

**ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ПО ИНОМУ НАЗНАЧЕНИЮ
(обзор литературы)**

А.А. ХАДАРЦЕВ, Д.В. ИВАНОВ, К.А. ХАДАРЦЕВА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр-т Ленина, д.92, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. В обзоре показано, что назначение лекарственных средств по показаниям, не оговоренным в инструкции к их применению, может служить основанием для обвинения врача, и его наказания, хотя в ряде случаев возможно назначение лекарственных препаратов, не включенных в стандарты лечения. Такой подход расширяет возможности опытных клиницистов чаще применять накопленный опыт в назначении утвержденных лекарственных средств по новому назначению, особенно, при необходимости оперативного реагирования на изменение эпидемической обстановки, на прочие форс-мажорные обстоятельства. Актуальность такого подхода возникла в период пандемии новой коронавирусной инфекции *COVID-19*, для принятия оперативных решений для официального использования новых технологий лечения (или использования старых по новому назначению) – при дефиците времени и отсутствии юридических оснований для принятия решений. Как в России, так и за рубежом – имеются контролирующие органы, регламентирующие своими документами возможность использования лекарственных средств *off-label-use*. Приведены основные ошибки их применения, обращено особое внимание на применении такой возможности в педиатрической практике. Рекомендовано дальнейшее совершенствование законодательной базы, представляющей большую свободу в принятии решений врачами-клиницистами, при условии соблюдения ряда этических норм и правил проведения клинико-фармакологических исследований.

Ключевые слова: *off-label-use*, лекарственные средства, *COVID-19*, регулирующие органы, законодательное регулирование

**LEGAL ASPECTS OFF-LABEL-USE OF DRUGS
(literature review)**

A.A. KHADARTSEV, D.V. IVANOV, K.A. KHADARTSEVA

Tula State University, Lenin Avenue, 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. The review shows that the prescription of drugs for indications that doesn't stipulated in the instructions for their use, can serve as a basis for the doctor's accusation, as well as his punishment. Although in some cases it is possible to prescribe medications that are not included in the treatment standards. This approach expands the capabilities of experienced clinicians to more often apply the accumulated experience in the appointment of approved drugs for a new purpose, especially if it is necessary to quickly respond to changes in the epidemic situation and other force majeure circumstances. The relevance of this approach arose during the pandemic of the new coronavirus infection *COVID-19* for making operational decisions, for the official use of new treatment technologies (or the use of old for a new purpose) with a lack of time and lack of legal grounds for decision-making. Both in Russia and abroad there are regulatory bodies that regulate the possibility of using *off-label-use* medicines with their documents. The main errors of their application are given. A special attention is paid to the application of such an opportunity in pediatric practice. In the review, we recommend further improvement of the legislative framework, which represents greater freedom in decision-making by clinicians, subject to a number of ethical standards and rules for conducting clinical and pharmacological studies.

Keywords: *off-label-use*, drugs, *COVID-19*, regulatory authorities, legislative regulation

Бытует мнение, что назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции к их применению, может служить основанием для наказания врача, хотя в определенных случаях допускается назначение лекарственных препаратов, не включенных в стандарты лечения. Однако, этот подход расширяет возможности опытных клиницистов более широко применять накопленный опыт в назначении утвержденных лекарственных средств по новому назначению, особенно, при необходимости оперативного реагирования на меняющуюся эпидемическую обстановку, или другие форс-мажорные обстоятельства. Это стало особенно актуальным в период развития новой коронавирусной инфекции *COVID-19*, когда требуется принимать оперативные решения по использованию различных новых техно-

логий лечения (или использования старых по новому назначению) в условиях дефицита времени и отсутствия юридических оснований для принятия решений [27].

Министерством здравоохранения РФ в 2017 г. был предложен для открытого обсуждения проект приказа «О внесении изменений в порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов», утвержденный приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 254н [22]. Это было обусловлено тем, что назначение и применение *лекарственных средств* (ЛС) с несоблюдением предписаний, содержащихся в инструкции, или (*off-label-use*), – встречается часто, поскольку этим достигается оказание медицинской помощи пациентам в условиях отсутствия предназначенных для этого ЛС, или нецелесообразности их применения в реальных условиях у конкретного пациента. Правовое регулирование в сфере обращения лекарственных средств осуществляется, в частности, правовой регламентацией назначения и применения ЛС *off-label*, что также важно для системного регулирования.

В проекте приказа дана формулировка проблемы: «...назначение и выписывание лекарственного препарата конкретному пациенту по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата». Несмотря на то, что показание является главным критерием применения ЛС, определенным в официально утвержденной инструкции, – такой подход сужает возможности назначения ЛС без учета инструкции.

