**Состояние и тенденции законодательно-нормативного регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции**

**Захарочкина Е.Р., Ряженов В.В., Смолярчук Е.А., Кудлай Д.А., Бехорашвили Н.Ю., Заверячев С.А., Сологова С.С.**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Status and trends of legislative and regulatory regulation of off-label use of drugs**

**Zakharochkina E.R., Ryazhenov V.V., Smolyarchuk E.A., Kudlay D.A., Sologova S.S.,
Behorashvili N.Yu., Zaveryachev S.A.**

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*Сведения об авторах*

**Захарочкина Елена Ревовна** - кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: zakharochkina\_e\_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0009-0003-6791-8908

**Ряженов Василий Вячеславович** – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: ryazhenov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1278-5883

**Смолярчук Елена Анатольевна** - кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: smolyarchuk\_e\_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2615-7167

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: kudlay\_d\_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-1878-4467

**Бехорашвили Нана Юзовна** - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: bekhorashvili\_n@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3407-1969

**Заверячев Станислав Артемович** - студент 5 курса Института фармации имени А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: Szaver4@gmail.com; ORCID: 0009-0004-1068-8088

**Сологова Сусанна Сергеевна** - кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: sologova\_s\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8526-7147

**Zakharochkina Elena Revovna.** E-mail: zakharochkina\_e\_r@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0009-0003-6791-8908

**Ryazhenov Vasily Vyacheslavovich.** E-mail: ryazhenov\_v\_v\_2@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-1278-5883

**Smolyarchuk Elena Anatolievna.**E-mail: smolyarchuk\_e\_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-2615-7167

**Kudlay Dmitry Anatolievich.**E-mail: kudlay\_d\_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0003-1878-4467

**Behorashvili Nаna Yuzovna.** E-mail: bekhorashvili\_n@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0003-3407-1969

**Zaveryachev Stanislav Artemovich.** E-mail: Szaver4@gmail.com;
ORCID: 0009-0004-1068-8088

**Sologova Susanna Sergeevna.** E-mail: sologova\_s\_s@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-8526-7147

**\*Лицо, ответственное за переписку с редакцией:

Захарочкина Елена Ревовна\*** - кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
E-mail: zakharochkina\_e\_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0009-0003-6791-8908

**РЕЗЮМЕ**

**Актуальность:** Применение лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является широко распространенной практикой в мире. Правовые основы медицинского применения вне инструкции варьируют в различных государствах. Прорывной характер нормативного регулирования фармацевтического рынка в области профилактических и медицинских практик «off‑label» терапии на международном и национальном уровнях произошел с наступлением пандемии коронавирусной инфекции. Ключевое значение имеют перспективы применения «off‑label» в контексте нововведений в законодательство об охране здоровья граждан в Российской Федерации. Профессионально значимые аспекты применения лекарственных препаратов вне общей характеристики лекарственного препарата и инструкции для медицинского применения введены наднациональными регуляторными органами для общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза. Отдельного внимания заслуживает нормативное регулирование вопросов применения экстемпоральных лекарственных средств в рамках совершенствования подходов государственного регулирования деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в аптечных условиях. Активное развитие фармацевтической деятельности в области изготовления лекарственных препаратов в рамках совершенствования регуляторной практики определяет актуальность рассмотрения вопросов фактического назначения и применения вне инструкции экстемпоральной рецептуры .

**Цель:** Провести системный анализ национальных, межнациональных законодательных и нормативных документов, регулирующих вопросы лекарственной помощи по показаниям вне инструкции по медицинскому применению, определить основные концептуальные составляющие актуального регуляторного пула и треки перспективного развития в этой области.

**Материалы и методы:** Системный анализ национального законодательно-нормативного пула документов и регуляторной базы общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза по вопросам регулирования различных аспектов «off‑label» применения лекарственных препаратов. Изучение содержательных компонент и выявление основных тенденций в регуляторной практике назначений вне общей характеристики лекарственных препаратов и инструкции для медицинского применения. Аналитический поиск осуществлялся в справочных правовых системах “КонсультантПлюс”, “Гарант”, на официальных сайтах Министерства здравоохранения России, Евразийского экономинческого союза, использовался информационный ресурс RusMed национального библиотечного ресурса России по медицине и фармации “Центральная научная медицинская библиотека”. Логическое обобщение результатов по текущему состоянию правового контура и выработка концептуальных предложений по основным направлениям перспективного развития сферы регулирования и контрольно-надзорной деятельности фармацевтического применения лекарственных препаратов вне инструкции.
 **Ключевые слова:** Лекарственные средства, лекарственные препараты для медицинского применения, экстемпоральные лекарственные препараты, применение вне инструкции по медицинскому применению, «off‑label», применение вне общей характеристики лекарственного препарата и вне инструкции по медицинскому применению, коронавирусная инфекция, изготовление лекарственных препаратов, общий рынок лекарственных средств Евразийского экономического союза, англоязычные аналоги ключевых слов и словосочетаний.

***Список сокращений:***

ЛС - лекарственное средство; ЛП – лекарственный препарат; ЗЛП – зарегистрированный лекарственный препарат; ЭЛП – экстемпоральный лекарственный препарат; ИМП – инструкция для медицинского применения; ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата; ВК – врачебная комиссия; РИНЦ – Российский индекс научного цитирования; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; МКБ – Международная классификация болезней; ЕАЭС – Евразийский экономический союз; НПФ – надлежащая практика фармаконадзора; ПУР – план управления рисками; ПООБ – периодический обновляемый отчет о безопасности; КР- клинические рекомендации; СМПД - стандарты медицинской помощи детям; РУ – регистрационное удостоверение;

Активное законодательно-нормативное развитие истории применения лекарственных препаратов «off‑label» непосредственно связано с пандемией коронавирусной инфекции.

Ретроспективный анализ законодательно-нормативных документов в сфере обращения лекарственных средств за периоды начала, распространения и трансформации коронавирусной инфекции (январь 2020г.- февраль 2024г.г.) позволил выделить основные правовые акты касательно применения препаратов вне инструкции.

