

## Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации

И.Н. Барышникова<sup>1</sup>, Г.Г. Кетова<sup>1,3</sup>, Г.Р. Зарипова<sup>2,3</sup>,  
Ю.Ю. Шамурова<sup>1</sup>, А.И. Кузин<sup>2</sup>, О.М.Шамина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии и клинической фармакологии и <sup>2</sup>Кафедра клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, <sup>3</sup>Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

**Для корреспонденции:**  
И.Н. Барышникова.  
Челябинск, 454092, ул.  
Воровского, 64. ter-  
dian@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Барышникова И.Н.,  
Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р.  
и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):73-79 [Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):73-79 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-73-79.

В статье рассмотрены основные нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации (РФ), проведен анализ возможных процессуальных последствий для лечащего врача и медицинской организации при причинении вреда здоровью и/или жизни пациента. Обозначены основные проблемы законодательства РФ, регламентирующего порядок назначения лекарственных препаратов не по инструкции, которые требуют уточнения и пересмотра, и предложены возможные пути их решения.

**Ключевые слова.** *Лекарственные препараты off-label, назначение off-label, причинение вреда здоровью и /или жизни пациента.*

Одной из серьезных и нерешенных проблем практического здравоохранения остается применение лекарственных препаратов не по инструкции или off-label. В Российской Федерации (РФ) под это понятие попадает назначение лекарственных средств по показаниям и другим параметрам (доза, способ введения и т.п.), не указанным в инструкции по медицинскому применению [1]. Законодательством РФ окончательно не регламентирован порядок назначения лекарственных препаратов не по инструкции, поэтому при наступлении неблагоприятных событий лечащий врач и медицинская организация несут все риски и ответственность.

Целью данной статьи были разъяснение правовых норм, регулирующих назначение лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в РФ, и анализ возможных процес-

суальных последствий для лечащего врача и медицинской организации при причинении вреда здоровью или жизни пациента.

### Применение лекарств не по инструкции в практическом здравоохранении

К применению лекарственного препарата не по инструкции (off-label) в клинической практике можно отнести использование лекарственного препарата не по показаниям, указанным в инструкции, применение при наличии противопоказаний и у другой возрастной группы пациентов, изменения режима дозирования, кратности применения или пути введения, а также назначение лекарственного препарата, не зарегистрированного в РФ. В связи с отсутствием единого регламентированного порядка назначения лекарственного препарата не по инструкции многие лечебные учреждения утверждают локальные приказы, устанавливающие порядок назначения лекарственных препаратов off-label. Основаниями для применения лекарственных препаратов не по инструкции обычно служат жизнеугрожающее состояние пациента, отсутствие лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ для лечения конкретного заболевания, а также возможность достижения положительного лечебного эффекта у пациента с учетом результатов клинических исследований.

В клинической практике назначение лекарственных препаратов off-label осуществляется по решению врачебной комиссии и врачебного консилиума с участием профильных специалистов и врача клинического фармаколога. Решение консилиума

должно содержать аргументированное обоснование необходимости назначения лекарственного препарата не по инструкции. При этом обязательно оценивается соизмеримость возможного риска с ожидаемой пользой лечения. Решение консилиума документируется в медицинской истории болезни или амбулаторной карте пациента и подписывается всеми членами врачебного консилиума. Необходимым условием является подписание информированного согласия пациента или его законного представителя, в котором должны содержаться сведения о всех возможных рисках и нежелательных реакциях, а также особенностях применения данного препарата с указанием режима дозирования, кратности приема, пути введения и т.д. После заключения врачебного консилиума и подписания информированного добровольного согласия пациента на использование лекарственного препарата не по инструкции проводится заседание врачебной комиссии, в состав которой, как правило, входят председатель – главный врач или заместитель главного врача, профильные специалисты и врач клинический фармаколог. Протокол врачебной комиссии обязательно заверяется подписями всех членов комиссии. По тому же алгоритму осуществляется и назначение лекарственного препарата, который не зарегистрирован в РФ, однако в данном случае этот порядок регламентирован Приказом Минздрава России от 09.08.2005 N 494 [2].

