



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ФОНД ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

01 / 22

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНО | НОВОСТИ

Председатель Правительства Российской Федерации Михаил Мишустин Постановлением от 28 декабря 2021 года № 2505 утвердил Программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам на 2022 год и плановый период 2023 и 2024 годов **4**

Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. № 2505 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов **6**

Министерство цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования запустили через Госуслуги проактивное информирование по цифровым сервисам ОМС **8**

Новые кадровые назначения **10**

БЮДЖЕТ ФОМС

Президент Российской Федерации Владимир Путин подписал Федеральный закон от 6 декабря 2021 года № 392-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» **12**

Федеральный закон от 6 декабря 2021 года № 392-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» **14**

ИЗМЕНЕНИЯ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ СФЕРЫ ОМС

Президент Российской Федерации Владимир Путин подписал Федеральный закон от 6 декабря 2021 года № 405-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и статью 13.2 Федерального закона «Об актах гражданского состояния» **28**

Федеральный закон от 6 декабря 2021 года № 405-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и статью 13.2 Федерального закона «Об актах гражданского состояния» **29**

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СМО

Н.И. Гришина, А.А. Старченко
Экспертиза применения лекарственных средств «за пределами инструкции» в системе ОМС: риск-ориентированный подход. **36**

РЕГИОНАЛЬНЫЕ НОВОСТИ

Свердловская область:
В Екатеринбурге прошел финал конкурса «Лучший страховой представитель УФО» **54**

УДК 614.2

ЭКСПЕРТИЗА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ «ЗА ПРЕДЕЛАМИ ИНСТРУКЦИИ» В СИСТЕМЕ ОМС: РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Н.И. Гришина, А.А. Старченко



Гришина Н.И.



Старченко А.А.

ООО «Капитал Медицинское
Страхование»

Реферат

В отсутствие прямой законодательной разрешительной нормы применения лекарственных препаратов «за пределами инструкции» («вне инструкции», «off-label») действует запрет согласно нормативным правовым актам Минздрава России и Совета Евразийской экономической комиссии на применение лекарственных препаратов «вне инструкции», которое признается неправильным применением, что в соответствии с нормой пункта 21 ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» расценивается как ненадлежащее качество оказанной медицинской помощи по характеристикам: неправильность выбора методов профилактики, лечения, реабилитации и недостижение запланированного результата в случае возникновения осложнения после применения лекарственного препарата или нового заболевания. В рамках риск-ориентированной модели защиты прав пациентов нарушение требований инструкций по медицинскому применению – применение лекарственных препаратов «вне инструкции» – создает для пациента серьезные риски: риск возникновения осложнений лекарственной терапии; риск прогрессирования имеющегося заболевания вследствие назначения непоказанного лекарственного препарата и/или нарушений требований по дозированию, кратности, способу и времени введения, разрешенному инструкцией лекарственному взаимодействию; риск прогрессирования имеющегося заболевания вследствие отказа (бездействия) от назначения показанного лекарственного средства в пользу непоказанного лекарства; 4) риск причинения вреда жизни и здоровью пациента.

Ключевые слова:

обязательное медицинское страхование, экспертиза качества медицинской помощи, дефекты качества медицинской помощи, применение лекарственных средств «вне инструкции», «off-label», инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

Комитет по охране здоровья Государственной Думы ФС РФ 30 апреля 2021 года поддержал законопроект, позволяющий детским онкологическим центрам закупать за счет средств ОМС лекарственные препараты (ЛП), назначаемые «вне инструкции» («off-label»), включая незарегистрированные в России, и применять их у онкологических и гематологических пациентов-детей, и рекомендовал его к принятию в первом чтении в июне 2021 года. Указанный законопроект вносит изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», разрешающие закупку онкологических препаратов из средств ОМС и их применение «в соответствии с клиническими рекомендациями (КР) при оказании медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями», в том числе при оказании высокотехнологичной медицинской помощи. В интересах пациента по решению врачебной комиссии допускается применение препаратов, не зарегистрированных на территории России и не входящих в соответствующие КР и стандарты. *«Законопроект устраняет неопределенность в оформлении оплаты данных препаратов через ОМС и при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, не включенной в базовую программу ОМС»*, – сказано в пояснительной записке к документу. Онкоцентры смогут составлять и направлять перечни таких препаратов в федеральный орган исполнительной власти с рекомендацией об их включении в стандарты и КР. Перед началом применения лечащий врач должен будет проинформировать пациента или его законного представителя об ожидаемой

