

Переверзев А.П., Лепяхин В.К.

Применение лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции - актуальная проблема современной фармакотерапии

Кафедра общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Pereverzev A.P. Lepakhin V.K.

Off – label use of drugs – important problem of modern pharmacotherapy

Резюме

Разрешение на применение лекарственных средств в медицинской практике выдается на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность, а также при представлении доказательств того, что польза от их использования превышает возможные риски. Однако в практической медицине нередко имеют место ситуации, при которых врач назначает лекарственные препараты с нарушением предписаний инструкции, что может быть ассоциировано с риском развития серьезных, в том числе летальных нежелательных реакций (НР). В данной статье приводятся результаты фармакоэпидемиологического исследования НР, вызванных использованием препаратов с нарушением предписаний инструкции, а также анализ нормативно – правовой базы по данному вопросу.
Ключевые слова: нежелательные реакции, фармакоэпидемиология

Summary

Marketing authorization for a drug is granted to the holder according to the results of pre - clinical and clinical studies and positive benefit – risk assessment. However, sometimes healthcare specialists prescribe drugs for off-label purposes. Off-label use of drugs may be associated with increased risk of serious adverse drug reactions, including death. In this article you may find pharmacoepidemiology of adverse drug reactions caused by off-label use of medicines and legal framework on the subject.
Key words: off-label use of drugs, adverse drug reactions, pharmacoepidemiology

Введение

Согласно законодательным требованиям, разрешение на применение лекарственных средств (ЛС) в медицинской практике выдается на основании данных, полученных при доклинических и клинических исследованиях, подтверждающих их эффективность и безопасность, а также при представлении доказательств того, что польза от их использования превышает возможные риски.

Однако в практической медицине нередко имеют место ситуации, при которых врач назначает лекарственные препараты (ЛП) с нарушением предписаний инструкции. В англоязычной литературе такое использование ЛС обозначается термином «off - label use of drugs». Применение ЛС off - label может быть как результатом врачебных ошибок вследствие недостаточности знаний или небрежности врача, так и следствием оказания помощи больному, когда нет других эффективных средств, но имеются предпосылки достижения куративного или паллиативного эффекта при применении определенного ЛП.

Этот термин включает в себя назначение ЛП по показаниям, в возрастных группах, дозировках, путях введения и т.д., отличающихся от рекомендованных в утвержденной инструкции по медицинскому применению [20].

В некоторых странах имеет место нормативно - правовое регулирование назначений ЛС с нарушением предписаний инструкции.

Например в ФРГ врачебным сообществом совместно с представителями производителей лекарственных средств (в лице Союза производителей инновационных ЛС – VFA) были выработаны следующие критерии, в соответствии с которыми можно допустить применение препаратов с нарушением предписания инструкции:

Критерий 1: «Наличие у пациента тяжелого, угрожающего жизни или нарушающего длительное время качество жизни заболевания».

Критерий 2: «Отсутствие специфических средств лечения заболевания, по поводу которого назначается препарат с нарушением предписания инструкции».

Критерий 3: «Научные данные дают основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (куративный или паллиативный) у данного пациента».

Эти критерии, как звучит в преамбуле документа, должны применяться ответственно и обязательно в комплексе. Эксперты специально отмечают, что не всегда удается найти доказательные данные клинических исследований с уровнем доказательности I и II, ведь речь идет о незарегистрированных параметрах применения ЛС. В большинстве случаев в распоряжении врачей будут лишь отдельные клинические наблюдения, мнения экспертов и иные данные с низкой степенью доказательности.

Одним из возможных решений в создавшейся ситуации является создание специальных экспертных комиссий, которые будут заниматься выработкой заключений о вероятности достижения успеха лечения на основании всех доступных им данных [21].

В США назначение ЛС off - label не является противозаконным, и врачи могут применять в своей практике ЛП с нарушением предписаний инструкции. Существует законодательно утвержденный перечень источников информации об off - label применении ЛС, в который входят фармакопея, формуляры и другие источники.

Фармацевтическим компаниям, разрешено распространять сведения об off-label применении ЛС в форме научных статей, но запрещено рекламировать использование ЛП с нарушением предписаний инструкции.

Для повышения информативности и предотвращения случаев случайного или преднамеренного введения в заблуждение специалистов здравоохранения и пациентов по поводу off - label применения ЛС специалистами FDA для фармацевтических компаний были разработаны методические рекомендации «Good repint practices».