Особенности обращения лекарственных средств в период пандемии установлены в начале 2020 года Федеральным Законом России от 01.04.2020 N98- ФЗ[[1]](#footnote-1) и постановлением Правительства России от 3 апреля 2020 N 441[[2]](#footnote-2).

Подзаконные нормы применения лекарственных препаратов в период чрезвычайной ситуации по показаниям «off‑label» установлены постановлением Правительства России от 3 апреля 2020 N 441 и применяются с целью изучения эффективности при осуществлении профилактических и лечебных мероприятий. В соответствии с действующими нормами право осуществлять данный вид деятельности имеют медицинские и иные организации с лицензией на осуществление медицинской деятельности (далее – организации). В указанных организациях должна планироваться и (или) осуществляться медицинская деятельность, направленная на оказание медицинской помощи в условиях чрезвычайной ситуации. На этом основании организации должны быть включены в перечни, которые должны утверждаться федеральными органами исполнительной власти и органами государственной власти субъектов России в сфере охраны здоровья в соответствии с их подведомственностью.

Применение лекарственного препарата вне инструкции возможно по двум механизмам реализации:

1. решение врачебной комиссии с оформлением протокола и внесением соответствующей информация вносится в медицинскую документацию пациента;
2. решение консилиума врачей, которое вносится в протокол и подписывается участниками консилиума, с внесением соответствующей информации в медицинскую документацию пациента.

В соответствующей организации ответственное лицо при начале применения лекарственного препарата вне инструкции представляет в Минздрав России и Росздравнадзор в форме электронного документа информацию, которая должна содержать определенные данные:

* дата начала и окончания применения,
* наименование лекарственного препарата,
* название заболевания (состояния) по международной классификации болезней (МКБ), для профилактики и (или) лечения которого применяется препарат.

Необходимо к вышеуказанной информации приложить копии инструкции по медицинскому применению.

Следует еще раз отметить особенность правовой нормы, допускающей применение «off‑label» в период чрезвычайной ситуации с целью изучения эффективности лекарственных препаратов.

Изучение эффективности применения должно осуществляться в рамках малоинтервенционного исследования при соблюдении принципов надлежащей клинической практики. В организациях должен быть создан независимый этический комитет, в обязанности которого входит утверждение протокола (программы) научного исследования.

Установлены ограничения на допуск к включению в протокол исследования только совершеннолетних пациентов или здоровых добровольцев. Необходимо также предусмотреть обязательность получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или на отказ от медицинского вмешательства (статья 20 Федерального закона об основах охраны здоровья граждан в России).

Норма для медицинских и иных организаций об обязательности направления в Минздрав России в течение 10 дней после завершения применения лекарственного препарата отчета о результатах применения в форме электронного документа утратила свою силу[[3]](#footnote-3).

Субъекты фармацевтического рынка могут использовать результаты научного исследования эффективности применения лекарственных препаратов для формирования клинических рекомендаций. Для разработчиков лекарственных препаратов результаты научного исследования являются основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению.

Системный анализ федеральных рекомендаций оказания медицинской помощи при коронавирусной инфекции за период с января 2020 года по февраль 2024 года показал, что все временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (в том числе крайняя версия 18 от 26.10.2023[[4]](#footnote-4)), две версии временных методических рекомендации по лекарственной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 (крайняя версия 2 от 16.04.2020[[5]](#footnote-5)), пять версий методических рекомендаций по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021[[6]](#footnote-6)), информируют профессиональное сообщество, что возможность назначения препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off‑label» (применение с медицинской целью, которое не соответствует инструкции по медицинскому применению) определяется согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). При этом их назначение должно соответствовать этическим нормам ВОЗ и осуществляться на основании Федерального законодательства об основах охраны здоровья граждан и об обращении лекарственных средств, Национального стандарта России ГОСТ Р ИСО 14155-2022 по надлежащей клинической практике[[7]](#footnote-7) и соответствующих правил Минздрава России[[8]](#footnote-8) от 1 апреля 2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64‑й Генеральной ассамблее ВМА.

Вышеуказанная практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире.

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по ее лечению на начальных этапах, использование препаратов в режиме «off‑label» для оказания медицинской помощи пациентам с COVID‑19 базировалось на международных рекомендациях, согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме «off‑label».

Мультидисциплинарная оценка целесообразности применения лекарственных препаратов вне указанных в инструкции по медицинскому применению показаний имеет особую актуальность у беременных и послеродовых женщин.

В этой связи примечательно отметить лишь несколько интересных фактов по некоторым выдержкам из вышеупомянутых методических рекомендаций по организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (крайняя версия 5 от 28.12.2021) касательно, как пример, этиотропного лечения (раздел 4.5), где отмечается, что:

* **э**тиотропное лечение COVID-19 женщин в период беременности и кормления грудью в настоящее время не разработано;
* противопоказаны к применению во время беременности рекомбинантный интерферон альфа-2b и противомалярийные препараты;
* однако применение рекомбинантного интерферона альфа-2b при беременности может проводиться по решению врачебной комиссии, и только в случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода;
* препарат  Гриппферон является исключением - он разрешен во время беременности и в послеродовом периоде;
* по жизненным показаниям в качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против SARS-CoV-2; в остальных случаях следует учитывать их безопасность при беременности и в период грудного вскармливания.
* не рекомендовано использование лопинавира + ритонавир и хлорохин/гидроксихлорахин во время беременности; основанием являются новые опубликованные исследования, ставящие под сомнение явные терапевтические преимущества использования данных препаратов при COVID-19 и подтверждающие, что потенциальный риск для плода превышает ожидаемый терапевтический эффект для матери.