Если обратиться к зарубежному опыту, то регулирующие органы США предоставили врачам возможность использования известных противомаларийных препаратов *хлорохина* и *гидроксихлорохина* для лечения пациентов с *COVID-19* [41]. При этом *рандомизированных клинических исследований* (РКИ) – не проводилось. Были использованы результаты немногочисленных эмпирических наблюдений. Были освещены исторические сведения об изменении тактики использования препаратов и подходов к решению проблемы назначения «*off-label*» в США, Европе, и ЕС в целом. Обоснована вынужденность применения препаратов врачом по показаниям, выходящим за пределы инструкции, прилагаемой к препарату. Охарактеризованы условия максимальной безопасности применения лекарственных препаратов по новому назначению, в том числе обосновано получение информированного согласия пациента. В то же время показано, что основываться на результатах РКИ без использования плацебо в контрольной группе, тем более, опубликованных в нерецензируемых изданиях, – не корректно для доказательства эффективности применения того или иного препарата [7]. Определяющими факторами принятия решения становятся – распространенность практики применения этого препарата, его преимущества и риск применения при отсутствии формальных показаний, соотношение с мировой практикой назначения препарата. Отмечается, что это относится лишь к зарубежной практике применения лекарственных препаратов в отсутствие формально одобренных показаний.

Использование медицинского продукта или вмешательства считается возможным при его применении «в ситуациях, когда такой продукт намеренно используется с медицинскими целями, но не соответствует одобренной регуляторными органами информации о нем» [38]. Лекарственный (медицинский) препарат (или устройство) применяется по показаниям, не отраженным в инструкции, и/или не одобренным регулируемыми органами – при их использовании в более тяжелых стадиях, при прогрессировании заболевания. Или – при другом заболевании у пациента, при несоответствии возраста и пола, указанных в инструкции к препарату, а также – при использовании другого способа и доз, одобренных регулируемыми органами [30].

В разных странах мира, такое применение препаратов является законным, поскольку является важным для здоровья больного. Несмотря на строжайшую регуляцию защиты потребителей медицинской продукции в США, осуществляемую через *Администрацию по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – Food and Drug Administration (FDA)*, в последние годы ее ограничительные функции значительно уменьшились. Но, даже в условиях ограничений, соблюдался баланс между основанной на клиническом опыте свободе применения врачом лечебной тактики, и ограничительными мероприятиями [33, 45]. При этом *FDA* не регулирует использование лекарственных препаратов или устройств в клинической практике. При одобрении применения лекарственного препарата *FDA* по определенным показаниям – оно юридически может использоваться и по другим показаниям [46].

Особые трудности у врача возникают в процессе лечения детей при необходимости принятия нестандартных решений по использованию ЛС, поэтому в отечественной литературе достаточно много вариантов проведения клинико-фармакологических исследований в педиатрии [1, 3, 4, 8, 11-14, 19-21].

Применение ЛС *off-label* по данным разных исследований у 20-67% госпитализированных детей варьирует от 7% до 80% [16, 32, 34, 40, 47, 48, 54]. Такой разброс показателей связан с различными методами сбора информации, и различными определениями понятий, почерпнутых из разных источников. Зачастую препараты назначаются не по инструкции, без соблюдения их дозировки, что нарушает лицензию на педиатрическую деятельность [34, 54]. При отсутствии или недостатке информации об использовании ЛС у детей – врачи решаются назначать ЛС, экстраполируя данные, полученные при лечении взрослых пациентов, хотя заболевания в растущем организме протекают отлично от этих же заболеваний у взрослых, что может привести к обеспечению других эффектов, чем у взрослых пациентов. Такое воз-

можно, например, при синдроме Рейе (в перспективе летального заболевания печени и головного мозга у детей с вирусными заболеваниями, в случае назначения ацетилсалициловой кислоты). К сожалению, в раннем возрасте подобные назначения встречаются достаточно часто [47]. То же относится и к давно известным «старым» препаратам, когда у производителя нет коммерческого стимула легализовать изменения в инструкции. В настоящее время регуляторные органы в Европе и США обязывают производителя ЛС проводить клинические исследования с участием детей, если у них планируется применять такие ЛС. Однако, такое применение ЛС возможно при соблюдении определенных правил. В США и Европе ЛС, официально не рекомендованные для лечения тех или иных заболеваний, включаются в рекомендации для педиатрической практики, не только на уровне больниц, но и на общенациональном уровне. Такое назначение легально, но часто осуществляется в ситуации недостаточности знаний. Практически 73% от *off-label*-назначений имеют слабую доказательную базу или она отсутствует вообще [50, 53], а применение ЛС с нарушением инструкции зачастую приводит к неблагоприятным побочным реакциям и осложнениям [15, 31].