В клинической практике врачи различных специальностей часто сталкиваются с необходимостью назначения лекарственных препаратов не по инструкции. Примером может служить назначение в терапевтических дозах цианокобаламина беременным женщинам и женщинам в период грудного вскармливания для лечения  $B_{12}$ -дефицитной анемии. В официальной инструкции указано, что цианокобаламин противопоказан при беременности и грудном вскармливании [3], а в клинических рекомендациях по лечению  $B_{12}$ -дефицитной анемии отсутствует протокол ее лечения у женщин во время беременности и лактации [4]. Дилеммой для акушеров-гинекологов является назначение нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления женщинам в ранний послеродовый период, так как согласно инструкциям большинство препаратов этой группы противопоказаны в период грудного вскармливания [5].

Остро проблема назначения лекарственных препаратов off-label стоит в неонатологии, особенно у новорожденных недоношенных детей. Это связано с отсутствием клинических исследований и, как следствие, недостаточной доказательной базой по эффективности и безопасности лекарственных препаратов у детей. В связи с этим производители в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов в разделе противопоказаний устанавливают возрастные ограничения. К примеру, использование силденафила у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией попадает в категорию off-label. Согласно инструк-

ции, силденафил противопоказан к применению у лиц в возрасте до 18 лет [6], однако возможность его назначения указана в Клинических рекомендациях “Легочная гипертензия у детей” 2017 года (класс I, уровень доказанности B) [7] и в Клиническом протоколе “Диагностика и терапия персистирующей легочной гипертензии новорожденных” 2019 года [8].

Еще одним примером назначения off-label может быть использование дексаметазона у недоношенных новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией. В инструкции по медицинскому применению дексаметазона отсутствует это показание, а в разделе противопоказаний не указана возможность назначения препарата недоношенным детям [9]. Однако дексаметазон вошел в Проект Клинических рекомендаций “Бронхолегочная дисплазия” у детей 2021 года [10], а также входит в Перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [11].

Период пандемии COVID-19 ознаменовался поиском лекарственных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции. В результате предпринимались бесконечные попытки применения уже известных противовирусных и других препаратов, не имеющих соответствующих зарегистрированных показаний, но с указанием на их возможную эффективность в борьбе с данной инфекцией и ее осложнениями.

К сожалению, примеров применения лекарственных препаратов не по инструкции в практическом здравоохранении очень много. При этом использование лекарственных препаратов off-label ставит лечащих врачей в очень уязвимое положение, особенно в случае наступления неблагоприятного исхода.

### **Основные правовые нормы назначения лекарственных препаратов off-label в Российской Федерации**

Право каждого гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь закреплено в статье 41 Конституции Российской Федерации [12]. Частью 1 статьи 37 Федерального Закона №323 от 21.11.2011 г. регламентировано, что оказание медицинской помощи пациентам должно осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [13]. В клинические рекомендации и стандарты включают только лекарственные препараты, зарегистрированные на территории РФ, а информация о режиме дозирования и кратности приема каждого лекарственного препарата должна соответствовать его зарегистрированной инструкции по медицинскому применению [13]. Аналогичные требования установлены и к критериям оценки качества медицинской помощи. Согласно п. е) Приказа Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 203н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи” назначение лекарственных препаратов должно производиться с учетом инструкций по медицинскому применению, возраста и пола пациента, тяжести

заболевания, осложнений основного заболевания и наличия коморбидной патологии [14].