эффективности предлагаемой терапии, степени риска и возможных побочных действиях. Важно, что в соответствии с поправками пациенты также смогут продолжать лечение в детских онкоцентрах после достижения совершеннолетия. По данным детских онкологов-гематологов, большинство инструкций по применению противоопухолевых препаратов в мире не содержит указаний на возможность их применения в педиатрии. Таким образом, фактически все лечение детей с онкозаболеваниями основано на применении препаратов «вне инструкции».

Таким образом, внесение поправок в Закон РФ № 323-ФЗ, разрешающих применение лекарственных онкологических препаратов у детей «за пределами инструкции» (по не указанным в инструкции по применению показаниям), четко и ясно указывает на отсутствие разрешения в действующем законодательстве на применение ЛП у взрослых «за пределами инструкции», т.е. по не указанным в инструкции по применению показаниям. Причем отсутствие в законопроекте упоминания о взрослых пациентах указывает на отсутствие законодательного разрешения на применение ЛП у взрослых «вне инструкции» и в отдаленном будущем.

На практику применения в России ЛП «вне инструкции» указывают в интервью СМИ ряд руководителей федеральных медицинских организаций (Калиновский И., 2016), в частности, в тех случаях, когда другие препараты не в состоянии остановить развитие болезни, а эффективность препарата «off-label» подтверждена на практике и некоторыми исследованиями доказано, что польза от его применения превышает риск развития побочных эффектов.

Для корреспонденции

Гришина Надежда Ивановна

Генеральный директор ООО «Капитал Медицинское Страхование»

Тел.: +7 (495) 287-81-27

E-mail: oms@kapmed.ru

Старченко Алексей Анатольевич

Советник генерального директора ООО «Капитал Медицинское Страхование», д.м.н., профессор, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, президент НП «Национальное агентство по безопасности прав пациентов и независимой экспертизе», эксперт качества медицинской помощи

Тел.: +7 (495) 287-81-25, доб. 4079

E-mail: oms@kapmed.ru

Адрес: 115184, Москва, ул. Б. Татарская, д. 13, стр. 19

Президент Лиги защитников пациентов А. Саверский считает, что такое применение сравнимо с преступлением, предусмотренным ст. 238 УК РФ (оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности), или правонарушением по ст. 14.4 КоАП РФ (продажа товаров, выполнение работ либо оказание населению услуг ненадлежащего качества или с нарушением установленных законодательством РФ). Кандидат юридических наук, доцент кафедры Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Ю. Павлова однозначно согласна с Росздравнадзором и относит любое отклонение от инструкции по применению ЛПП при возникновении последствий к основаниям для наступления юридической ответственности, в том числе уменьшение дозы препарата, несущее огромный риск для пациента (Калиновский И., 2016).

В.К. Лепяхин и соавт. (2002), анализируя причины врачебных ошибок и возникших в результате них осложнений лекарственной терапии, пришли к выводу, что все случаи осложнений, связанных с использованием ЛПП с нарушениями инструкции по медицинскому применению, относят к врачебным ошибкам. Среди типов врачебных ошибок в медицинской практике лидирующими являются ошибки выбора врачом ЛПП и его дозы. Такого типа ошибки составили 56%. Второе место заняли врачебные ошибки, связанные с некорректным изменением дозы и длительности применения лекарственных средств (ЛС), – 34%. На долю неблагоприятных побочных эффектов из-за ошибок, допущенных средним медицинским персоналом и фармацевтическими работниками больничной аптеки, приходилось 10% неблагоприятных побочных эффектов. Неблагоприятные побочные реакции, возникающие в результате врачебных ошибок, являются потенциально предотвратимыми, поскольку их можно избежать путем рационального использования ЛС и неукоснительного исполнения требований инструкций по медицинскому применению.

