

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П.,  
Бернс С. А., Булгакова Е. С., Орлов Д. О., Белкин И. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии  
и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ OFF-LABEL ВРАЧАМИ КЛИНИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка частоты назначения лекарственных препаратов (ЛП) off-label в практике врачей клинических специальностей и информированность респондентов о процедуре обоснованного назначения ЛП off-label.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Материал и методы   | Выборка была сформирована из 542 врачей клинических специальностей, работающих в определенных медицинских организациях 28 субъектов Российской Федерации. Респондентам было предложено пройти удаленное анонимное анкетирование с целью оценки опыта назначения ЛП off-label взрослым пациентам.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Результаты          | Назначение ЛП не в соответствии с официально утвержденной инструкцией по медицинскому применению (off-label, или «вне инструкции») является актуальной проблемой мирового здравоохранения в связи с недостаточностью убедительных научных доказательств безопасности такого применения. Анализ информации по вопросам назначения ЛП off-label в настоящее время – одна из задач национальных медицинских исследовательских центров в соответствии с федеральным проектом «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий». Согласно ответам о частоте назначения ЛП off-label, 67,5% опрошенных считали, что не имеют опыта назначения ЛП off-label, 27,7% ответили «редко» или «иногда», 4,8% – «часто» и «очень часто». Специальности, врачи которых чаще прибегают к использованию ЛП off-label (50% и более): акушерство и гинекология, педиатрия, ревматология, гематология, пульмонология. Сравнительно редко используют ЛП off-label в структуре своей специальности кардиологи (19,6%), неврологи (28,6%) и клинические фармакологи (22,2%); 40% ЛП off-label относились к перечню ЛП, используемых при лечении COVID-19. При исключении из полученного списка ЛП off-label, которые использовались с целью терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно метформина, ритуксимаба и тиоктовой кислоты; 65% респондентов оценили свои знания об использовании ЛП off-label как недостаточные. Кроме того, 75% респондентов считают для себя полезным получение дополнительной информации о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике. |
| Заключение          | Анкетирование показало существующую потребность врачей в информации о рисках использования ЛП off-label в клинической практике.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ключевые слова      | Off-label; «вне инструкции»; лекарственные препараты off-label; врачи клинических специальностей; анкетирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Для цитирования     | Drapkina O.M., Shepel R.N., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Berns S.A., Bulgakova E.S. et al. Assessment of Awareness and Experience of Using off-label Drugs by Doctors of Clinical Specialties. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(5):41–50. [Russian: Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Бернс С.А., Булгакова Е.С. и др. Оценка информированности и опыт применения лекарственных препаратов off-label врачами клинических специальностей. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):41–50].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Автор для переписки | Шепель Руслан Николаевич. Email: r.n.shepel@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) не в соответствии с официально утвержденной инструкцией по медицинскому применению (off-label, или «вне инструкции» – «применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» [1]) является актуальной проблемой мирового здравоохранения в связи с недостаточностью убедительных научных доказательств о безопасности такого применения.

В практической медицинской деятельности нередки клинические ситуации, когда врач, зная о потенциально высокой клинической эффективности надлежащим образом зарегистрированного на территории Российской Федерации ЛП, принимает решение о его назначении пациенту «вне инструкции». Для обоснованного решения важно учитывать основные факторы, определяющие пользу назначения ЛП: особенности пациента (пожилой возраст, беременность, лактация), тяжесть заболевания,

доказательства пользы ЛП и вероятные нежелательные реакции. Преобладание потенциальных преимуществ перед вредом наиболее очевидно при соблюдении следующих условий: пациент мало подвержен нежелательным реакциям; заболевание является тяжелым; описана высокая и доказанная эффективность ЛП; нежелательные реакции хорошо изучены, маловероятны и несущественны. Знание перечисленных нюансов особенно важно, когда врач, выписывающий рецепт, отклоняется от разрешенных режимов использования [2, 3].

Законодательно не запрещенное назначение ЛП off-label, тем не менее, повышает личную ответственность медицинского работника за возможные риски для здоровья пациента, в связи с чем такое назначение должно быть оправданным и обоснованным [4–8]. Критерии обоснованного назначения ЛП off-label наиболее четко сформулированы в германской системе фармацевтического права. Согласно Declaration on Good off-label Use Practice (GOLUP-Declaration), разработанной экспертной группой European Medicines Agency (2016 г.), назначение ЛП off-label считается обоснованным в случае соблюдения определенных критериев (рис. 1, адаптировано из GOLUP-Declaration [9]).

В отечественной клинической практике юридически не закреплены, однако широко используются следующие критерии обоснованности off-label назначения ЛП:

- наличие у пациента тяжелого, угрожающего жизни или существенно снижающего качество жизни заболевания;
- отсутствие ЛП, зарегистрированных по этим показаниям или в этой возрастной группе;
- научно обоснованные основания ожидать, что в данной клинической ситуации у конкретного пациента

может быть достигнут лечебный или паллиативный эффект при использовании данного ЛП.