В частности, установлено применение ЛС с нарушением инструкции «*off-label*» при лечении пневмонии в детском возрасте. Отсутствие данных показаний в инструкции – препятствует рациональной фармакотерапии в полном объеме и способствует появлению нежелательных и побочных реакций. Иногда не рекомендованные назначения связаны с недостаточным вниманием врача к содержанию инструкции по применению ЛС [17, 24, 35, 42].

Использование медицинского продукта или вмешательства считается возможным при его применении «*в ситуациях, когда такой продукт намеренно используется с медицинскими целями, но не соответствует одобренной регуляторными органами информации о нем*» [23]. Лекарственный (медицинский) препарат (или устройство) применяется по показаниям, не отраженным в инструкции, и/или не одобренным регулируемыми органами – при их использовании в более тяжелых стадиях, при прогрессировании заболевания. Или – при другом заболевании у пациента, при несоответствии возраста и пола, указанных в инструкции к препарату, а также – при использовании другого способа и доз, одобренных регулируемыми органами [5, 6].

В разных странах мира, такое применение препаратов является законным, поскольку является важным для здоровья больного. Несмотря на строжайшую регуляцию защиты потребителей медицинской продукции в США, осуществляемую через *Администрацию по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – Food and Drug Administration (FDA)*, в последние годы ее ограничительные функции значительно уменьшились. Но, даже в условиях ограничений, соблюдался баланс между основанной на клиническом опыте свободе применения врачом лечебной тактики и ограничительными мероприятиями. При этом *FDA* не регулирует использование лекарственных препаратов или устройств в клинической практике. При одобрении применения лекарственного препарата *FDA* по определенным показаниям – оно юридически может использоваться и по другим показаниям. В связи с трактовкой понятия «*off-label*» нуждается в уточнении термин «зарегистрированный препарат», который относится ко всем ЛС с действующими регистрационными свидетельствами. Тогда, под «незарегистрированным» ЛС подразумевается продукт, не имеющий государственной регистрации на территории РФ и отсутствующий в Государственном реестре ЛС. За рубежом это «*unlicensed*» – ЛС, не зарегистрированное на территории страны и не имеющее лицензии на маркетинг. Назначение врачами препаратов «*off-label*» составляет порядка 10-20% от всех выписанных ЛС, при более частом их назначении в педиатрической и геронтологической практике. Значительно чаще ЛС назначаются «*off-label*» пациентам с угрожающими жизни состояниями или с терминальной стадией заболевания, когда ограничены или отсутствуют иные терапевтические тактики, одобренные регулируемыми органами. В 21% случаев и выше ЛС назначаются при отсутствии формальных показаний, т.е. «*off-label*» [23, 36, 37, 39, 42-44, 52]. В одном из исследований – 78,9% детей при выписке из педиатрического стационара имели хотя бы одно назначение лекарственного препарата «*off-label*», а в педиатрическом отделении неотложной помощи частота такого применения составляла 26,2%. Наиболее часто «*off-label*» применяются антидепрессанты, противосудорожные препараты и нейролептики. Отмечено увеличение такой частоты с увеличением возраста. В отделениях интенсивной терапии назначение ЛС «*off-label*» осуществлялось у 36,2% больных. Еще чаще такой подход использовался при синдромном и симптоматическом лечении не тяжелых заболеваний. Так, при лечении головной боли частота выписанных «*off-label*» ЛС составляла до 47%. В дерматологической практике 14% препаратов такой подход использовался при воспалительных и аллергических заболеваниях кожи. Наиболее часто назначались применяемые местно кортикостероиды и метотрексат, 70% из которых использовались без убедительных доказательств их эффективности [17, 25, 49, 55].

Поскольку *FDA* не запрещает врачам назначать препараты «*off-label*», Конгресс США предоставляет юридическую законодательную базу для недопущения влияния *FDA* на клиническую практику. Не смотря на отсутствие информированного согласия больных, судебные иски пациентов к врачам блокируются, поскольку закон встает на сторону врача. Это объясняется тем, что юридическая обязанность информировать пациентов о наличии у препарата одобренных *FDA* показаний к применению – отсутст-

вует [23]. В Европе назначение препаратов «*off-label*» – также не регулируется законодательными актами. Как в Европе, так и в США, законодательство регулирует распространение медицинских продуктов на рынке, но не их применение в клинической практике, за исключением отдельных стран, имеющих рекомендации по надлежащей клинической практике. Решение о назначении препаратов по одобренным показаниям («*on-label*»), и «*off-label*» – зависит от уровня взаимодействия между пациентом и врачом. Закрепленные законом и квазиправовые Правила профессиональной деятельности не ограничивают врачей в назначении препаратов только по официально одобренным показаниям, поскольку такое ограничение приводит к конфликту с исполнением профессиональных обязанностей. Поэтому, в клинической практике на национальном уровне назначение ЛС «*off-label*» является этичным и юридически обоснованным, правда, с некоторыми ограничениями [26].