В многосложных условиях стремительного распространения новой коронавирусной инфекции и недостаточность доказательной базы по лечению SARS-CoV-2 на начальных этапах, дальнейшая трансформация этого заболевания и его устойчивое присутствие во многих странах, обуславливают широкое применение в мировом здравоохранении практики назначения и применения фармакотерапии в режиме «off‑label» - не соответствующее инструкции по медицинскому применению использование лекарственных препаратов с медицинской целью. Национальные рекомендации Минздрава России учитывают международный опыт, согласованные экспертные мнения оценки степени пользы и риска при использовании лекарств в режиме «off‑label» и акцентируют внимание практических работников здравоохранения на необходимости соответствовать этическим нормам, правилам надлежащей клинической практики, национальному законодательству об основах охраны здоровья граждан и об обращении лекарственных средств при использовании лекарств в режиме «off‑label».

***Развитие законодательно-нормативного регулирования off-label применения на национальном уровне.***

Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 502н[[9]](#footnote-9) (ред. от 02.12.2013) о порядке создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации фактически является основным подзаконным актом легитимности назначения лекарственных препаратов вне инструкции для медицинского применения.

В частности одной из функций деятельности врачебной комиссии является принятие решений по вопросам профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения граждан в наиболее сложных и конфликтных ситуациях, которые требуют комиссионного рассмотрения.

Функционал врачебной комиссии охватывает и принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям), не входящих в соответствующий  стандарт  медицинской помощи и/или по торговым наименованиям[[10]](#footnote-10).

Новейшим этапом в развитии национальной истории законодательного регулирования off-label применения лекарственных препаратов можно считать появление впервые в национальном законодательство об охране здоровья граждан в конце 2021 года нормы о возможности включения в стандарты медицинской помощи детям (СМПД) и клинические рекомендации (КР) зарегистрированных лекарственных препаратов, применяемых в соответствии с показателями и характеристиками вне инструкции по его применению (ЗЛП off-label) (часть 14.1 статьи 37 Федерального Закона от N323-ФЗ[[11]](#footnote-11)).

Включение возможно только при соответствии указанных лекарственных препаратов установленным Правительством России требованиям и при условии применения вне инструкции при заболеваниях, состояниях, группах заболеваний, группах состояний, которые включены в установленный также высшим федеральным исполнительным органом государственной власти Перечень[[12]](#footnote-12).

Требования к ЗЛП off-label для решения вопроса о возможности включения их в СМПД и КР, установлены постановлением Правительства России от 27 октября 2023 г. N 1799[[13]](#footnote-13), вступающим в силу с 1 сентября 2024 года (далее – Требования).

Одним из двух установленных требований является обязательность подтверждения эффективности и безопасности применения лекарственного препарата в соответствии с показателями off-label. Источниками подтверждения являются публикации с данными или научных исследований или описаниями клинических случаев или одновременно и научными исследованиями и описаниями клинических случаев.

Следует констатировать, что для выполнения первого требования необходимо подтвердить эффективность и безопасность данными, описаниями в отношении каждого отступления от инструкции по применению лекарственного препарата.

В соответствии с первым требованием нами классифицированы возможные отступления от инструкции по применению лекарственного препарата:

* показания к применению, и (или)
* режим дозирования, и (или)
* способ применения, и (или)
* взаимодействие с другими лекарственными препаратами
* другие виды взаимодействия (например, с биологически активными добавками, продуктами питания, алкоголем, др.).

Важно обратить внимание, что определенные условия предъявляются к научным изданиям, которые должны быть размещены или в библиографической базе данных научных публикаций российских ученых РИНЦ или в международных базах данных "Scopus", "Web of Science", или одновременно и в российской и в международных базах.

Вторым установленным требованием является включение в рекомендации, принятые международными профессиональными организациями, как подтверждение эффективности и безопасности применяемого по показаниям вне инструкции лекарственного препарата.

Решение вопроса о включении в СМПД и КР допускается при условии соответствия зарегистрированного лекарственного препарата, применяемого вне инструкции, хотя бы одному их двух установленных требований.

Таким образом, оба установленных требования базируются на подтверждении эффективности и безопасности на основе опубликованных научных данных, клинических случаев для первого требования и признания международным профессиональным сообществом в форме включения в рекомендации - для второго требования.

Нозологические объекты, при которых допускается включение зарегистрированных ЛП вне инструкции в СМПД и КР, входят в Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению (далее – Перечень нозологий). Перечень нозологий утвержден Распоряжением Правительства от 16 мая 2022 г. N 1180-р[[14]](#footnote-14) (на начало 2024 года в редакции Распоряжения Правительства от 01.08.2023 N 2064-р[[15]](#footnote-15)) и вступил в силу с 29 июня 2022 года.

Перечень нозологий в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) содержит следующие коды:

1. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00 - A28; A32 - A49; A65 - A70; A74 - A78; A79.1 - A99; B00 - B89; B91; B94 - B99)
2. Новообразования ( C00 - C97; D01 - D30; D32 - D48)
3. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 - D89)
4. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E01.0; E01.8; E02; E03.5; E05.0 - E05.5; E10 - E35; E45; E64 - E66.9; E68 - E90)
5. Психические расстройства и расстройства поведения (F04 - F59; F63 - F69; F70 - F79; F80.3; F84 - F99)
6. Болезни нервной системы (G00 - G14; G23 - G26; G31 - G99)
7. Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00 - H01; H03 - H06; H13 - H16; H19 - H48)
8. Болезни уха и сосцевидного отростка (H60 - H95)
9. Болезни системы кровообращения ( I00 - I99)
10. Болезни органов дыхания (J01; J03 - J47; J66 - J99)
11. Болезни органов пищеварения (K05 - K67; K71 - K93)
12. Болезни кожи и подкожной клетчатки ( L00 - L63,9; L65 - L99)
13. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00 - M03; M08 - M09; M30 – 36)
14. Болезни мочеполовой системы (N60 - N99)
15. Беременность, роды и послеродовой период (O00 - O99)
16. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P10 - P11; P21 - P27; P29 - P37; P39; P54 - P57; P60 - P70; P72; P77 - P78; P90 - P91; P93; P96)
17. Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q10 - Q11; Q16 - Q99)
18. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S01 - S09; S11 - S19; S21 - S29; S31 - S39; S41 - S49; S51 - S59; S61 - S69; S71 - S79; S81 - S89; S91 - S99; T01 - T98)
19. COVID-19 (U07.1 - U07.2; U08.9 - U09.9)
20. Паллиативная помощь (Z51.5)
21. Донор костного мозга (в части лиц до 18 лет) (Z52.3)/