Согласно Определению Верховного Суда РФ по Делу № АПЛ14-302 от 31 июля 2014 г., стандарты медицинской помощи являются нормативно-правовыми актами, поскольку по своей правовой природе отвечают соответствующим требованиям [15]. А в соответствии с П. 1 Приложения №3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.), в клинических рекомендациях обязательными являются указания о медикаментозных и немедикаментозных методах лечения конкретного заболевания, включая медицинские показания и противопоказания к рекомендованной терапии [16]. Однако в ФЗ №323 от 21.11.2011 г. и в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.) не установлено в качестве обязательной нормы содержание в клинических рекомендациях информации о протоколах и схемах лечения особых групп пациентов, а именно беременных, женщин в период грудного вскармливания, пожилых пациентов, пациентов с тяжелой коморбидной патологией, новорожденных и недоношенных детей, детей до 1 года [13,16]. На основании приложения №3 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.), в настоящее время в клинические рекомендации допустимо включение лекарственного препарата off-label только при обязательном указании на клинические исследования или источники литературы, в которых обосновываются его эффективность и безопасность [16,17].

В России эксперты научных профессиональных сообществ, разрабатывая клинические рекомендации для практических врачей [13], в разделе лечения заболевания или состояния при отсутствии других существующих доказанных методов лечения, в частности у особых групп пациентов, имеют право указывать лекарственные препараты off-label, включая показания к применению и противопоказания, способы введения и дозы, не содержащиеся в инструкции по применению лекарственного препарата. При этом необходимо ссылаться на источники литературы или клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность лекарственного препарата и/или особого режима дозирования при данном заболевании.

В начале пандемии COVID-19 Правительством Российской Федерации в срочном порядке было подготовлено Постановление №441 от 3 апреля 2020 г. [18]. В отличие от Федерального Закона “Об обращении лекарственных средств” от 12.04.2010 г. №61-ФЗ [19], данное постановление регламентировало упрощенную процедуру регистрации лекарственных препаратов в условиях чрезвычайной ситуации, а также применение лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям. Правом на назначение лекарственных препаратов off-label были наделены медицинские организа-

ции, в которых оказывалась медицинская помощь населению в условиях чрезвычайной ситуации [18].

На основании Постановления Правительства РФ №441 от 3 апреля 2020 г. назначение лекарственных препаратов off-label населению в условиях чрезвычайной ситуации допустимо лишь на основании решения врачебной комиссии и консилиума врачей лечебного учреждения, оформленных соответствующими протоколами с последующим обязательным внесением информации в медицинскую карту стационарного больного или медицинскую карту амбулаторного пациента. Изучение эффективности применения лекарственных препаратов осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики в соответствии с протоколом (программой) научного исследования, утвержденным независимым этическим комитетом. Однако срок действия данного документа закончился 1 января 2023 г. По решению врачебной комиссии в случаях индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям допустимо назначение лекарственных препаратов, которые не входят в клинические рекомендации по данной нозологии или в соответствующий стандарт оказания медицинской помощи (Часть 15 статьи 37 Федерального Закона №323 от 21.11.2011 г.) [13].

В рамках рассмотрения проблемы назначения лекарственных препаратов off-label следует обратить внимание и на полномочия врачебной комиссии. Врачебная комиссия, согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. №502н, может принимать решения о назначении лекарственных препаратов, которые не входят в соответствующие клинические рекомендации и стандарт оказания медицинской помощи, а также назначать лекарственные препараты по торговым наименованиям при наличии медицинских показаний и в случаях индивидуальной непереносимости или при наличии жизненных показаний [20]. Следует обратить внимание, что данный приказ не регламентирует полномочия врачебной комиссии по принятию решений о назначении лекарственных препаратов не по инструкции. Иначе обстоит дело с назначением лекарственных препаратов, которые не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 г. №494 регламентирует порядок назначения таких препаратов [21], согласно которому консилиумом федеральной специализированной медицинской организации принимается решение о назначении по жизненным показаниям лекарственного препарата, не зарегистрированного на территории РФ.

Обязательным условием применения незарегистрированных лекарственных препаратов является оформление информированного добровольного согласия на использование лекарственного препарата off-label, подписанного пациентом или его законным представителем. Лечащий врач обязан до начала терапии в полной мере предоставить пациенту всю имеющуюся информа-

цию о возможных пользе и рисках, побочных эффектах применения лекарственного препарата, а также проинформировать пациента о необходимых действиях в случае возникновения непредвиденных эффектов лекарственного препарата на состояние его здоровья [21]. Однако Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 г. №494 также не регламентирует порядок применения лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ, но назначаемых не по инструкции.