База данных нежелательных реакций «АИС Росздравнадзор» создана для учета сведений о различных осложнениях из-за применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Приказами Минздрава РФ врачам всех специальностей предписывается информировать о побочном и неблагоприятном действии ЛС, однако, из-за отсутствия заинтересованности врачей и пациентов, эти предписания не выполняются. Опыт зарубежных стран свидетельствует о том, что в 2017 г. по поручению Европейской комиссии был представлен доклад «Исследование применения лекарственных препаратов *off-label* в Европейском союзе» Европейского альянса общественного здоровья *European public health alliance (EPHA)* и Национального института общественного здоровья и окружающей среды (Нидерланды). На основании 23 исследований, проведенных в стационарах нескольких государств – членов ЕС, «*off-label*» назначения составили от 7 до 95%, а в 13 амбулаторных исследованиях – от 6 до 72%. При назначении дженериков, врачи переносят на них показания и пути введения оригинального препарата, хотя инструкции к ним полностью не совпадают, следовательно, такая практика является назначением ЛС «*off-label*». При этом контролирующие инстанции, как правило, не обращают внимания на эту ситуацию. Однако, это не относится к применению дорогостоящих инновационных медикаментов, особенно, дорогостоящих ЛС, используемых в онкологической практике. В таких случаях применяется надлежащая практика применения лекарственных препаратов вне инструкции – *Good Off-Label Use Practices (GOLUP)*, сформулированная в Декларации, согласительный текст которой опубликован в 2015 г. для обсуждения и коррекции. В 2016 г. декларацию подписали более 30 европейских профессиональных ассоциаций и объединений пациентов. Одним из главных условий назначения ЛС «вне инструкции» считается наличие у больного тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания. *FDA* критериями отнесения заболевания к подобной категории считает «смертельный исход, угроза жизни, необходимость длительного пребывания в больнице, непреходящий ущерб здоровью. Назначения лекарственных средств вне инструкции трудоспособность, затруднения и нарушение повседневной жизни, врожденные аномалии и дефекты, создающие постоянную угрозу здоровью». В РФ имеются значимые пробелы в законодательной базе по использованию ЛС «вне инструкции». Но в законодательстве не содержится прямого запрета на такую практику. Федеральный закон №61 «Об обращении ЛС» от 2010 г. не содержит четких норм права, регулирующих этот вопрос. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (зарегистрированном в Минюсте РФ 02.09.2005 №6972) регламентирована возможность использования незарегистрированных ЛС, ввозимых в РФ для лечения больных по жизненным показаниям, на основании решения квалифицированного медицинского консилиума федеральной специализированной медицинской организации и при наличии информированного согласия пациента, либо его законного представителя. Однако, в приказе не определено применение зарегистрированных ЛС вне инструкции. Тактика в отношении незарегистрированных ЛС, по-видимому, может быть использована и для «*off-label use*» [2, 18, 25, 28].

Описаны правовые и медицинские аспекты назначения ЛС в дерматовенерологии, кардиологии, акушерстве и гинекологии [9, 10, 29, 51, 56].

Заключение. Во время борьбы с новыми инфекционными заболеваниями, таких как пандемия *COVID-19*, особенно актуализируется проблема использования ЛС «*off-label use*», с нарушением предписанных инструкциями показаний. В США, странах ЕС и в Российской Федерации действуют определенные законодательные акты и соответствующие контролирующие органы. Но положения этих актов подчас ограничивают возможности опытных клиницистов в назначении ЛС «*off-label use*», что препятствует оказанию необходимой врачебной помощи больным. Целесообразна разработка юридически обоснованных рекомендаций по проведению лечебных мероприятий в условиях недостатка времени на проведение многолетних клинических испытаний ЛС (форс-мажорных обстоятельств).