Важно обратить внимание, что Перечень нозологий в 2023 году расширился по болезням мочеполовой системы (коды "N60 - N94" заменены кодами "N60 - N99") и состояниями, связанными с беременностью, родами и послеродовым периодом (коды "O10 - O11; O13 - O16; O21 - O23; O26.4; O26.6; O30 - O31; O36.2; O36.5; O41.1; O43.2; O60; O72; O98 - O99" заменены кодами "O00 - O99".O00 - O99).

Вышеупомянутый Федеральный закон от 30.12.2021 N 482-ФЗ дополнил также новыми нормами статьи 54 и 20 Федерального закона об охране здоровья граждан касательно оказания медицинской помощи несовершеннолетним.

В статье о правах несовершеннолетних граждан установлена норма о возможности назначения включенных в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации лекарственных препаратов по применению вне инструкции.

Для лечащего врача введена обязанность об информировании несовершеннолетнего при достижении возраста старше пятнадцати лет (для больных наркоманией - старше шестнадцати лет) , одного из родителей или иного законного представителя несовершеннолетнего, не достигшего указанного возраста, о применяемом лекарственном препарате, в том числе применяемом в соответствии с показателями (характеристиками) офф-лейбл, о его безопасности, ожидаемой эффективности, степени риска для пациента, а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние здоровья пациента.

Таким образом, возможность включения зарегистрированных лекарственных препаратов в клинические рекомендации и в стандарты медицинской помощи детям по показаниям вне инструкции представляется важнейшей новеллой законодательно-нормативного регулирования в сфере охраны здоровья. По нашему мнению ближайшее будущее в области off-label назначений должно развиваться по треку совершенствования законодательства по охране здоровья граждан и расширения возможности включения соответствующих препаратов в стандарты медицинской помощи взрослым пациентам.

***Регулирование off-label применения на общем рынке лекарственных средств Евразийского экономического союза.***

Анализ межгосударственного регулирования формирования Общего рынка лекарственных средств ЕАЭС позволил выявить основные аспекты наднациональных требований применения лекарственных препаратов вне инструкции.

Разработанные на основе межгосударственного акта высшего уровня - Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза[[16]](#footnote-16) - Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87[[17]](#footnote-17) (ред. от 19.05.2022), содержат понятийный аппарат и основные нормативные требования касательно off-label применения в рамках осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств.

В соответствии с определением для off-label применения нами с правовой точки зрения выделено триединство трех составляющих:

1. применение не в соответствии с одним из двух документов – с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению
2. применение с медицинской целью
3. намеренное действие.

*Сделать рисунок*

Для держателей регистрационных удостоверений одной из целей процессов обеспечения качества системы фармаконадзора в императивном порядке является выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях при применении как в соответствии так и не в соответствии с утвержденной ОХЛП или инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) (п.17 Правил НПФ).

План управления рисками должен включать идентифицированные риски, которые могут быть связаны с применением лекарственного препарата не в соответствии с ОХЛП или его инструкцией по медицинскому применению (п.225 Правил НПФ).

План управления рисками также должен включать важные потенциальные риски, которые при последующей характеристике и подтверждении могут оказать влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. При наличии научного обоснования факта возможной взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне ОХЛП или вне инструкции нежелательную реакцию следует рассматривать как потенциальный риск, а при оценке его как важного- необходимо включить его в перечень проблем по безопасности как важный потенциальный риск, требующий дальнейшей оценки в рамках плана по фармаконадзору (п.227 Правил НПФ).

В новой редакции надлежащей практики фармаконадзора[[18]](#footnote-18) Глава 18 устанавливает порядок представления сообщений о случаях применения ЛП вне ОХЛП и вне ИМП. Примеры представляют случаи применения лекарственного препарата с преднамеренным несоблюдением условий в одобренной действующей информации о лекарственном препарате, а именно:

* не в соответствии с утвержденными показаниями к применению (по другим показаниям);
* у группы пациентов, которым не рекомендовано применение ЛП;
* другой путь введения;
* другой способ введения;
* другой режим дозирования.

Надлежащая практика фармаконадзора определяет два условия, связанные с результатом применения лекарственного препарата вне инструкции, которые соотносятся с причинением вреда здоровью или жизни пациента, и определяют необходимость представления сообщений о соответствующих случаях:

* применение вне инструкции с причинением пациенту вреда в результате развития подозреваемой нежелательной реакции;
* применение вне инструкции без причинения вреда пациенту и без подозреваемой нежелательной реакции.

Держатель регистрационного удостоверения в свою очередь в случае получения информации о развитии нежелательной реакции должен предпринять соответствующие меры по последующему сбору информации о нежелательной реакции с целью обеспечения как можно более полных данных о каждом из сообщений.

Представление валидных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате применения лекарственного препарата вне инструкции выполняется согласно установленным НПФ требованиям (п.п.431-448 Правил НПФ).

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПУР) должен включать клинически значимые риски применения препарата вне одобренной информации при оценке соотношения "польза - риск".

Если имеются основания с научно обоснованной точки зрения для подтверждения наличия взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением препарата off-label нежелательная реакция может оцениваться:

* как потенциальный риск
* как важный потенциальный риск (в случае соответствия критериям важной проблемы по безопасности) с включением в спецификацию по безопасности ПУРа.