С юридической точки зрения, назначение ЛП off-label в российской медицине должно сопровождаться обоснованием в первичной медицинской документации (часто с протоколом врачебной комиссии или консилиума) и получением от пациента информированного согласия на лечение [10].

Анализ информации по вопросам назначения ЛП off-label в настоящее время является одной из задач национальных медицинских исследовательских центров в соответствии с федеральным проектом «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий». В России системный сбор статистических данных по назначению ЛП off-label преимущественно ограничен ситуациями с развитием нежелательных реакций [11]. Однако по зарубежным оценкам, частота назначения ЛП off-label при оказании медицинской помощи взрослым в стационарных условиях может колебаться от 7 до 95%, а в амбулаторных – от 6 до 72% [12], что указывает на частое применение ЛП off-label в клинической практике.

В рамках реализации функций ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, с целью сбора информации по назначению ЛП off-label было спланировано открытое наблюдательное проспективное нерандомизированное клиническое исследование.

## Цель

Оценка частоты назначения ЛП off-label в практике врачей клинических специальностей и информированности респондентов о процедуре обоснованного назначения ЛП off-label.

Рисунок 1. Критерии обоснованного применения лекарственных препаратов (ЛП) off-label согласно GOLUP-Declaration



## Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Выборка была сформирована из врачей клинических специальностей, работающих в определенных медицинских организациях 28 субъектов Российской Федерации.

За критерий включения принимали наличие клинической практики в выбранной для исследования медицинской организации. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании. Набор респондентов проводили с методической поддержкой главных внештатных специалистов по терапии соответствующих субъектов и федеральных округов. Респондентам было предложено пройти удаленное анонимное анкетирование (табл. 1).

**Таблица 1.** Опросник для оценки опыта назначения лекарственных препаратов (ЛП) off-label врачами клинических специальностей взрослым пациентам (разработан на основе адаптированного опросника для оценки частоты применения лекарственных препаратов off-label в педиатрии [13])

| Вопрос                                                                                                                            | Вариант ответа (если предполагаются)                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1. Субъект Российской Федерации                                                                                                 | Перечень субъектов страны                                                                                                                                                                         |
| 1.2. Место Вашей работы                                                                                                           | <input type="checkbox"/> Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника                  |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> В дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения) |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение)                                                                                 |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Другое (указать)                                                                                                                                                         |
| 1.3. Специальность, по которой Вы работаете                                                                                       |                                                                                                                                                                                                   |
| 2. Как часто вы назначаете ЛП off-label (по показаниям, не утвержденным инструкцией ЛП)?                                          | <input type="checkbox"/> Очень часто                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Часто                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Иногда                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Редко                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Никогда                                                                                                                                                                  |
| 3. Какие ЛП Вы назначали в форме off-label? (указать один или несколько ЛП)                                                       | 3.1. МНН – международное непатентованное название (указать название действующего вещества)                                                                                                        |
|                                                                                                                                   | 3.2. Торговое название ЛП (указать)                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                   | 3.3. По какому параметру Ваше предписание не соответствовало официальной инструкции к ЛП (выбрать один или несколько)?                                                                            |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Особая группа пациентов (беременные, пожилые и др.)                                                                                                                      |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Показания к медицинскому применению ЛП                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Противопоказания к медицинскому применению ЛП                                                                                                                            |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Кратность приема ЛП                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Доза ЛП                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Способ применения (путь введения) ЛП                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Продолжительность приема ЛП                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Другое (указать)                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                   | 3.4. Главная причина назначения Вами данного ЛП off-label? (указать)                                                                                                                              |
| 4. По Вашему мнению, в какой степени использование ЛП off-label влияет на корректность лечения?                                   | <input type="checkbox"/> Значительно                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Незначительно                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> В малой степени                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Не влияет                                                                                                                                                                |
| 5. Согласно Вашему опыту, какие риски связаны с использованием ЛП off-label?                                                      | <input type="checkbox"/> Развитие нежелательных побочных реакций                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Неэффективность или недостаточная эффективность ЛП                                                                                                                       |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Другое (указать)                                                                                                                                                         |
| 6. Считаете ли Вы достаточными свои знания об использовании ЛП off-label?                                                         | <input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Нет                                                                                                                                                                      |
| 7. Интересно ли Вам будет получить дополнительную информацию о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике? | <input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> Нет                                                                                                                                                                      |

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (США) и Microsoft Office Excel 2016 (США). Определяли нормальность распределения методами Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Качественные показатели сравнивали по таблицам сопряженности 2×2 с использованием критерия Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