При проведении судебно-медицинской экспертизы и выявлении дефектов медицинской помощи, в частности применения лекарственных препаратов не по инструкции, суды обращают внимание на наличие протокола врачебной комиссии [22]. При оценке выполнения профессиональных обязанностей судом исследуются в качестве доказательств должностные инструкции лечащего врача и квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения, согласно которым врач должен при оказании медицинской помощи придерживаться соответствующих действующих клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи [23].

Контроль применения лекарственных препаратов off-label в медицинских организациях, как правило, находится в компетенции клинического фармаколога или врачебной комиссии с участием клинического фармаколога. Последний обязан оказывать медицинскую помощь в соответствии с клиническими рекомендациями и с учетом стандартов медицинской помощи, корректировать тактику применения лекарственных препаратов, назначенных не по показаниям и ухудшающих течение сопутствующих заболеваний, а также лекарственных препаратов, эффективность которых не доказана в клинических исследованиях [24,25].

Федеральным законом от 30.12.2021 г. №482-ФЗ [26] были внесены изменения в часть 14.1. статьи 37 №323-ФЗ от 21.11.2011 г. [13], согласно которым в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается включение зарегистрированного на территории РФ лекарственного препарата, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции, в случае соответствия такого лекарственного препарата требованиям, установленным Правительством Российской Федерации. Распоряжением Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-р [27] был утвержден перечень заболеваний или состояний, при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции. Необходимо обратить внимание, что внесенные Федеральным законом от 30.12.2021 г. №482-ФЗ [26] изменения в часть 14.1. статьи 37 №323-ФЗ от 21.11.2011 г. и Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-р [27] распространяются на назначение лекарственных препаратов off-label исключительно детям и не регламентируют использование этих препаратов у взрослых.

Министерство Здравоохранения РФ 24 мая 2022 г.

допустило возможность включения в клинические рекомендации препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность, и указало, что их применение возможно по решению врачебной комиссии [1].

07.11.2022 г. Министерством Здравоохранения РФ был подготовлен Проект Постановления Правительства Российской Федерации “Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации” [28]. Согласно проекту, включение зарегистрированного на территории РФ лекарственного препарата off-label в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи детям будет возможно при условии соответствия одновременно следующим требованиям, а именно, если эффективность и безопасность применения такого лекарственного препарата были подтверждены в клинических или научных исследованиях, опубликованных в рецензируемых медицинских научных журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus, в отношении каждого отступления от инструкции в части показаний к применению и/или режима дозирования и способа применения, и/или взаимодействия с другими лекарственными препаратами и других видов взаимодействия, а также если лекарственный препарат off-label по данным клинических и/или научных исследований имеет более высокую эффективность при сохранении безопасности либо более высокую безопасность при сохранении эффективности, чем лекарственный препарат, применение которого осуществляется в соответствии с инструкцией [28]. Предполагается, что постановление вступит в силу 1 сентября 2023 г. и будет действовать до 1 сентября 2029 г. Однако данное постановление опять же будет регламентировать назначение лекарственных препаратов off-label исключительно детям и не может быть экстраполировано на взрослых пациентов.

### **Судебная практика при применении лекарственных препаратов не по инструкции**

Серьезной проблемой является причинение вреда здоровью или жизни пациента в случае использования лекарственных препаратов off-label. В большинстве случаев применение лекарственных препаратов не по инструкции, отступление от клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи судами интерпретируются как дефекты оказания медицинской помощи. В случаях причинения вреда жизни и/или здоровью пациента суд может расценить их как доказательство прямой или косвенной причинно-следственной связи наступления неблагоприятного исхода в результате использования лекарственных препаратов off-label. В таком случае высока вероятность наступления уголовной ответственности для лечащего врача по ч. 2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по



неосторожности) или ч. 2 ст. 118 УК РФ (причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности) [29]. В случае доказательств в суде прямой или косвенной причинно-следственной связи дефектов оказания медицинской помощи и причинения вреда здоровью или жизни пациента медицинские организации несут ответственность и обязаны компенсировать моральный вред, причиненный при некачественном оказании медицинской помощи [13].