Включение проблемы по безопасности в перечень важных потенциальных рисков ПУРа предполагает императивное исполнение мероприятий по оценке данного важного риска в рамках плана по фармаконадзору держателем РУ.

Особое значение при выявлении соответствующих аспектов в профиле безопасности уделяется при выявлении существенных отличий между основной популяцией и популяцией с применением вне инструкции.

Обязанностями держателя РУ являются:

* обеспечение сбора информации о применении лекарственного препарата вне инструкции;
* непрерывная оценка собираемой информации о применении лекарственного препарата вне инструкции;
* информирование уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения "польза - риск".

В целом План управления рисками включает оценку аспектов применения лекарственного средства в условиях рутинной клинической практики и определяет пропорциональный установленным рискам подход по дальнейшему мониторингу и изучению.

Когда применение вне инструкции определяется как проблема по безопасности с установлением взаимосвязи между несоответствием одобренным условиям применения и важным потенциальным риском, в ПУРе держатель РУ должен представить оценку необходимости выполнения определенных мероприятий по фармаконадзору.

К таким мероприятиям относятся следующие действия:

* разработка целевых опросников по последующему сбору информации о нежелательных реакциях, развивающихся в результате применения вне инструкции
* использование других обязательных форм рутинных мероприятий по фармаконадзору в форме целевого сбора индивидуальных сообщений о случаях применения вне инструкции, которые не сопровождались развитием нежелательных реакций;
* проведение специальных исследований (исследование по изучению применения, оценка баз данных).

Важно обратить внимание, что индивидуальные сообщения о случаях применения препаратов вне инструкции без развития нежелательных реакций не должны направляться в уполномоченный орган по причине несоответствия минимальным критериям для валидных сообщений.

Следует отметить, что при выполнении процедуры валидации сигнала независимо от источника его получения необходимо учитывать предшествующую информацию о сигнале и уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи, включающей наряду с другими составляющими и развитие нежелательной реакции при отличающемся способе применения, в том числе вне инструкции.

В случае отсутствия разработанного и утвержденного ПУРа, держатели регистрационного удостоверения и уполномоченные органы должны оценивать такие лекарственные препараты в отношении наличия возможной проблемы по безопасности в случаях применения вне инструкции, и в случае детерминации такого факта - определять необходимость разработки ПУРа или проведения пострегистрационного исследования по безопасности.

Оценка риска основывается на информации обо всех аспектах применения лекарственного препарата, включая и применение вне инструкции.

Надлежащая практика фармаконадзора устанавливает три источника информации относительно результатов применения вне инструкции:

* данные об оценке применения в условиях реальной медицинской практики,
* данные спонтанного репортирования
* публикации в научной медицинской литературе.

Интегрированная оценка соотношения "польза - риск" должна выполняться по каждому из одобренных показаний к применению и учитывать риски, связанные с применением препарата вне инструкции.

Учитывая факт возможности продолжения клинической разработки на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛП, данные по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям должны включаться в периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ).

Данные о безопасности лекарственного препарата по результатам применения вне инструкции должны включаться в оценку соответствующих рисков в ПООБ при условии применимости и обоснования.

Таким образом, в нормативном правовом пуле наднациональных документов в рамках функционирования общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического Союза основные требования при применении лекарственных препаратов вне инструкции установлены в целях предотвращения неблагоприятных последствий нежелательных реакций и обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов. *(Рисунок)*

***Регламентирование для случаев применения лекарственных препаратов вне инструкции в рамках надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС***

|  |
| --- |
| **I. Общие положения** |
| П.1 | предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций зарегистрированных лекарственных препаратов после применения в не соответствии с условиями регистрационного удостоверения  |
| П.2 | применение вне ОХЛП и вне ИМП как случай применения с нарушением одобренных условий применения для понятия “нежелательная реакция”  |
| П.2 | определение off-label |
|  **II. Требования к системе качества** |
| П.17 | выполнение научной оценки информации как цель выполнения процессов обеспечения качества системы фармаконадзора для держателей регистрационных удостоверени |
| **VI. Система управления рисками** |
| П.225 | возможность связи идентифицированного риска с применением off-label |
| П.227 | нежелательная реакция как потенциальный риск или важный потенциальный риск при наличии научного обоснования возможности взаимосвязи нежелательного клинического результата с применением вне инструкции  |
| VII. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях |
|  | **18. Представление сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению** |
| П.497 | примеры применения off-label |
| П.498 | условия по результатам применения для определения необходимости представления сообщений |
| П.499 | представление валидных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, соответствие критериям срочного репортирования |
| П.500 | включение клинически значимых рисков применения в оценке соотношения "польза - риск" в ПООБ |
| П.501 | оценка нежелательной реакции как потенциальный риск как важный потенциальный риск с включением в спецификацию по безопасности ПУРа при наличии научно обоснованных оснований подтверждения взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением  вне инструкции |
| П.502 | обеспечение держателем РУ сбора и оценки информации о применении вне инструкции для непрерывной оценки и информирования уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения "польза - риск" |
| П.503 | оценка необходимости выполнения сопределенных мероприятий по фармаконадзору в ПУРе в случае установления взаимосвязи между применением вне инструкции и важным потенциальным риском |
| П.504 | необязательность представления в уполномоченный орган индивидуальных сообщении о применении вне инструкции без развития нежелательных реакций |
| П.505 | обязанность оценивать держателем РУ и уполномоченным органом возможность наличия проблемы по безопасности по причине применений вне инструкции при отсутствии разработанного и утвержденного ПУРа |
| **VIII. Периодический обновляемый отчет по безопасности** |
|  | **2. Принципы оценки соотношения "польза - риск"****в периодическом обновляемом отчете по безопасности** |
| П.580 | Аспекты применения для оценки риска, источники информации о результатах применения вне инструкции, интегрированная оценка |
|  | **5. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности** |
| П.588 | включение данных пострегистрационных или клинических исследований по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям в ПООБ; в случае применимости и обоснования включение данных о безопасности в ПООБ |
| **IX. Управление сигналом** |
|  | **3. Процесс обработки сигналов** |
| П.721 | уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи при проведении процедуры валидации сигнала |
| **Сокращения**РУ Регистрационное удостоверениеОХЛП Общая характеристик лекарственного препаратаИМП Инструкция по медицинскому применениюПУР План управления рискамиПООБ Периодический обновляемый отчет о безопасности |

Рисунок.