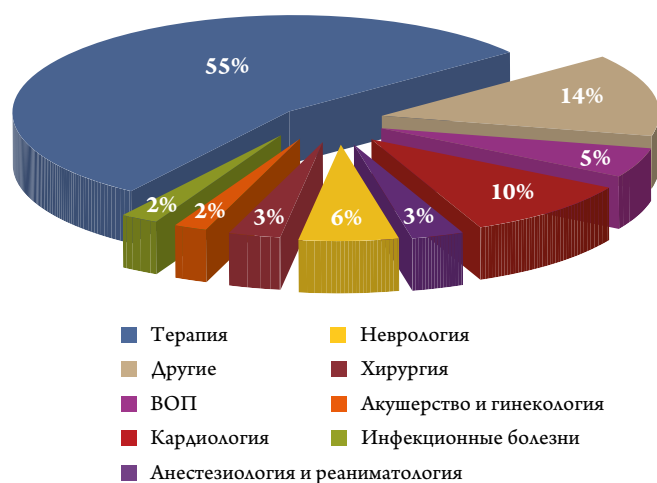
Исследование было проведено с августа по сентябрь 2020 г. Опросник полностью заполнили 542 респондента из следующих субъектов Российской Федерации: Вологодская область, Воронежская область, г. Севастополь, Забайкальский край, Калининградская область, Камчатский край, Кемеровская область, Курская область, Московская область, Мурманская область, Нижегородская область, Новосибирская область, Омская область, Оренбургская область, Пензенская область, Приморский край, Республика Алтай, Республика Дагестан, Республика Марий Эл, Республика Мордовия, Республика Татарстан, Ростовская область, Рязанская область, Сахалинская область, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Чувашия, Челябинская область.

### Общая характеристика респондентов

Опросник заполнили врачи 25 специальностей. В качестве основной специальности 297 (55%) респондентов указали терапию, 56 (10%) – кардиологию, 35 (6%) – неврологию, 29 (5%) – общую врачебную практику (рис. 2).

В общей структуре преобладали врачи, работавшие в амбулаторных условиях, – 334 (62%) респондента, 176 (33%) работали в стационаре (рис. 3).

Рисунок 2. Структура специальностей респондентов



ВОП – врач общей практики

Доля амбулаторных работников среди респондентов, указавших специальности «терапия» и «неврология», была сопоставима с общей структурой. Респонденты, указавшие специальность «терапия», работали амбулаторно в 67% случаев, в круглосуточном стационаре – 28% и в дневном стационаре – 5%. Среди специальности «неврология» распределение по месту работы было схожим: амбулаторно – 66%, дневной стационар – 23% и круглосуточный стационар – 11%. Среди респондентов по специальности «кардиология» доли работавших в круглосуточном стационаре и в амбулаторном звене были сопоставимы (43 и 46% соответственно). Среди врачей, отметивших своей специальностью «общая врачебная практика», 66% работали амбулаторно, 23% в круглосуточном стационаре и 11% в дневном стационаре (рис. 4).

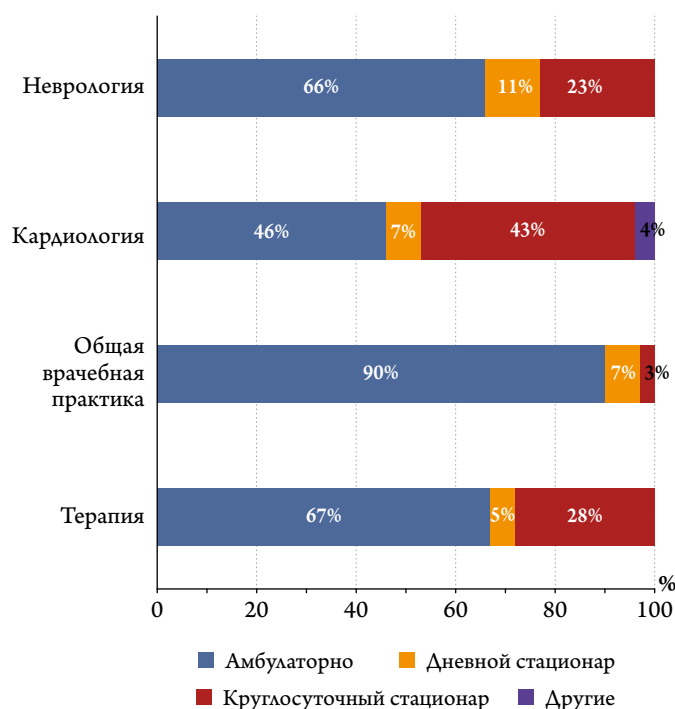
### Опыт назначения респондентами ЛП off-label

Согласно ответам о частоте назначения ЛП off-label, 366 (67,5%) опрошенных считали, что не имеют опыта назначения ЛП off-label, и только 4,8% (26 опрошенных) часто и очень часто назначают ЛП off-label (рис. 5). В большинстве случаев назначение ЛП «вне инструкции» обусловлено лечением пациентов с COVID-19. Только в единичных случаях респонденты-терапевты указывали такой опыт off-label назначений, как назначение омега-3 для профилактики эрозивно-язвенных поражений, ассоциированных с приемом нестероидных про-