Литература

1. Алексеева Е.И., Намазова Л.С. Этические вопросы применения лекарственных средств в педиатрической практике педиатрический формуляр // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007. № 9. С. 27–32.
2. Бескаравайная Т. Минздрав намерен урегулировать применение лекарств off label. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-offlabel.html> (дата обращения 18.10.2018).
3. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // Медицинские новости. 2014. № 11. С. 6–12.
4. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. № 6 (12). С. 5–23.
5. Вольская Е. Назначения вне инструкции – пределы и возможности // Ремедиум. 2008. №8. С. 6–9.
6. Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции // Ремедиум. 2017. №7-8. С. 6–10. DOI:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10.
7. Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 2. С. 324–334.
8. Грацианская А.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Проблема "OFFKLABEL" назначений в педиатрическом стационаре: опыт РДКБ // Детская больница. 2012. № 4 (50). С. 42–45.
9. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации (Новая редакция: июль 2018 года) // Российский Кардиологический Журнал. 2018. №23(7). С. 156–200. DOI:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200.
10. Жучков М.В., Захарова С.С., Шилин Р.Р. Правовые и медицинские аспекты использования лекарственных препаратов «off-label» в дерматовенерологии // Consilium Medicum. 2017. №4 (Приложение Дерматология). С. 14–16.
11. Зырянов С.К. Использование нереконмендованных лекарств в педиатрии // Рецепт. 2006. № 5 (49). С. 43–47.
12. Зырянов С.К. Использование нереконмендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. Т. 84. № 5. С. 19–22.
13. Кетова Г.Г., Меньшикова С.В. Проблемы использования лекарственных препаратов в педиатрической практике // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2010. № 3-4. С. 13–22.
14. Князькова И.И. Некоторые вопросы клинической фармакологии в педиатрической практике // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2016. № 4 (52). С. 3–9.
15. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2012. № 5.
16. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014. Т. 7, № 1. С. 26–31.
17. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (OFF-LABEL) в педиатрической практике // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 3. С. 23–27.
18. 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). С. 667–674. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.
19. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль "off-label" назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13, № 4. С. 18–24.
20. Материалы научно-практической конференции "особенности оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии" // Сеченовский вестник. 2012. № 3 (9). С. 66–73
21. Меньшикова С.В. Клинико-экономическое обоснование лекарственного обеспечения многопрофильного педиатрического стационара: автореф. дисс. к.м.н. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2010.
22. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 14 января 2019 г. №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 27.03.19 г. URL: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html> (дата обращения 07.05.2020)

23. Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов OFF-LABEL // Прикладные информационные аспекты медицины. 2016. Т. 19, № 3. С. 139–143.
24. 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). С. 304–308. DOI:10.15690/pf.v12i3.1355.
25. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов В.А., Глаголев С.В. Применение лекарственных препаратов "OFF-LABEL" у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений // Вестник Росздравнадзора. 2017. № 5. С. 59–62.
26. 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. С. 54–62.
27. Фисенко В.П., Чичкова Н.П. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83, № 4. С. 43–44.
28. 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. Т. 15, № 1. С. 130–134.
29. Bateman B.T., Hernandez-Diaz S., Fischer M.A. Statins and congenital malformations: cohort study // BMJ. 2015. Vol. 350(1). P. 1035. DOI:10.1136/bmj.h1035.
30. Bauman N.L., Sandefur C. Restoring Free Speech in Medicine: How state lawmakers can overcome FDA regulations that keep doctors and payers in the dark. Goldwater Institute, at 3, June 6, 2017 [cited by April 01, 2020]. URL: <https://ssrn.com/abstract=2982168>.
31. Bellis J., Kirkham J., Gallagher R.M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested casecontrol study of paediatric inpatients // Arch Dis Child. 2013. Vol. 98.
32. Carleton B.C. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions // Can.J.Pharmacol. 2007. Vol. 14(1). P. 45–47.
33. Code of Federal Regulations. 21CFR312.2. Investigational new drug application [cited by April 01, 2020]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.2>
34. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries // BMJ. 2000. Vol. 320. P. 79–82.
35. Costa H.T.M.L, Costa T.X., Martins R.R., Oliveira A.G. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care // PLoS One. 2018. Vol. 13(9). P. e0204427. DOI:10.1371/journal.pone.0204427.
36. 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. Vol. 32(2). P. 120–124. DOI:10.1371/journal.pone.0204427.
37. Dooms M., Killick J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. The International // Journal of risk and Safety in Medicine. 2017. Vol. 29(1–2). P. 17–23. DOI:10.3233/jrs-170737.
38. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. [cited by April 01, 2020]. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilancepractices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-0.pdf, para VI.A.2.1.2.
39. Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P. Off-label use of drugs in children // American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Pediatrics. 2014. Vol. 133(3). P. 563–567. DOI:10.1542/peds.2013-4060.
40. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study // Pediatric & perinatal drug therapy. 2002. Vol. 5. P. 1.
41. Kalil A.C. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics // JAMA. 2020 Vol. 324. DOI:10.1001/jama.2020.4742.
42. 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. Vol. 103(4). P. e139–42. DOI:10.1111/apa.12541.
43. Kwon J.H., Kim M.J., Bruera S. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit // Journal of Pain and Symptom Management. 2017. Vol. 54(1). P. 46–54. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.014.
44. Lee J.H., Byon H.J., Choi S. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children // J Korean Med Sci. 2018. Vol. 33(37). P. e227. DOI:10.3346/jkms.2018.33.e227.
45. Mello M., Studdert D.M., Brennan T.A. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals // N Engl J Med. 2009. Vol. 360(15). P. 1557–1566. DOI:10.1056/NEJMe0807695
46. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications // Virtual Mentor. 2012. Vol. 14(7). P. 576–581. DOI:10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.
47. Pandolfini C., Bonati M.A literature review on off-label drug use in children // Eur. J. Pediatr. 2005. Vol. 164. P. 552–558.