Суд, разрешая споры о компенсации морального вреда, причиненного вследствие некачественного оказания медицинской помощи, должен установить, были ли приняты при оказании медицинской помощи пациенту все необходимые и возможные меры для его своевременного и квалифицированного обследования в целях установления правильного диагноза, соответствовала ли организация обследования и лечебного процесса установленным порядкам оказания медицинской помощи, стандартам оказания медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения), а также повлияли ли выявленные дефекты оказания медицинской помощи на правильность проведения диагностики и назначения соответствующего лечения, повлияли ли выявленные нарушения на течение заболевания пациента (способствовали ухудшению состояния здоровья, повлекли неблагоприятный исход) и, как следствие, привели к нарушению его прав в сфере охраны здоровья [30]. Следует отметить, что на компенсацию морального вреда могут претендовать не только сам пациент, но и его родственники в случае смерти пациента [30]. В Постановлении Конституционного Суда Российской Федерации от 06.11.2014 г. № 27-П [31] даны разъяснения о том, что в случае смерти пациента не ставится под сомнение реальность страданий близких членов его семьи.

Считаем необходимым обратить внимание и на то, что в настоящее время изменился порядок доказывания. На ответчика, а именно медицинское учреждение возлагается обязанность доказать наличие оснований для освобождения от ответственности за ненадлежащее оказание медицинской помощи. При этом на медицинскую организацию возлагается бремя доказывания не только отсутствия своей вины, но и правомерности тех или иных действий или бездействия, которые повлекли возникновение морального вреда [30].

Следует также уточнить, что моральный вред, причиненный работником при исполнении трудовых обязанностей, подлежит компенсации работодателем, т.е. медицинской организацией, а не лечащим врачом. [30,32]. При исследовании материалов дела суд обращает внимание на все дефекты оказания медицинской помощи, в особенности на применение лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям, в случае наличия противопоказаний, выбор режимов дозирования и путей введения, отличных от указанных в инструкции.

К примеру, при разрешении спора по гражданскому иску о компенсации морального вреда Советский рай-

онный суд г. Казани в 2020 году по делу № 2-25/2020 [22] постановил, что при оказании медицинской помощи новорожденному ребенку имелись следующие дефекты оказания медицинской помощи: лекарственный препарат адреналин был введен при частоте сердечных сокращений более 100 в минуту, при этом эксперт отметил, что применение препарата не по инструкции было осуществлено без оформления протокола врачебной комиссии; также использован препарат Долак (кеторолак), который не разрешен для применения у детей до 16 лет. Эксперт указал также, что применение Диазепама осуществлено без учета клинического состояния новорожденного ребенка. Суд постановил, что данные дефекты оказания медицинской помощи новорожденному ребенку на этапе неонатального отделения не имели причинно-следственной связи с неблагоприятным исходом в виде смерти ребенка. Исходя из анализа всех исследованных доказательств в их совокупности, суд пришел к выводу о том, что при оказании медицинской помощи роженице были допущены множественные дефекты, и согласился с доводами иска о том, что действиями медицинского персонала истцу причинены нравственные страдания, были нарушены его права на родственные и семейные связи, на семейную жизнь. Судом было удовлетворено исковое требование о компенсации морального вреда медицинским учреждением. Причинно-следственной связи между применением лекарственных препаратов не по инструкции и наступлением неблагоприятного исхода у ребенка судом не было установлено, а данное судебное следствие приведено с целью акцентировать внимание на оценку судом применения лекарственных препаратов off-label.