***Новая эра государственного регулирования обращения
экстемпоральных лекарственных препаратов***

Тенденции активного законодательно-нормативного стимулирования аптечного изготовления в условиях современных вызовов для фармацевтической промышленности позволят как активно развивать персонализированную медицину и персонализированную фармакотерапию, так и оперативно и эффективно решать проблемы, связанные с производством и поставками готовых лекарственных препаратов.

Активное развитие и совершенствование сферы обращения лекарственных препаратов индивидуального изготовления в значительной степени обусловлено необходимостью становления и развития персонализированной медицины, индивидуализации подходов к лекарственной помощи и улучшением системы лекарственного обеспечения на государственном уровне.

Теоретические и практические аспекты применения экстемпоральной рецептуры в значительной степени связаны с назначением ингредиентов вне инструкции для применения*.*

Федеральный Закон России об обращении лекарственных средств устанавливает основополагающие рамочные нормы по регулированию деятельности изготовления препаратов в экстемпоральном формате[[19]](#footnote-19).

Обновленное законодательство в России в области аптечного изготовления лекарственных средств, допускающее использование наряду с фармацевтическими субстанциями готовых лекарственных препаратов промышленного производства, является значительным стимулирующим фактором для развития лекарственной помощи с использованием экстемпоральных лекарственных препаратов[[20]](#footnote-20).

В настоящее время аптечное изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется по рецептам медицинских работников и по требованиям медицинских организаций в строгом соответствии с  утвержденными Минздравом России правилами, что концептуально гарантирует высокие стандарты обеспечения всех процедур и разные виды контроли качества в процессе изготовления и отпуска[[21]](#footnote-21).

Новые правила изготовления и отпуска экстемпоральных препаратов в значительной степени актуализировали, систематизировали и усовершенствовали требования в данной области фармацевтической деятельности. Однако нормологический анализ действующих правил изготовления и отпуска позволил выявить отсутствие особенностей регулирования сферы применения вне инструкции для экстемпоральных лекарственных препаратов.

В соответствии с пунктом 5 статьи 13 Федерального закона об обращении лекарственных средств изготовленные аптечными организациями лекарственные препараты не подлежат государственной регистрации, и, следовательно не имеют разработанной и одобренной инструкции для медицинского применения.

В рамках общего рынка лекарственных средств экстемпоральные препараты также не подлежат регистрации в рамках Евразийского экономического Союза[[22]](#footnote-22), и, следовательно, для них не распространяются понятия “Общая характеристика лекарственного препарата” и “Инструкция для медицинского применения”.

Надлежащая практика фармаконадзора ЕАЭС регламентирует off-label применение только для зарегистрированных лекарственных препаратов и не затрагивает аспекты выявления, оценки, понимания и предотвращения нежелательных последствий применения для экстемпоральной рецептуры.

***Обсуждение.***

Профессиональное сообщество на протяжении ряда лет выносило на повестку дня вопросы о необходимости регламентирования на национальном законодательном уровне порядка назначения лекарственных препаратов по параметрам вне инструкции по медицинскому применению, в том числе зарегистрированных средств, не включенных в стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации.

Соответствующие изменения направлены на обеспечение прав пациентов при оказании медицинской помощи, на юридическую защиту принимающих решение о назначении медицинских работников, на устранение правовой неопределенности при осуществлении закупки лекарственных препаратов с целью назначения off-label, на обеспечение их оплаты из средств обязательного медицинского страхования при оказании различных видов медицинской помощи, на совершенствование лекарственной помощи всем категориям населения и на развитие персонализированной медицины.

***Заключение и выводы.***

В результате проведенного исследования определено текущее состояние нормативно-правового регулирования применения лекарственных препаратов вне инструкции в Российской Федерации и на общем рынке ЕАЭС, акцентирована существующая проблематика и обозначены логические тенденции и перспективы развития off-label назначений с учетом мониторинга эффективности и безопасности для зарегистрированных и незарегистрированных средств.

На основании системного анализа национального и межгосударственного пула законодательно-нормативных актов по вопросам регулирования вопросов применения вне общей характеристики лекарственного препарата и вне инструкции по медицинскому применению нами выделены четыре основных трека.

Первый трек определяется особенностями государственной регуляторики в области обращения лекарственных средств в период чрезвычайной ситуации, связанной главным образом с распространением коронавирусной инфекции. Подзаконный акт и рекомендательные отраслевые документы устанавливают основные нормы и предлагают методические подходы для сферы офф-лейбл применения лекарственных препаратов с учетом международного опыта, согласованных экспертных мнений по оценке степени пользы и риска, необходимости соответствия этическим нормам, требованиям надлежащей клинической практики и национальному законодательству в сфере охраны здоровья.

Второй трек является важнейшим текущим и проспективным направлением развития качества и эффективности лекарственной помощи населению, связанной с возможностью включения лекарственных препаратов по применениям вне инструкции в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации. По нашему мнению необходимо дальнейшее совершенствование законодательных норм в сфере охраны здоровья с установлением аналогичного регламента при оказании медицинской помощи взрослому населению.

 Третий трек определяет межгосударственные особенности наднациональных норм по регулированию области применения лекарственных препаратов вне инструкции на общем рынке лекарственных средств Евразийского экономического союза. Основное правовое поле в данной области содержит надлежащая практика фармаконадзора, возлагающая определенные обязанности на держателей и владельцев регистрационных удостоверений по зарегистрированным лекарственным препаратам. Учитывая многосложные внешние условия функционирования фармацевтических рынков в целом, и, в частности, российского фармацевтического рынка, следует обратить внимание на разработку нормативных требований применения вне инструкции для незарегистрированных лекарственных препаратом промышленного производства как на национальном, так и на общем рынке.