Рисунок 3. Места работы респондентов



**Рисунок 4.** Структура рабочих мест респондентов по специальностям «терапия», «общая врачебная практика», «кардиология», «неврология»

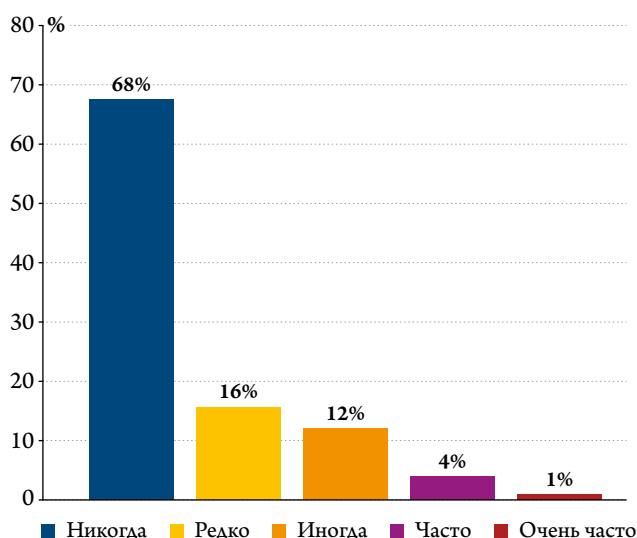


тивовоспалительных препаратов; назначение метформина для лечения ожирения.

#### Опыт назначения лекарственных препаратов off-label в зависимости от специальности респондентов

При сравнении структуры специальностей респондентов в зависимости от факта использования ЛП off-label установлен близкий к критическому уровень значимости различий распределения исследуемых ( $p=0,064$ ).

**Рисунок 5.** Частота назначения лекарственных препаратов off-label



Среди респондентов можно выделить специальности, врачи которых чаще прибегают к использованию ЛП off-label (50% и более респондентов с указанной специальностью используют ЛП off-label): акушерство и гинекология, педиатрия, ревматология, гематология, пульмонология (табл. 2). Сравнительно редко используют ЛП off-label в структуре своей специальности кардиологи (19,6%), неврологи (28,6%) и клинические фармакологи (22,2%).

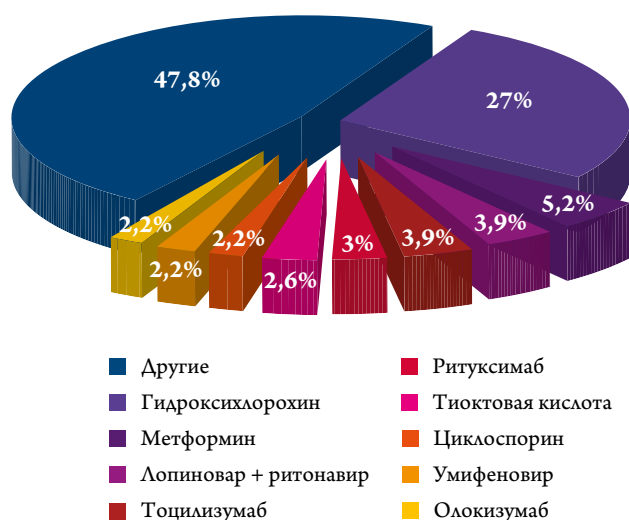
Среди врачей специальности «акушерство и гинекология» (50% респондентов используют ЛП off-label) назначения не соответствовали официальной инструкции по причине особой группы пациенток (беременные и др.), несоблюдения продолжительности приема и показаний к применению гомеопатического препарата.

Среди педиатров (55,6% респондентов используют ЛП off-label) в качестве причины назначения также преобладают возрастные особенности пациентов и в одном случае – путь введения ЛП.

**Таблица 2.** Разница по частоте использования лекарственных препаратов (ЛП) off-label в клинической практике специалистов-респондентов в зависимости от специальности