48. Pandolfini C., Provasi D., Rocchi F. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study // *Acta Paediatr.* 2002. Vol. 91. P. 339–347.
49. Pratico A.D., Longo L., Mansueto S. Off-Label Use of Drugs and Adverse Drug Reactions in Pediatric Units: A Prospective, Multicenter Study // *Curr Drug Saf.* 2018. Vol. 13(3). P. 200–207. DOI:10.2174/1574886313666180619120406.
50. Riordan F.A.I. Use of unlabelled and off-license drugs in children // *BMJ.* 2000. Vol. 320. P. 1210.
51. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy // *J Am Coll Cardiol.* 2008. Vol. 52(3). P. 171–180. DOI:10.1016/j.jacc.2008.03.049.
52. 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. Vol. 42(3). P. 251–258. DOI:10.1111/jcpt.12507.
53. Stafford R.S. Regulating off-label drug use rethinking the role of the FDA // *NEJM.* 2008. Vol. 358. P. 1427–1429.
54. Turner S., Longworth A., Nunn A.J. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study // *BMJ.* 1998. Vol. 316. P. 343–345.
55. Weda M., Hoebert J., Vervloet M. Study on off-label use of medicinal products in the European Union 2017. [cited by Oct 18, 2018] URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf.
56. White A. Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations // *Semin Perinatol.* 2015. Vol. 39(7). P. 537–540. DOI:10.1053/j.semperi.2015.08.008.

References

1. Alekseeva EI, Namazova LS. Jeticheskie voprosy primeneniya lekarstvennyh sredstv v pediatricheskoj praktike pediatricheskij formuljar [Ethical issues of the use of medicines in pediatric practice pediatric form]. *Problemy standartizacii v zdravooohranenii.* 2007;9:27-32. Russian.
2. Beskaravajnaja T. Minzdrav nameren uregulirovat' primenenie lekarstv off label [the Ministry of health intends to regulate the use of medicines off label]. Russian. Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/Minzdrav-nameren-uregulirovat-primenenie-lekarstv-offlabel.html>.
3. Vasilevskij IV. Klinicheskaja farmakologija i pediatricheskaja praktika [Clinical pharmacology and pediatric practice]. *Medicinskie novosti.* 2014;11:6-12. Russian.
4. Vasilevskij IV. Klinicheskaja farmakologija i pediatricheskaja praktika [Clinical pharmacology and pediatric practice]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e.* 2014;6 (12):5-23. Russian.
5. Vol'skaja E. Naznacheniya vne instrukcii – predely i vozmozhnosti [Appointments outside instructions-limits and opportunities]. *Remedium.* 2008;8:6-9. Russian.
6. Vol'skaja E. Uzkie granicy svobody: primenenie lekarstvennyh preparatov vne instrukcii [Narrow borders of freedom: the use of medicines outside the instructions]. *Remedium.* 2017;7-8:6-10. DOI:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10. Russian.
7. Giljarevskij SR. Naznachenie lekarstvennyh preparatov po pokazanijam, ne ukazannym v instrukcii («off-label»): slozhnaja problema sovremennoj klinicheskaj praktiki [Prescribing medicines for indications not specified in the instructions ("off-label"): a complex problem of modern clinical practice]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2020;16(2):324-34. Russian.
8. Gracianskaja AN, Bologov AA, Kostyleva MN., Postnikov S.S. Problema "OFFKLABEL" naznacheniya v pediatricheskom stacionare: opyt RDKB [the Problem of "OFFKLABEL" appointments in a pediatric hospital: the experience of RDKB]. *Detskaja bol'nica.* 2012;4 (50):42-5. Russian.
9. Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistyh zabolevanij pri beremennosti 2018. Nacional'nye rekomendacii (Novaja redakcija: ijul' 2018 goda) [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National recommendations (New edition: July 2018)]. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal.* 2018;23(7):156-200. DOI:10.15829/1560-4071-2018-7-156-200. Russian.
10. Zhuchkov MV, Zaharova SS, Shilin RR. Pravovye i medicinskie aspekty ispol'zovanija lekarstvennyh preparatov «off-label» v dermatovenerologii [Legal and medical aspects of the use of "off-label" medicines in dermatovenerology]. *Consilium Medicum.* 2017;4 (Prilozhenie Dermatologija):14-6. Russian.
11. Zyrjanov SK. Ispol'zovanie nerekomendovannyh lekarstv v pediatrii [Use of non-recommended medications in Pediatrics]. *Recept.* 2006;5(49):43-7. Russian.
12. Zyrjanov SK. Ispol'zovanie nerekomendovannyh lekarstv v pediatrii [Use of non-recommended medications in Pediatrics]. *Pediatrija. Zhurnal im. GN. Speranskogo.* 2005;84(5):19-22. Russian.
13. Ketova GG, Men'shikova SV. Problemy ispol'zovanija lekarstvennyh preparatov v pediatricheskoj praktike [Problems of using medicines in pediatric practice]. *Problemy standartizacii v zdravooohranenii.* 2010;3-4:13-22. Russian.
14. Knjaz'kova II. Nekotorye voprosy klinicheskaj farmakologii v pediatricheskoj praktike [Some questions of clinical pharmacology in pediatric practice]. *Medicinskij zhurnal Zapadnogo Kazahstana.* 2016;4 (52):3-9. Russian.