Четвертый трек развития области применения вне инструкции определяется активными мерами по совершенствованию национального законодательства в области изготовления лекарственных препаратов. Учитывая, что изготавливаемые лекарственные средства не подлежат государственной регистрации и регистрации в рамках общего рынка лекарственных средств, представляется актуальным уточнение обновленных правил изготовления и отпуска (в дальнейшем разработка новых норм в проспективной надлежащей практике изготовления) по вопросам назначения и применения фактически вне инструкции и, главное, определение концептуальных основ мониторинга эффективности и безопасности для экстемпоральной рецептуры.

**Финансовая поддержка:**
Данное исследование не имело финансовой поддержки сторонних организаций

**Конфликт интересов:**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Вклад авторов:**Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку материала для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией)

***Библиографический список***

1. Алехин А.В., Эриванцева Т.Н., Ряженов В.В., Лысков Н.Б., Алехина Н.А., Кузнецова М.М. Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок // Фармация и фармакология.- 2023.-N11(2).-C.161-172. [Alekhin A.V., Erivantseva T.N., Ryazhenov V.V., Lyskov N.N., Alekhina N.A., Kuznetsova M.M. New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):161-172. (In Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172
2. Д.Д. Мамедов, Д.С. Юрочкин, З.М. Голант,  В.С. Фисенко, А.В. Алехин, И.А. Наркевич. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. Фармация и фармакология. 2023;11(3):176-192. [Mamedov D.D., Yurochkin D.S., Golant Z.M., Fisenko V.S., Alekhin A.V., Narkevich I.A. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):176-192. (In Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192
3. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Мандрик М.А. Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - №7. - C. 914-919. [: Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, Krasnyuk II, Sologova SS, Korol VA, Smolyarchuk EA, Mandrik MA. Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics): A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):914–919. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201717
4. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – C. 1020–1027. [Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, Krasnyuk II, Sologova SS, Korol VA, Smolyarchuk EA, Sadkovskii IA, Mandrik MA. Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1020–1027. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805
5. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label» // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 106–108. [Tarabukina SM, Dremova NB. The problem of manufacturing “off-label” medicines in a hospital pharmacy. Modern organization of drug supply. 2021;8(1):106-8. (In Russ.)] DOI 10.30809/solo.1.2021.36
6. Гаранкина Р.Ю., Самощенкова И.Ф., Захарочкина Е.Р., Кондратова Д.В., Бехорашвили Н. ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: РЕГУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В РОССИИ //Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023;25(4):38-47. [Garankina R.Y., Samoshchenkova I.F., Zakharochkina E.R., Kondratova D.V., Bekhorashvili N. ORPHAN DISEASES: REGULATION OF DRUG PROVISION FOR PATIENTS IN RUSSIA. // Medical & pharmaceutical journal “Pulse”. – 2023;25(4):38-47. (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4
7. Наркевич И. А., Голант З. М., Юрочкин Д. С., Лешкевич А. А., Эрдни-Гаряев С. Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстемпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации // Ремедиум. 2021. № 4. С. 14-29. [Narkevich I. A., Golant Z. M., Yurochkin D. S., Leshkevich A. A., Erdni-Garyaev S. E. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. Remedium. 2021;(4):14–29. (In Russ.)]. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29.
8. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М., Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // Journal of Siberian Medical Sciences. –2020. – № 1. – С. 31–43. [Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Medvedeva D.M., Smekhova I.E., Ladutko Yu.M., Strelkov S.V. (2020). Organizational and pharmaceutical aspects of improving medicinal provision of children (on the example of St. Petersburg). Journal of Siberian Medical Sciences, 1, 31–43. (In Russ.)] DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
9. Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Калинина О.В. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения // Вестник фармации. – 2021. - №1. – C. 48-52. [Сmehova I. E., Ladut'ko Ju. M., Kalinina O. V. Extemporaneous production of medicinal products: problems and solutions //Vestnik farmacii. – 2021. – №. 1 (91). 48-52. (In Russ.)] DOI:10.52540/2074-9457.2021.1.48
10. Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстемпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы // Медицинский алфавит. – 2023. – №13. – С. 7-10. [Orlova N.V., Ilyenko L.I. Extemporal production of medicines – advantages and prospects. *Medical alphabet*. 2023;(13):7-10. (In Russ.)] DOI: 10.33667/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10
11. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстемпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонифицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – №6. – С. 77-84. [Petrov A. Ju. et al. Problems of extemporaneous production of dosage forms in pharmaceutical organizations as a form of personalized pharmacy in the Russian Federation and abroad //Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija. – 2022. – №. 6. 77-84. (In Russ.)] DOI:
12. Сергеев Ю.Д., Бисюк Ю.В., Вериковский В.А., Голева И.В., Черникова Г.Н. Медико-юридические аспекты назначения лекарственных препаратов вне инструкции по медицинскому применению (off-label) // Медицинское право. 2021. N 4. С. 3 - 9. [Sergeev Ju. D. et al. Medico-legal aspects of prescribing drugs outside the instructions for medical use (off-label)– 2021. – №. 4. 3-9. (In Russ.)]
13. Старченко А.А. Риск-ориентированная модель в системе ОМС: проблема применения лекарственных средств "вне инструкции" // Медицинское право. 2021. N 5. С. 30 - 45. [Starchenko A.A. Risk-based model in the compulsory medical insurance system: the problem of using medicines “outside the instructions” // Medical Law. 2021. N 5. 30 - 45. (In Russ.)]
14. Горбачев В.И., Шмаков А.Н. Нормативно-правовое обеспечение педиатрической анестезиолого-реанимационной помощи // Медицинское право. 2020. N 1. С. 41 - 47. [Gorbachev V.I., Shmakov A.N. Regulatory and legal support for pediatric anesthesiology and resuscitation care // Medical law. 2020. N 1. 41 - 47. (In Russ.)]
15. Watson CJ, Whitledge JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *J Med Toxicol*. 2021;17(2):197-217. doi:10.1007/s13181-020-00814-3.
16. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [published correction appears in Lancet. 2020 Jun 20;395(10241):1906]. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
17. Rosenberg N., van den Berg S., Stolwijk N.N., Jacobs B.A.W., Post H.C., Pasmooij A.M.G., de Visser S.J., Hollak C.E.M. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia // Front Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1142351. DOI: 10.3389/ fphar.2023.1142351
18. Ananworanich J., Mogg R., Dunne M.W., et al. Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis 2022; 75: e473 - e481. doi:10.1093/cid/ciab813.
19. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [published correction appears in Lancet. 2020 Jun 20;395(10241):1906]. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
20. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013587. Published 2021 Feb 12. doi:10.1002/14651858.CD013587.pub2
21. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 [published correction appears in JAMA Intern Med. 2021 Apr 1;181(4):570]. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6252
22. Giampreti A, Eleftheriou G, Gallo M, Butera R, Contessa G, Faraoni L, Sangiovanni A, Negri G, Falchi G, Bacis G. Medications prescriptions in COVID-19 pregnant and lactating women: the Bergamo Teratology Information Service experience during COVID-19 outbreak in Italy. J Perinat Med. 2020 Nov 26; 48(9): 1001 - 1007. doi: 10.1515/jpm-2020-0339.
23. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the Management of Pregnant Patients With Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):823-826. doi:10.1097/AOG.0000000000004103
24. Nazaryan L., Barseghyan A., Rayisyan M., Beglaryan M., Simonyan M. Evaluating consumer self-medication practices, pharmaceutical care services, and pharmacy selection: a quantitative study // BMC Health Services Research. – 2024. – 24 (1), No. 10. – Art. DOI: 10.1186/s12913-023-10471-1
25. Carvalho M., Almeida I.F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, No. 9. – Art. ID: 1091. DOI: 10.3390/ph15091091
1. #  Федеральный закон "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций" от 01.04.2020 N 98-ФЗ (ред. от 30.12.2021). - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_349080/