Одним из трагичных примеров, связанных с нарушением инструкции по применению лекарственных препаратов, были судебные дела, рассмотренные Новокубанским районным судом в 2016 и 2017 гг. [33]. Истец со своим малолетним ребенком были госпитализированы в детское отделение медицинского учреждения. Лечащий врач назначила ребенку цефотаксим без назначения соответствующего лекарственного препарата для его разведения с целью получения раствора, при этом врач не указала в листе назначений соответствующий лекарственный препарат для разведения цефотаксима. В зарегистрированной инструкции указано, что цефотаксим для внутримышечной инъекции растворяют стерильной водой, также для внутримышечной инъекции используется 1% раствор лидокаина, который необходимо применять с осторожностью в возрасте до 18 лет. Лечащий врач поручила исполнение своего назначения процедурной медицинской сестре, которая нарушила правила применения цефотаксима и развела его новокаином, противопоказанным в детском возрасте, и лидокаином. Судом было установлено, что действия лечащего врача, не указавшей лекарственный препарат для разведения цефотаксима, не проконтролировавшей исполнение процедурной медицинской сестрой своего назначения, и действия медицинской

сестры, самостоятельно разводившей цефотаксим не предназначенными для этого препаратами новокаин и лидокаин, состоят в прямой причинно-следственной связи со смертью малолетнего ребенка. Лечащий врач и медицинская сестра были признаны виновными в совершении преступления, предусмотренного ч. 2 ст. 109 УК РФ и повлекшим смерть малолетнего ребенка по неосторожности в ходе исполнения ими трудовых обязанностей в медицинском учреждении [33]. Руководствуясь ст.ст. 194-198 ГПК РФ [34], суд решил взыскать с медицинского учреждения в пользу Истцов компенсацию морального вреда [33].

Еще одним трагичным примером стало уголовное дело, рассмотренное Советским районным судом г. Самары, № 1-325/2015 в 2015 г. [35]. В связи с планировавшимся оперативным вмешательством пациентке было показано обезболивание. Анестезиолог-реаниматолог ввел согласно инструкции пациентке в субарахноидальное пространство Маркаин (бупивакаин) в максимально допустимой дозе 4 мл, что привело к резкому снижению АД. После операции в состоянии средней тяжести пациентка была переведена в палату интенсивной терапии родильного дома. Дополнительно анестезиолог-реаниматолог дал указание медицинской сестре выполнить пациентке внутримышечную инъекцию трамадола. Примерно через 2 ч после введения трамадола у пациентки развился коллапс, а впоследствии смерть. По заключению судебных экспертов, причиной смерти пациентки была острая сердечно-сосудистая недостаточность, развившаяся в результате гипотонии как побочного действия трамадола. Эксперт указал, что показаний к его назначению не было, так как пациентка не предъявляла жалобы на боль. При этом экспертом было констатировано, что трамадол вводился на фоне еще продолжающегося действия Маркаина. Суд установил наличие прямой причинно-следственной связи между смертью пациента и дефектом оказания медицинской помощи, выразившимся во введении трамадола без достаточных медицинских показаний (отсутствие боли), и вынес обвинительный приговор в совершении преступления, предусмотренного ч.2 ст. 109 УК РФ (причинение смерти по неосторожности) [35].

Следовательно, судом при исследовании доказательств большое внимание придается инструкции по применению препаратов, показаниям и противопоказаниям, указанным способам введения, режимам дозирования, побочным эффектам. Также суды обращают внимание на наличие протоколов врачебной комиссии и консилиумов при назначении лекарственных препаратов без показаний, а также информированного согласия пациента на использование данного препарата. Если будет доказана прямая или косвенная причинно-следственная связь причинения вреда здоровью или жизни пациента при применении лекарственных препаратов не по зарегистрированным показаниям, следует ожидать наступления негативных процессуальных последствий для лечащего врача и медицинской орга-

низации. Очевидно, что необходимо на государственном уровне введение строгого регламентированного порядка назначения и применения лекарственных препаратов off-label.