15. Kosenko VV, Glagolev SV. Organizacija sistemy monitoringa bezopasnosti zaregistririvannyh lekarstvennyh preparatov v Rossijskoj Federacii. [Organization of the system for monitoring the safety of registered medicines in the Russian Federation] Vestnik Roszdravnadzora. 2012;5. Russian.
16. Kostyleva MN, Belousov JuB, Gracianskaja AN, Postnikov SS. Ocenka bezopasnosti lekarstvennoj terapii v klinicheskoj praktike [safety Assessment of drug therapy in clinical practice]. Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija. 2014;7(1):26-31. Russian.
17. Kutehova GV, Lepahin VK, Romanov BK. Vyjavlenie naznachenija lekarstvennyh sredstv s narushenijami predpisaniy instrukcii (OFF-LABEL) v pediatricheskoj praktike [Detection of prescription of medicines with violations of instructions (OFF-LABEL) in pediatric practice]. Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija. 2012;3:23-7. Russian.
18. Marceovich SJu, Navasardjan AN, Komkova NA. Naznachenie lekarstvennyh sredstv ne v sootvetstvii s oficial'noj instrukciej po medicinskomu primeneniju (off-label) [Prescribing medicines not in accordance with the official instructions for medical use (off-label). Possible causes, types and consequences]. Vozmozhnye prichiny, vidy i posledstvija. Pravovoe regulirovanie v Rossijskoj Federacii. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii. 2017;13(5):667-74. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674. Russian.
19. Matveev AV, Krashennikov AE, Egorova EA. Rol' "off-label" naznachenij kak faktora vznikovenija nezhelatel'nyh pobochnykh reakcij na lekarstvennye sredstva v pediatricheskoj praktike [Role of "off-label" prescriptions as a factor in the occurrence of undesirable adverse reactions to medicines in pediatric practice]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2018;13(4):18-24. Russian.
20. Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii "osobennosti ocenki bezopasnosti lekarstvennyh sredstv dlja pediatrii". [Materials of the scientific and practical conference "features of safety assessment of medicines for Pediatrics"] Sechenovskij vestnik. 2012;3 (9):66-73 Russian.
21. Men'shikova SV. Kliniko-jekonomicheskoe obosnovanie lekarstvennogo obespechenija mnogoprofil'nogo pediatričeskogo stacionara [Clinical and economic justification of drug provision in a multidisciplinary pediatric hospital] [dissertation]. Cheljabinsk: Cheljabinskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija; 2010. Russian.
22. Prikaz Minzdrava Rossii (Ministerstvo zdravoohraneniya RF) ot 14 janvarja 2019 g. №4n «Ob utverzhdenii porjadka naznachenija lekarstvennyh preparatov, form recepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, porjadka oforneniya ukazannyh blankov, ih ucheta i hraneniya» Opublikovan na oficial'nom internet-portale pravovoj informacii 27.03.19 g [The order of the MoH of Ukraine (Ministry of health) of 14 January 2019. No. 4n "on approval of the procedure for prescribing medicines, forms of prescription forms for medicines, the procedure for registration of these forms, their accounting and storage" is Published on the official Internet portal of legal information]. Russian. Available from: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>
23. Somova MN, Batishheva GA. Pravovye aspekty naznachenija lekarstvennyh preparatov OFF-LABEL [Legal aspects of prescribing medicines OFF-LABEL]. Prikladnye informacionnye aspekty mediciny. 2016;19(3):139-43. Russian.
24. Titova AR, Aseckaja IL, Zyrjanov SK, Polivanov VA. Nereglamentirovanoe (off-label) primenenie lekarstvennyh preparatov v pediatricheskoj praktike: nereshennye problemy [Unregulated (off-label) use of medicines in pediatric practice: unsolved problems]. Pediatričeskaja Farmakologija. 2015;12(3):304-8. DOI:10.15690/pf.v12i3.1355. Russian.
25. Titova AR, Aseckaja IL, Polivanov VA, Zyrjanov VA, Glagolev SV. Primenenie lekarstvennyh preparatov "OFF-LABEL" u detej v Rossijskoj Federacii: analiz nacional'noj bazy dannyh spontannyh soobshhenij [Use of "OFF-LABEL" medicines in children in the Russian Federation: analysis of the national database of spontaneous messages]. Vestnik Roszdravnadzora. 2017;5:59-62. Russian.
26. Titova AR, Aseckaja IL, Polivanov VA, Zyrjanov SK. Rossijskoe issledovanie «off-label» naznachenij lekarstvennyh preparatov v pediatricheskoj praktike: 2015 god vs 2012 god [Russian study of "off-label" drug prescriptions in pediatric practice: 2015 vs 2012]. Kachestvennaja Kliničeskaja Praktika. 2016;4:54-62. Russian.
27. Fisenko VP, Chichkova NP. Sovremennaja pandemija COVID-19 i lekarstvennye sredstva [Modern COVID-19 pandemic and medicines]. Jeksperimental'naja i kliničeskaja farmakologija. 2020; 83(4):43-4. Russian.
28. Cygankova OV, Batluk TI, Latynceva LD, Platonov DJu, Ahmedzhanov NM. Juridicheskie i medicinskie aspekty naznachenija lekarstvennyh sredstv vne instrukcii [Legal and medical aspects of prescribing medicines outside the instructions. Point of view]. Tochka zrenija. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2019;15(1):130-4. Russian.
29. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA. Statins and congenital malformations: cohort study. BMJ. 2015;350(1):1035. DOI:10.1136/bmj.h1035.
30. Bauman NL, Sandefur C. Restoring Free Speech in Medicine: How state lawmakers can overcome FDA regulations that keep doctors and payers in the dark. Goldwater Institute, at 3, June 6, 2017 [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=2982168>.
31. Bellis J, Kirkham J, Gallagher RM. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested casecontrol study of paediatric inpatients. Arch Dis Child. 2013:98.
32. Carleton BC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. Can.J.Pharmacol. 2007;14(1):45-7.