 [↑](#footnote-ref-1)
2. # Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 (ред. от 07.11.2023) "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". - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_349474/

 [↑](#footnote-ref-2)
3. #  Постановление Правительства РФ от 16.11.2020 N 1832 (ред. от 08.04.2021) "О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. N 441"". - [Электронный ресурс].- https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_368654/

 [↑](#footnote-ref-3)
4. #  "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)" (утв. Минздравом России) (вместе с "Рекомендациями по описанию данных РГ и КТ ОГК", "Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот", "Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов", "Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях", "Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара", "Инструкцией по соблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи"). - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_349474/

 [↑](#footnote-ref-4)
5. #  "Временные методические рекомендации "Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Версия 2 (16.04.2020)" (утв. Минздравом России) "). - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_350759/

 [↑](#footnote-ref-5)
6. #  Методические рекомендации "Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 (28.12.2021)" - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_351216/

 [↑](#footnote-ref-6)
7. Приказ Росстандарта от 15.11.2022 N 1289-ст "Об утверждении национального стандарта Российской Федерации". - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_432497/?ysclid=ltfl4vl4zc440779428 [↑](#footnote-ref-7)
8. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2016 N 43357). - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://base.garant.ru/71473446/?ysclid=ltfl1bfrbd27608598 [↑](#footnote-ref-8)
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 502н (ред. от 02.12.2013) "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации".- [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_131200/ [↑](#footnote-ref-9)
10. #  Приказ Минздрава России от 02.12.2013 N 886н (ред. от 14.01.2019) "О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. N 502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1175н"".- [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_156620/

 [↑](#footnote-ref-10)
11. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".- [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_121895/?ysclid=lsuetmgkuz888627647 [↑](#footnote-ref-11)
12. Федеральный закон от 30.12.2021 N 482-ФЗ

"О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"".- [Электронный ресурс].- Режим доступа:

 https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_405472/?ysclid=lsuezxkya1417474883 [↑](#footnote-ref-12)
13. Постановление Правительства РФ от 27.10.2023 N 1799

"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".- [Электронный ресурс].- Режим доступа:

https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_460881/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/?ysclid=lsufgoslee95602243 [↑](#footnote-ref-13)
14. Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 N 1180-р (ред. от 01.08.2023)

<Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению>.- [Электронный ресурс].- Режим доступа:

https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/?ysclid=lsuftowpmf348552344 [↑](#footnote-ref-14)
15. Распоряжение Правительства РФ от 01.08.2023 N 2064-р

<О внесении изменений в Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 N 1180-р>.- [Электронный ресурс].- Режим доступа:

https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_453660/?ysclid=lsug1pq4os488967952 [↑](#footnote-ref-15)
16. "Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза" (Заключено в г. Москве 23.12.2014) ".- [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_172765/ [↑](#footnote-ref-16)
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022)

"Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза".- [Электронный ресурс].- Режим доступа:

https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_207352/?ysclid=lsvjprxkxw638513035 [↑](#footnote-ref-17)
18. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 N 81 "О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза"".- [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_418869/ [↑](#footnote-ref-18)
19. #  Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_99350/

 [↑](#footnote-ref-19)
20. #  Федеральный закон "О внесении изменений в статью 56 Федерального закона "Об обращении лекарственных средств" от 05.12.2022 N 502-ФЗ. - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons\_doc\_LAW\_99350/

 [↑](#footnote-ref-20)
21. ##  Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 мая 2023 г. № 249н "Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность". - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406857954/?ysclid=lt4elfw848691813654

 [↑](#footnote-ref-21)
22. # Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 20.10.2023) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения" . - [Электронный ресурс].- Режим доступа: https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0078/?ysclid=lt4h4bj81g222642653

 [↑](#footnote-ref-22)