [6].

Из этого следует, что при применении данных КГК в целях лечения СПКЯ врачи акушеры-гинекологи вынуждены действовать вразрез с ИМП и информировать пациенток о данной особенности терапии.

Другим примером несоответствия КР и ИМП является применение препарата Метформин для лечения ожирения. Он рекомендован к применению в комбинации с Сибутрамином пациентам с индексом массы тела  $27 \text{ кг/м}^2$  и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, а также с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа для снижения массы тела. В данной комбинации препараты повышают эффективность друг друга в достижении терапевтического эффекта, как указано в КР [7].

Однако, среди заболеваний, в лечении которых по ИМП может быть использован метформин, пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов (диметилбигуанид), указан только один диагноз – E11 Сахарный диабет 2 типа [6].

Несмотря на имеющиеся научные данные об улучшении результатов лечения пациентов с ожирением, принимающих метформин, за счет его эффектов на метаболизм энергии, сходных с влиянием физических упражнений, такие как фосфорилирование АМР-активированной протеинкиназы, которая является важным регулятором митохондриальной биогенетики, окисление жирных кислот в печеночной и мышечной ткани, транспорт глюкозы, секрецию инсулина и липогенез, а также предикторном действии в отношении развития сахарного диабета 2 типа, назначение метформина на данный момент остается в категории off label.

Еще одним примером назначения ЛП не по инструкции является прием бронходилататоров (бета<sub>2</sub>-агонисты, холиноблокаторы) для облегчения кашля при стабильном течении хронического бронхита в соответствии с КР [8].

Бета<sub>2</sub>-агонисты короткого действия обладают дилатирующим эффектом на дыхательные пути, стимулируют работу ресничек мерцательного эпителия и усиливают гидратацию бронхиального секрета, тем самым облегчая выделение мокроты. Бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия также увеличивают частоту биения ресничек мерцательного эпителия, а также увеличивают пиковую скорость выдоха, способствуя эффективному отхождению мокроты.

В свою очередь, холиноблокатор короткого действия, ипратропиум бромид, способствует снижению частоты эпизодов кашля, а также его силы, уменьшает объем мокроты, образующейся при хроническом бронхите [8].

Вышеперечисленные эффекты данных препаратов успешно используются при лечении хронического бронхита различной этиологии. Однако, официальная инструкция бета<sub>2</sub>-агонистов и холиноблокаторов короткого действия не содержит показаний к применению активных веществ в отношении хронического бронхита [6]. Например, лекарственный препарат Формотерол<sup>®</sup> рекомендован к применению пациентам с бронхиальной астмой в качестве дополнения к терапии ингаляционными ГКС, а также в качестве профилактики и лечения ХОБЛ. Среди показаний к применению м-холиноблокатора ипратропия бромида указаны хроническая обструктивная легочная болезнь (J44), астма (J45) и эмфизема (J43).

Несмотря на частые случаи возникновения хронического бронхита у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, являющихся показанием к применению бета<sub>2</sub>-агонистов и холиноблокаторов, а также ассоциацией хронического бронхита с вредными привычками (курение), способствующими развитию обструктивной легочной болезни, прямых показаний к применению этих лекарственных веществ при хроническом бронхите нет [6].

К назначениям ЛП вне показаний можно отнести применение Месалазина в схеме терапии дивертикулярной болезни толстой кишки в соответствии с КР [9]. Месалазин подавляет активность простагландинов и лейкотриенов, являющихся медиаторами воспаления. Так как в основе прогрессирования дивертикулярной болезни лежат воспалительные изменения в стенке

дивертикулов, применение данного препарата позволяет уменьшить выраженность симптомов заболевания. Однако, среди показаний к применению месалазина указано только 2 воспалительных заболевания кишечника: болезнь Крона (K50) и язвенный колит (K51). Несмотря на общее звено патогенеза этих заболеваний – воспаление – применение месалазина в лечении дивертикулярной болезни не имеет подтверждения в официальной инструкции [6].

### **Выводы**

Назначение лекарственных препаратов off-label остается актуальной проблемой российского здравоохранения. Врачи различных медицинских специальностей сталкиваются с необходимостью назначения терапии вне инструкции, основываясь как на КР, так и на особенностях течения заболевания у пациентов. Поэтому урегулирование законодательной базы, а также обновление информации в ИМП является приоритетной задачей в решении данного вопроса.

### **Список литературы**

1. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов "off-label" в России //Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 9-1 (99). – С. 133-138.
2. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешённых к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19 // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.120-129.
3. Конгресс-мед: сайт. – URL: <https://congress-med.ru/news/ezzhdolpgramasv/>(дата обращения: 26.10.2024). – Текст: электронный.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – Москва. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primenenie-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii> (дата обращения: 26.10.2024). – Текст: электронный.
5. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации / утверждены Минздравом РФ МКБ 10: E28.2; год утверждения (частота пересмотра): 2021 ID: 258 URL ; по состоянию на 26.10.2024 на сайте МЗ РФ . Профессиональные ассоциации – Российское общество акушеров-гинекологов; Российская ассоциация эндокринологов; одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2) (дата обращения: 26.10.2024). – Текст : электронный.
6. Справочник лекарственных средств Видаль: сайт. - URL: <https://www.vidal.ru/drugs>(дата обращения: 26.10.2024). – Текст: электронный.

7. Ожирение. Клинические рекомендации / утверждены Минздравом РФ МКБ 10: E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9; год утверждения (частота пересмотра): 2020 ID: 28 URL ; по состоянию на 26.10.2024 на сайте МЗ РФ . Профессиональные ассоциации – Российская ассоциация эндокринологов ; общество бариатрических хирургов ; одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2020. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2) (дата обращения: 26.10.2024). – Текст : электронный.
8. Хронический бронхит. Клинические рекомендации / утверждены Минздравом РФ МКБ 10: J40-J42; год утверждения (частота пересмотра): 2021 ID: 655 URL ; по состоянию на 26.10.2024 на сайте МЗ РФ . Профессиональные ассоциации – Российское респираторное общество; одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2021. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/655\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/655_1) (дата обращения: 26.10.2024). – Текст : электронный.
9. Дивертикулярная болезнь. Клинические рекомендации / утверждены Минздравом РФ МКБ 10: K57.0, K57.1, K57.2, K57.3, K57.4, K57.5, K57.8, K57.9; год утверждения (частота пересмотра): 2024 ID: 179 URL ; по состоянию на 26.10.2024 на сайте МЗ РФ . Профессиональные ассоциации – Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»; Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация; одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/179\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/179_3) (дата обращения: 26.10.2024). – Текст : электронный.