### Заключение

Проблема использования лекарственных препаратов категории off-label многогранна и затрагивает как профессиональные, социальные и деонтологические аспекты, так и правовые вопросы и требует решения на государственном уровне. Несовершенство российской законодательной базы, регулирующей вопросы назначения лекарственных препаратов не по инструкции, требует осторожного использования таких препаратов в практическом здравоохранении. Очевидно, что необоснованное их применение может привести к неблагоприятным исходам для пациента. Следовательно, назначение лекарственных препаратов категории off-label должно быть жестко регламентировано и может рассматриваться в исключительных случаях при возникновении жизненных показаний, индивидуальной непереносимости или отсутствии других доказанных и возможных методов лечения, в частности, при распространении новых неизвестных заболеваний.

С целью минимизации рисков для пациента, лечащего врача и медицинской организации и регламентирования порядка назначения лекарственных препаратов не по инструкции нами предлагаются следующие решения:

1. Необходимо в нормативно-правовых документах, устанавливающих типовую форму клинических рекомендаций, закрепить обязательной нормой содержание в клинических рекомендациях информации о протоколах лечения особых групп пациентов, а именно беременных женщин, женщин в период грудного вскармливания, пожилых пациентов, новорожденных детей, детей до 1 года, а также недоношенных детей.

2. Требуется закрепление в нормативно-правовых актах, регламентирующих работу врачебной комиссии, порядка назначения лекарственных препаратов не по инструкции. Необходимо также предусмотреть, что обязательным условием возможности назначения врачебной комиссией лекарственных препаратов не по инструкции должны быть доказанные эффективность и безопасность данных лекарственных препаратов для данной конкретной категории пациентов, подтвержденные в российских или зарубежных клинических или научных исследованиях, опубликованных в рецензируемых медицинских периодических изданиях.

3. Назначение и применение зарегистрированных препаратов не по инструкции в РФ без подтвержденных клинических исследований может быть допустимо:

- по жизненным показаниям, когда других возможных методов лечения не существует и предполагается, что применение лекарственного препарата позволит избежать наступления неблагоприятного исхода, а предполагаемая польза применения данного лекарственного препарата превосходит возможные риски;

— в рамках апробации лекарственных препаратов, согласно регламентированному порядку ст. 36.1 № 323-ФЗ. При этом следует помнить категории пациентов, которым запрещено оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, это военнослужащие, лица с психическими расстройствами, дети, женщины в период беременности, родов и грудного вскармливания.

4. Для дальнейшего формирования законодательной нормативно-правовой базы назначения лекарственных препаратов off-label необходимо ввести систему контроля и мониторинга использования лекарственных препаратов не по инструкции и учитывать эти данные при обновлении клинических рекомендаций, стандартов и протоколов лечения.

### Конфликт интересов: нет.

1. Применение препаратов off-label у взрослых возможно на основании решения врачебной комиссии. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Материал опубликован 24.05.2022. <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primeneniye-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>.
2. Приказ Минздрава России от 09.08.2005 N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 N 6972). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_55425/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_55425/).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Цианокобаламин". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4d1f0898-6074-4e22-9661-54fe70bd72cf](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d1f0898-6074-4e22-9661-54fe70bd72cf).
4. Клинические рекомендации. Витамин B12 дефицитная анемия. 2021, 39 с. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/536\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/536_2).
5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Кетопрофен". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5b01e966-bf06-4e78-939f-21e0d4d15c10](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b01e966-bf06-4e78-939f-21e0d4d15c10).
6. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Сildenafil". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=84d346cc-25dc-4d31-bce0-382a5aa7abb1](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=84d346cc-25dc-4d31-bce0-382a5aa7abb1).
7. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. 2017. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_324989/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324989/).
8. Клинический протокол. Диагностика и терапия персистирующей легочной гипертензии новорожденных. МЗ Республики Башкортостан. 2019, 15 с.
9. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция лекарственного препарата "Дексаметазон". [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ac7e0e0-109f-4e10-90a2-eb6412bb5250](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ac7e0e0-109f-4e10-90a2-eb6412bb5250).
10. Проект клинических рекомендаций МЗ РФ. Бронхолегочная дисплазия. 2021, 47 с. <https://www.pediatr-russia.ru/>.
11. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-п (ред. от 06.10.2022). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/).
12. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_28399/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/).
13. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/).
14. Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" <https://base.garant.ru/71675880/>.
15. Определение Верховного Суда РФ Дело № АПЛ14-302 от 31 июля 2014 г. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/021/797/original/%D0%90%D0%9F%D0%9B14-302.pdf?1410940133>.
16. Приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (с изменениями от 23 июня 2020 г.). <https://base.garant.ru/72240714/>.
17. Приказ МЗ РФ от 23 июня 2020 г. N 617н "О внесении изменений в приложения N 1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации". <https://base.garant.ru/74424333/>.
18. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 (ред. от 26.07.2022) "Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов" [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_349474/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_349474/).
19. Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. №61-ФЗ [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/).

20. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации" (с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г.) <https://base.garant.ru/70190416/>.
21. Приказ Минздрава России от 09.08.2005 N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям" <https://base.garant.ru/4181536/>.
22. Решение Советского районного суда г. Казани № 2-25/2020 (2-5821/2019); М-4995/2019 2-5821/2019 М-4995/2019 от 15 мая 2020 г. по делу № 2-25/2020 <https://sudact.ru/regular/doc/aC6UFGBwHxv/>.
23. Приказ Минздрава России от 23.07.2010 N 541н (ред. от 09.04.2018). <https://base.garant.ru/12178397/>.
24. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №477н от 31 июля 2020 года. <https://base.garant.ru/74563630/>.
25. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации №575н от 02.11.2012 г. <http://ivo.garant.ru/>.
26. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 30.12.2021 N 482-ФЗ. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_405472/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/).
27. Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-п. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014>.
28. Проект Постановления Правительства Российской Федерации "Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации" <http://ivo.garant.ru/#/document/56939401/paragraph/1:8>.
29. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 21.11.2022). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_10699/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/).
30. Постановления Пленума Верховного суда РФ №33 «О порядке применения судами норм о компенсации морального вреда» от 15 ноября 2022 года. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_431485/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_431485/).
31. Постановление Конституционного Суда РФ в Постановлении от 06.11.2014 № 27-П. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_124475/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124475/).
32. Гражданский кодекс РФ от 26.01.1996 N 14-ФЗ (ред. от 01.07.2021, с изм. от 08.07.2021) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_5142/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5142/).
33. Приговор Новокубанского районного суда (Краснодарский край) от 15.12.2016 и Решение № 2-1011/2017 2-1011/2017 М-1027/2017 М-1027/2017 от 15 августа 2017 г. по делу № 2-1011/2017. <https://sudact.ru/regular/doc/7PGu30iN4DZR/>.
34. Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации от 14 ноября 2002 г. N 138-ФЗ (ГПК РФ) (с изменениями и дополнениями). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_39570/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_39570/).
35. Приговор Советского районного суда г. Самары (Самарская область) № 1-325/2015 от 1 октября 2015 г. по делу № 1-325/2015. <https://sudact.ru/regular/doc/RURjed8PwGHp/>.

### Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation

I.N. Baryshnikova<sup>1</sup>, G.G. Ketova<sup>1,3</sup>, G.R. Zaripova<sup>2,3</sup>, U.U. Shamurova<sup>1</sup>, A.I. Kuzin<sup>2</sup>, O.M. Shamina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology and

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapy, <sup>3</sup>Clinic of the South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The authors discuss the main regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation and possible procedural consequences for the attending physician and medical organization in case of harm to the health and/or life of the patient. The Russian Federation legislation regulating the off-label drugs administration requires clarification and revision. Potential ways to solve the existing issues are proposed.

**Keywords.** *Off-label drugs, off-label use, causing harm to the health and / or life of the patient.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.N. Baryshnikova. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia. [meridian@mail.ru](mailto:meridian@mail.ru).

**To cite:** Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):73-79 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-73-79.