| Специальность респондента       | Факт использования ЛП off-label в клинической практике |      |                    |      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|------|--------------------|------|
|                                 | не используют (n=366)                                  |      | используют (n=176) |      |
|                                 | абс.                                                   | %    | абс.               | %    |
| Терапия                         | 204                                                    | 68,7 | 93                 | 31,3 |
| Общая врачебная практика        | 17                                                     | 58,6 | 12                 | 41,4 |
| Кардиология                     | 45                                                     | 80,4 | 11                 | 19,6 |
| Неврология                      | 25                                                     | 71,4 | 10                 | 28,6 |
| Инфекционные болезни            | 5                                                      | 55,6 | 4                  | 44,4 |
| Анестезиология и реаниматология | 9                                                      | 60,0 | 6                  | 40,0 |
| Акушерство и гинекология        | 5                                                      | 50,0 | 5                  | 50,0 |
| Педиатрия                       | 4                                                      | 44,4 | 5                  | 55,6 |
| Ревматология                    | 2                                                      | 40,0 | 3                  | 60,0 |
| Пульмонология                   | 1                                                      | 16,7 | 5                  | 83,3 |
| Гематология                     | 1                                                      | 16,7 | 5                  | 83,3 |
| Клиническая фармакология        | 7                                                      | 77,8 | 2                  | 22,2 |
| Гастроэнтерология               | 3                                                      | 75   | 1                  | 25   |
| Хирургия                        | 10                                                     | 66,7 | 5                  | 33,3 |
| Эндокринология                  | 6                                                      | 75   | 2                  | 25   |
| Оториноларингология             | 4                                                      | 100  | 0                  | 0    |
| Генетика                        | 0                                                      | 0    | 1                  | 100  |
| Онкология                       | 2                                                      | 66,7 | 1                  | 33,3 |
| Офтальмология                   | 4                                                      | 57,1 | 3                  | 42,9 |
| Физиотерапия                    | 1                                                      | 100  | 0                  | 0    |
| Нефрология                      | 1                                                      | 100  | 0                  | 0    |
| Травматология и ортопедия       | 2                                                      | 66,7 | 1                  | 33,3 |
| Стоматология                    | 5                                                      | 100  | 0                  | 0    |
| Врач-стажер                     | 1                                                      | 100  | 0                  | 0    |
| Другая                          | 1                                                      | 50   | 1                  | 50   |

**Рисунок 6.** Структура назначения отдельных лекарственных препаратов среди назначавшихся off-label



Среди ревматологов (60% респондентов используют ЛП off-label) назначение ЛП не соответствовало утвержденным инструкцией показаниям, в одном случае причиной была особая группа пациентов.

Среди гематологов (83,3% респондентов используют ЛП off-label) назначение ЛП во всех случаях не соответствовало инструкции в отношении показаний к применению.

Среди врачей по специальности «пульмонология» (83,3% респондентов используют ЛП off-label) критерием было несоответствие показаний к медицинскому применению ЛП, в одном случае – особая группа пациентов и в еще одном – продолжительность приема ЛП.

#### Наиболее часто назначаемые off-label лекарственные препараты

При детализации информации по поводу применения конкретных ЛП off-label, 40% указанных препаратов относились к перечню ЛП, используемых при лечении COVID-19, поскольку исследование проводилось в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

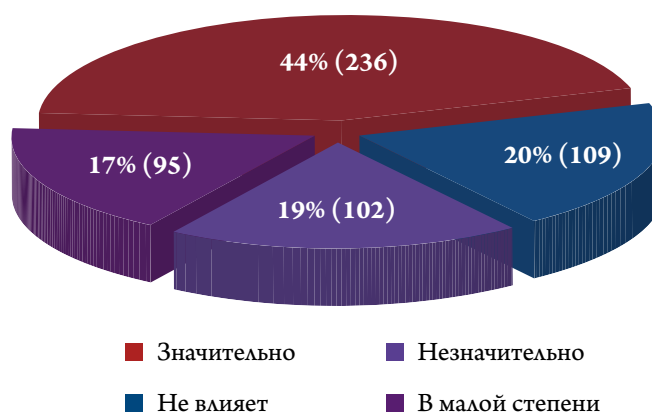
Наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно следующих ЛП: гидроксихлорохин – 27,0%, метформин – 5,2%, лопинавир + ритонавир – 3,9%, тоцилизумаб – 3,9%, ритуксимаб – 3,0% (рис. 6); 47,8% были представлены различными редко назначаемыми ЛП, случаи назначения каждого из которых составили менее 2% в общей структуре.

При исключении из полученного списка ЛП off-label, которые использовались с целью терапии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее частое использование ЛП off-label зарегистрировано относительно метформина, ритуксимаба и тиоктовой кислоты.

**Таблица 3.** Частота использования лекарственных препаратов off-label в клинической практике специалистов-респондентов в зависимости от места работы

| Место работы специалиста | Факт использования ЛП off-label в клинической практике |      |                    |      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|------|--------------------|------|
|                          | не используют (n=366)                                  |      | используют (n=176) |      |
|                          | абс.                                                   | %    | абс.               | %    |
| Амбулаторный прием       | 233                                                    | 63,7 | 101                | 57,4 |
| Дневной стационар        | 20                                                     | 5,5  | 8                  | 4,6  |
| Круглосуточный стационар | 111                                                    | 30,3 | 65                 | 36,9 |
| Другое                   | 2                                                      | 0,5  | 2                  | 1,1  |

**Рисунок 7.** Структура ответов по влиянию лекарственных препаратов off-label на корректность лечения



#### Сравнительная оценка частоты использования лекарственных препаратов off-label в клинической практике в зависимости от места работы респондента

При сравнении факта использования ЛП off-label в зависимости от места работы специалиста (табл. 3) существенные различия не выявлены ( $p=0,375$ ). Среди врачей в каждой структуре оказания медицинской помощи было равнозначное количество специалистов, как использующих, так и не использующих ЛП off-label.