33. Code of Federal Regulations. 21CFR312.2. Investigational new drug application [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.2>
34. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.
35. Costa HTML Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204427. DOI:10.1371/journal.pone.0204427.
36. 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.
37. Dooms 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.
38. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. [cited by April 01, 2020]. URL: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilancepractices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-0.pdf, para VI.A.2.1.2.
39. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP. 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.
40. Impicciatore Piero, Mohn Angelika, Chiarelli F. Adverse drug reactions to off-label drugs on a paediatric ward: an Italian prospective pilot study. *Pediatric & perinatal drug therapy*. 2002;5:1
41. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;24. DOI:10.1001/jama.2020.4742.
42. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. 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.
43. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S. 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.
44. Lee JH, Byon HJ, Choi S. 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.
45. Mello M, Studdert DM, Brennan TA. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1557-66. DOI:10.1056/NEJMHle0807695
46. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications. *Virtual Mentor*. 2012;14(7):576-81. DOI:10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.
47. Pandolfini C, Bonati MA literature review on off-label drug use in children. *Eur. J. Pediatr*. 2005;164:552-8.
48. Pandolfini C, Provasi D, Rocchi F. The off-label use of drugs in Italy; a prospective, observational, multicentre study. *Acta Paediatr*. 2002;91:339-47.
49. Pratico AD, Longo L, Mansueto S. 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.
50. Riordan FAI. Use of unlabelled and off-license drugs in children. *BMJ*. 2000;320:1210.
51. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;2(3):171-80. DOI:10.1016/j.jacc.2008.03.049.
52. Saiyed MM, Ong PS, 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.
53. Stafford RS. Regulating off-label drug use rethinking the role of the FDA. *NEJM*. 2008;358:1427-9.
54. Turner S, Longworth A, Nunn AJ. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316:343-5.
55. 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.
56. 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.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Хадарцева К.А. Юридические аспекты применения лекарственных средств по иному назначению (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №3. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-3.pdf> (дата обращения: 05.06.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Ivanov DV, Khadartseva KA Juridicheskie aspekty primeneniya lekarstvennyh sredstv po inomu naznacheniju (obzorn literatury) [Legal aspects off-label-use of drugs (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Jun 05];3 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16654

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/e2020-3.pdf>