Масштаб проблемы применения препаратов off-label на сегодняшний день изучен недостаточно, однако, известно, что наиболее часто с нарушениями предписаний инструкций назначаются ЛП у следующих групп пациентов: дети, беременные женщины, пациенты с редкими (орфанными) заболеваниями, онкологические больные, пациенты, страдающие патологией, для которой эффективная медикаментозная терапия еще не разработана [1-3].

Так, в исследовании немецких ученых (Ditsch N et al.), проведенном на базе гинекологических отделений 43 университетских клиник, было показано, что около 91% врачей назначают ЛП off-label, том числе - беременным женщинам (54% случаев), при этом только 34% врачей полагают, что такого рода лечение может быть ассоциировано со значительными рисками.

В педиатрической практике, как уже отмечалось выше, вопрос использования ЛС вне показаний инструкции стоит не менее остро. Так, в Европе лишь 35% зарегистрированных ЛС разрешены к применению у детей. Похожая ситуация наблюдается и в США, где FDA одобрены к назначению детям только 20-30% ЛС [4]. Наиболее часто назначаются off-label у детей и подростков следующие группы ЛС: антидепрессанты (21-58%), спаз-

молитики (31,5%), противоастматические средства (20%) и противомикробные средства (18,6%) [3, 4].

Столь масштабное использование препаратов off - label у беременных и детей связано с тем, что клинические исследования в данных группах пациентов проводятся в ограниченном объеме, прежде всего - в связи с этическими проблемами.

В онкологии более 50% больных получают лечение с нарушением предписаний инструкции из-за большого количества форм рака и ограниченное число показаний, по которым регистрируется препарат [6-8].

Следует особо отметить, что фармацевтическим компаниям выгодно широкое использование препаратов off - label. Это увеличивает объемы продаж из-за расширения рынка сбыта, и снижает издержки, связанные с проведением клинических испытаний, необходимых для процедуры регистрации ЛП по новым показаниям.

Агрессивная политика производителей по продвижению препаратов на фармацевтическом рынке, а также быстрое развитие современных информационных технологий способствуют увеличению числа случаев назначений ЛС с нарушением предписаний инструкции, при этом нередко их действия носят незаконный характер.

Изучение безопасности применения лекарственных препаратов при off-label применении является актуальной и требующей тщательного изучения проблемой.

С целью определения масштаба проблемы возникновения осложнений фармакотерапии при назначении ЛС с нарушением предписаний инструкции на территории России, оценки их серьезности, определения групп ЛС, наиболее часто вызывающих НР при назначении ЛС off-label, а также групп пациентов, наиболее подверженных осложнениям при назначении ЛС с нарушением предписаний инструкции нами было проведено ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование.

Данные для исследования были получены из российской базы данных «спонтанных» сообщений о НР.

Все сведения о применении ЛС сравнивались с инструкциями по медицинскому применению, размещенными на портале по ведению государственного реестра ЛС <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Для систематизации препаратов применялась АТХ-классификация.

Для систематизации осложнений фармакотерапии применялась классификация НР, предложенная Роулинсом и Томпсоном в 1991 году (Rawlins M.D., Thompson J.W., 1991).

В общей сложности было проанализировано 5808 спонтанных сообщений об осложнениях фармакотерапии, поступивших в отечественную базу данных НР за период с 2009 по 2011 годы.

Из числа проанализированных сообщений для дальнейшего анализа были отобраны 4500 сообщений с высокой степенью достоверности причинно - следственной связи (ПСС), что составляет 28,3% от всех сообщений с высокой степенью достоверности ПСС, поступивших в базу данных за исследуемый период.

Дальнейший анализ этих сообщений показал, что в 450 (7,7%) сообщениях содержится информация о НР, возникающих при назначении ЛС с нарушением предписаний инструкции.

Наибольшее число осложнений при off-label применении ЛС отмечено у пациентов в возрасте 20 – 39 лет (28,3%) и 40 – 59 лет (25,4%).

Была установлена высокая частота развития серьезных НР, на фоне назначения ЛС с нарушением предписаний инструкции (64,4%). В структуре серьезных осложнений фармакотерапии преобладали реакции типа В (57,2%).

Число летальных исходов составило 4,5% всех серьезных НР.

Наиболее высокая частота назначений с нарушением предписаний инструкции наблюдалась в следующих группах ЛС:

- противомикробные препараты для системного применения (25%),
- противоопухолевые средства и иммуномодуляторы (18,4%),
- ЛС, оказывающие влияние на пищеварительный тракт и обмен веществ (11,7%).

Также во время исследования было обнаружено, что в 48,8% случаев ЛС назначались с нарушением предписаний инструкции в стационаре, а в 40,4% - в амбулаторных условиях. О НР, возникших на фоне самолечения, упоминалось лишь в 7,1% сообщений.

Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

1. Более 7% сообщений о НР содержат сведения о применении ЛС с нарушением предписаний инструкции.
2. Назначение препаратов off-label ассоциировано с высоким риском развития серьезных НР, особенно в группах противомикробных средств и противоопухолевых препаратов.
3. Наибольшее число осложнений фармакотерапии вследствие назначения ЛП с нарушением предписаний инструкции регистрируется при стационарном и амбулаторном пребывании пациента.

Подводя итог всего вышесказанного, хотелось бы заметить, что с одной стороны, адекватная off-label терапия

может быть достаточно эффективной у пациентов разных групп (например, больных орфанными заболеваниями, детей, беременных женщин и др.), а также служить источником инноваций в области практической медицины [16-19], однако, с другой стороны, как показывает практика, более чем в 70% случаев off-label назначения являются необоснованными [1], а при развитии серьезных НР могут представлять угрозу жизни пациента.

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных источников информации свидетельствует о том, что применение ЛП с нарушением предписаний инструкции имеет место в широкой медицинской практике. Однако безопасность и соотношение «польза/риск» такого применения, как правило, не установлены. В связи с этим практикующим врачам рекомендуется при назначении ЛС строго следовать утвержденной инструкции по медицинскому применению и только в исключительных случаях, когда это диктуется необходимостью оказания помощи больному при отсутствии эффективных ЛП, но наличии оснований ожидать лечебное действие от конкретного ЛС, с соблюдением всех мер предосторожности применять ЛП вне предписаний инструкции. Решение о применении ЛС off-label лучше принимать коллегиально с привлечением экспертов в соответствующей области.

При этом особое внимание необходимо обращать на переносимость ЛП и в соответствии с установленным порядком сообщать обо всех возникающих НР в Росздравнадзор. ■

Переверзев А.П. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва; Лепяхин В.К. – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва; Автор, ответственный за переписку: - Переверзев Антон Павлович, адрес: 119146 г. Москва, Оболенский переулок д.9 корп.2 кв.61., e-mail: acchirurg@mail.ru, телефон: 8-916-538-87-81

Литература:

1. Radley DC, Finkelstein SN, Safford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. 2006;166:1021-6 [PMID:16682577]
2. Adriane Fugh-Berman, Douglas Melnick, Off-label promotion, On-target sales, Plos medicine October 2008, volume 5, issue 10, e210.
3. Gijzen R et al. Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Jan;18(1):84-91.
4. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. Farm Hosp. 2011 Oct 24.
5. Ditsch N, Кьмпер С, Summerer-Moustaki M, Рьккерт S, Toth B, Lenhard M, Strauss MA. Off-label use in Germany - a current appraisal of gynaecologic university departments. Eur J Med Res. 2011 Jan 27;16(1):7-12.
6. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. J Clin Oncol 2006;24:3206-3208.
7. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. Support Care Cancer 2004;12:302-305. CrossRefMedlineWeb of Science

8. Laetz T, Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. erratum in JAMA 1992; 267: 3287. JAMA 1991; 266: 2996-2999.
9. Casali PG; Executive Committee of ESMO. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). Ann Oncol. 2007 Dec;18(12):1923-5.
10. Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. BMJ. 2012 May 11;344:e3343. doi: 10.1136/bmj.e3343.
11. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>
12. Shekelle P et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Jan. Report No.: 07-EHC003-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
13. Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. J Manag Care Pharm. 2010 Oct;16(8):629-39.
14. Schames J et al. Uncontrollable distant effects of botulinum neurotoxin injections. J Calif Dent Assoc. 2009 Jan;37(1):44-5.
15. «Безопасность лекарств и фармаконадзор», №1, 2011
16. Hampton T. Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs. JAMA. 2007;297(7):683-684.
17. O'Reilly J, Dalal A. Off label or out of bounds? Prescriber and marketer liability for unapproved uses of FDA-approved drugs. Ann Health Law. 2003;12(2):295-324
18. Mehlman M. Off-label prescribing. The doctor will see you now. May, 2005. Available at: www.thedoctorwillseeyounow.com/articles/bioethics/offlabel_11. Accessed May 31, 2009.
19. Edersheim JG. Off-label prescribing. Psychiatric Times, April 14, 2009. Available at: www.psychiatrictimes.com/display/article/10168/1401983. Accessed May 31, 2009.
20. <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html>
21. Е.Вольская. Назначения вне инструкции – пределы и возможности. Ремедиум №8, 2008
22. <http://www.labclinpharm.ru/1521.html>