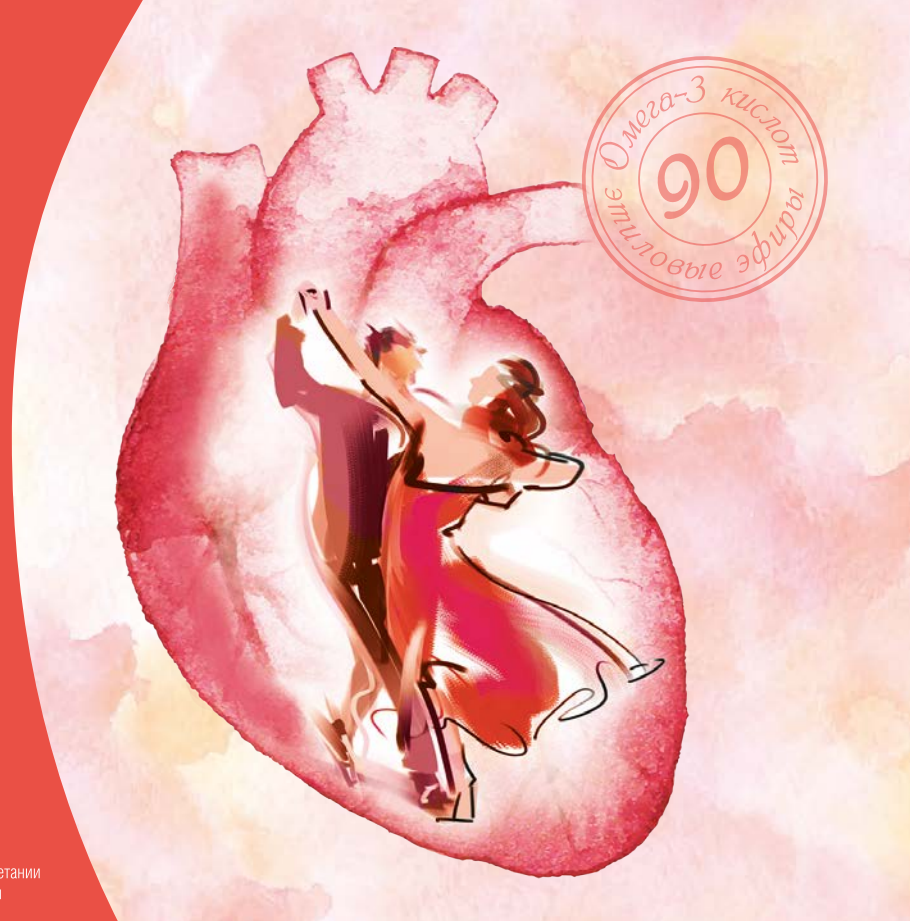
#### Оценка влияния назначения лекарственных препаратов off-label на корректность лечения

Проведен анализ в отношении влияния использования ЛП off-label на корректность лечения пациентов. При этом 236 (44%) респондентов считают, что использование ЛП off-label значительно влияет на корректность лечения, в том числе не имеющие опыта практического применения ЛП off-label (64% ответивших); 109 (20%) ответили, что применение ЛП off-label не влияет на корректность лечения; следует уточнить, что 87% из них не имели опыта применения ЛП off-label (рис. 7).



- Способствует восстановлению клеток сердца<sup>\*, 1, 2</sup>
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%<sup>\*, 3</sup>
- Хорошо переносится при длительной терапии<sup>\*, 4, 5</sup>

\* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



# ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ



## ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА<sup>\*, 6</sup>

**Омакор.** Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства\*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % ([2–26]  $p = 0,0226$ ) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % ([5–32]  $p = 0,0082$ ). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % ( $p = 0,041$ ), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % ( $p = 0,009$ ), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % ( $p = 0,013$ ). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы\*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие\*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастрозофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания\*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами\*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. \* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3–Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223–1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

**Рисунок 8.** Структура ответов по рискам, связанным с использованием лекарственных препаратов off-label



#### Оценка рисков, связанных с использованием лекарственных препаратов off-label

В отношении рисков назначений ЛП off-label 88 (50%) из 176 врачей, сообщивших об опыте использования ЛП off-label, отметили развитие нежелательных побочных реакций, 73 (41%) – неэффективность или недостаточную эффективность используемого ЛП (рис. 8). В то же время 10 (6%) врачей полагают, что риски при использовании ЛП off-label отсутствуют, а 5 (3%) указали вероятность наступления юридической ответственности для медицинской организации.

#### Самооценка знаний респондентов и заинтересованности в повышении информированности о применении лекарственных препаратов off-label в клинической практике

Обращает внимание, что 355 (65%) респондентов оценили свои знания об использовании ЛП off-label как недостаточные.

Еще большее число врачей (75%) считают полезным для себя получение дополнительной информации о рисках и пользе использования ЛП off-label в клинической практике.

#### Обсуждение

В ходе настоящего исследования установлена относительно невысокая частота сообщений о назначении ЛП off-label. Согласно сходному исследованию Е.Ю. Кузнецовой и соавт. [14], выполненному на меньшем объеме выборки, 82% терапевтов и 100% педиатров из опрошенных использовали практику назначения ЛП off-label. В настоящем исследовании наиболее частое использование ЛП off-label было зарегистрировано среди врачей, работающих с особыми группами пациентов, по этиче-

ским соображениям исключаемых из участия в клинических исследованиях (дети, беременные женщины). Тем не менее частое назначение ЛП off-label также встречалось в ревматологии и пульмонологии. Не выявлено различий по частоте использования ЛП off-label в зависимости от места работы специалиста (амбулаторный или стационарный этап). В целом 32,5% респондентов назначали ЛП «вне инструкции», при этом к категории частого и очень частого назначения относились 4,8% врачей.

При анализе информации по поводу применения ЛП off-label почти в половине случаев ЛП использовались для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, согласно временным методическим рекомендациям [15]. Пандемия несколько нарушила идею проведения исследования, поскольку внимание большинства врачей было сосредоточено на лечении пациентов с COVID-19. Однако при обращении к источникам литературы видно, что наибольшая доля назначений ЛП с нарушением инструкции по применению приходится на сердечно-сосудистые ЛП (код С по анатомо-терапевтико-химической классификации ВОЗ, АТХ) – 67,2%, наименьшая – на ЛП для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны (код G), однако препараты указанных групп назначались в данной популяции достаточно редко [16].

В исследовании на базе Российской детской клинической больницы г. Москвы доля назначения ЛП off-label составляла в отделениях различных профилей от 17 до 96%. Нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению ЛП наиболее часто касались таких позиций, как нарушение возрастных ограничений (32%) [17].

Настораживает то, что 6% врачей, назначавших ЛП off-label, уверены, что риски при использовании ЛП off-label вовсе отсутствуют, а 20% респондентов убеждены, что использование ЛП off-label не влияет на корректность лечения. Несмотря на достаточно серьезную юридическую ответственность в ряде европейских стран, ситуация с назначением ЛП off-label складывается также не лучшим образом. Так, по данным исследования F. Saullo и соавт. [13], в котором было опрошено 85 врачей из Общества педиатров Калабрии, 88% опрошенных специалистов не располагают достаточной информацией о соотношении пользы и риска назначений ЛП off-label, однако 40% из них часто прибегают к подобной практике. Чаще всего назначения с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛП касаются терапии респираторных заболеваний у детей и лечения пациентов в возрасте, для которого назначаемый ЛП не рекомендован [13]. В 2016 г. А.Р. Титова и соавт. [18] опубликовали данные российского исследования назначений ЛП off-label в педиатрической практике в 2012 и 2015 гг. Обнаружено, что ЛП, ассоциированные с развитием клинически значимых осложнений фармако-

терапии, рекомендовались с нарушением официальных инструкций в 58,7% случаев в 2012 г. и в 47,5% в 2015 г.

На законодательном уровне единого алгоритма по оценке действий медицинских работников, назначающих ЛП off-label, в отечественной практике не выработано. Однако имеется ряд косвенных санкций и предписаний по использованию ЛП «вне инструкции», что может привести к юридической ответственности как медицинского работника, так и медицинских организаций [5].

Значимым является совершенствование системы национального фармаконадзора в области контроля назначений ЛП off-label. Существенный вклад в решение этой проблемы могут внести работники практического звена здравоохранения путем своевременного информирования официальных органов фармаконадзора о выявляемых нежелательных реакциях [19, 20].

## Заключение

Несмотря на сравнительно редкое назначение лекарственных препаратов (ЛП) off-label по результатам проведенного исследования и данным литературных источников, анкетирование показало существующую потребность врачей в информации о рисках использования ЛП off-label в клинической практике. Особенностью 2020 г., значительно повысившей актуальность данной темы, стало обширное использование ЛП off-label в лечении COVID-19. Планируется проведение повторного исследования частоты использования лекарственных препаратов off-label после окончания пандемии COVID-19 для сопоставления результатов.

## Участники исследования:

**Руководитель исследования:** Драпкина О. М. (г. Москва), координатор исследования: Шепель Р. Н. (г. Москва); **Ответственные исполнители исследования:** Абдулганиева Д. И. (г. Казань), Бабичева С. Д. (г. Курск), Бакулин И. Г. (г. Санкт-Петербург), Банищиков Г. Т. (г. Вологда), Быкова С. С. (г. Оренбург), Власова Е. Е. (г. Пенза), Гавриляк В. Г. (г. Севастополь), Дуничева О. В. (г. Новосибирск), Жилина А. А. (г. Чита), Иванова Э. В. (г. Чебоксары), Королева Т. А. (г. Ростов-на-Дону), Кулакова Н. В. (г. Владивосток), Куняева Т. А. (г. Саранск), Ливзан М. А. (г. Омск), Маммаев С. Н. (г. Махачкала), Маурер Е. Г. (г. Петропавловск-Камчатский), Медведова И. В. (г. Тюмень), Мешкова В. М. (г. Мурманск), Мищенко А. Л. (г. Челябинск), Невзорова В. А. (г. Владивосток), Оконечникова Н. С. (г. Тюмень), Перишина Н. К. (г. Нижний Новгород), Санина Н. П. (г. Москва), Табачнова Н. С. (г. Йошкар-Ола), Тараник М. Б. (г. Сургут), Тен Тальма М. Е. (г. Южно-Сахалинск), Токарева Л. И. (г. Кемерово), Тохнина А. В. (г. Горно-Алтайск), Тюрчина О. М. (г. Рязань), Усачева Е. В. (г. Омск), Чесникова А. И. (г. Ростов-на-Дону), Шарапова Ю. А. (г. Воронеж), Шеинская И. М. (г. Калининград).

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 10.01.21

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U.S-Food and Drug Administration. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs 'Off Label'. 2019. [Internet] 2019. Available at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
2. Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Platonov D.Yu., Akhmedzhanov N.M. Legal and Medical Aspects of Off-Label Medication Use. Point of View. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):130–4. [Russian: 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):130–4]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
3. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(12):2615–25. DOI: 10.1111/bcp.13394
4. Mishinova S.A., Zhuravkov A.A., Zhuravko V.K. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. Good Clinical Practice. 2020;S4:120–9. [Russian: Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020;S4:120–9]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-120-129
5. Gabay P.G., Bagmet N.A. Off-label use of pharmaceutical drugs: liability of medical officer and medical institution. Russian Detective. 2017;17:19–24. [Russian: Табай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств офф-лейбла: ответственность медицинского работника и медицинской организации. Российский следователь. 2017;17:19–24]
6. Martsevich S.Yu., 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. [Russian: Марцевич С.Ю., Навасарджан А.Р., Комкова Н.А. Внешний вид, 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
7. Volskaya E.A. Off-label use - limitations and opportunities. Remedium. 2008;8:6–9. [Russian: Вольская Е.А. Назначения вне инструкции – пределы и возможности. Ремедиум. 2008;8:6–9]
8. Volskaya E.A. Narrow limits of freedom: off label use of medicinal products. Remedium. 2017;7–8:6–10. [Russian: Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. Ремедиум. 2017;7-8:6-10]. DOI: 10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
9. Dooms M. Declaration on Good Off-Label Use Practice. Av. at: <http://www.braincouncil.eu/golup/wp-content/uploads/2015/05/GOLUP-declaration.pdf>.
10. Mustafina-Bredikhina D.M. Off-label prescription drugs use: international practice and perspectives on Russia. Neonatology: news, options, training. 2015;1(7):77–9. [Russian: Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: между-

- народный опыт и перспективы в России. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015;1(7):77-9]
11. Zhuchkov M.V., Zakharova S.S., Shilin R.R., Zhuchkova U.V. Legal and medical aspects of off-label use of drugs in dermatology. *Dermatology. Supplement to the journal Consilium Medicum*. 2017;4:14–6. [Russian: Жучков М.В., Захарова С.С., Шилин Р.Р., Жучкова У.В. Правовые и медицинские аспекты использования лекарственных препаратов off-label в дерматовенерологии. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;4:14–6]
  12. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017. Av. at: [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).
  13. Saullo F, Saullo E, Caloiero M, Menniti M, Carbone C, Chimiri S et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013;4(5):51–4. DOI: 10.4103/0976-500X.120960
  14. Kuznetsova E.Yu., Ovchinnikova P.P., Semyoncheva A.S. The problem of using drugs off-label in Russia. *International scientific research journal*. 2020;9–1(99):133–8. [Russian: Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнцева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов off-label в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9-1(99):133-8]. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022
  15. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf). 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf)]
  16. Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health*. 2013;13(1):631. DOI: 10.1186/1471-2458-13-631
  17. Gratsyanskaya A.N., Bolotov A.A., Kostyleva M.N., Postnikov S.S. The use of drugs off label in pediatric practice. Experience of a multidisciplinary pediatric hospital. Deputy chief physician. 2012;8(75):46–53. [Russian: Грацианская А.Н., Болотов 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(75):46-53]
  18. 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. *Good Clinical Practice*. 2016;4:54–62. [Russian: Титова А.Р., Асеецкая 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]
  19. Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 No. 1071 (ed. of 16.07.2020) 'On Approval of the Procedure for Pharmacovigilance' (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 20.03.2017 № 46039). Av. at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_214216/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/). 2017. [Russian: Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 № 46039). Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_214216/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/)]
  20. 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. [Russian: Титова А.Р., Асеецкая 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