Судебно-медицинские эксперты В.И. Витер и соавт. (2011) при юридической и экспертной оценке медицинских ошибок, связанных с обращением лекарств, под медицинскими дефектами понимают ошибочные действия (бездействие) медицинского персонала, являющиеся нарушением правил, **действующих инструкций**, методик, руководств, положений и наставлений, нормативов и приказов, выразившиеся в неправильном оказании или неоказании медицинской помощи, неправильных диагностике заболеваний и лечении больных, при отсутствии

прямого умысла причинения вреда больному.

Н.Д. Бунятян и соавт. (2010) сообщили, что в США, где надзорные функции за контролем в сфере здравоохранения являются наиболее жесткими, Агентством по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) принят термин «off-label use»: «применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для *популяции или иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции*». К отрицательным сторонам практики применения препаратов «вне инструкции» авторы относят: снижение ожидания потребителей (врача и пациента) в плане оценки безопасности и эффективности новых ЛПП и увеличение вероятности проявления у ЛПП ранее не распознанных свойств в отношении безопасности и эффективности клинического применения. Среди причин назначения ЛПП «вне инструкции» авторы как основную выделяют неосведомленность врачей о разрешенных показаниях к применению препарата. Недостаточную осведомленность врачей о правильности применения лекарств авторы рассматривают как «добровольное заблуждение». С этим утверждением невозможно согласиться, так как, во-первых, заблуждение бывает добросовестное, во-вторых, отказ от прочтения (изучения, освежения в памяти) инструкции по медицинскому применению ЛПП суды не воспринимают как добросовестное заблуждение: врач в силу квалификационных требований обязан знать и учитывать в своей практике показания и противопоказания, дозы, режимы, способы и методы введения ЛПП. Именно поэтому бланк инструкции по медицинскому применению вкладывается в каждую упаковку ЛПП и размещается на сайте Минздрава России в Государственном реестре лекарственных средств ([//grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)). Авторы подчеркивают необходимость дальнейшей реализации в России принципа ВОЗ: «Лекарственный препарат – это действующее вещество и информация о нем», подразумевая под этим и регламентирование применения препарата.

М.Н. Сомова и Г.А. Батищева (2016), О.В. Цыганкова и соавт. (2019) классифицируют назначение «off-label» следующим образом: 1) использование противопоказанного ЛС; 2) назначение препарата по новым, не зарегистрированным и не указанным в инструкции показаниям; 3) использование для другой категории пациентов (дети, беременные); 4) назначение нерациональных лекарственных комбинаций; 5) выбор другого режима дозирования, пути введения.

Наиболее часто встречаются назначения «вне инструкции» в педиатрической, гематологической, акушерской и онкологической практиках (Вольская Е., 2008, 2017; Бунятян Н.Д. и др., 2010, 2014; Переверзев А.П., Лепахин В.К., 2013; Титова А.Р. и др., 2015–2016).

С.Ю. Марцевич и соавт. (2017) к возможным причинам назначения ЛС «off-label» относят невалифицированность врача: чаще всего при назначении ЛП врач должным образом не изучает вложенную инструкцию, руководствуясь собственным опытом, или неправильно интерпретирует КР. Примером невалифицированного назначения ЛП может служить назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина беременным женщинам, несмотря на имеющиеся данные о тератогенном эффекте представителей данных классов. Также врач может руководствоваться класс-эффектом при назначении ЛП, но, несмотря на схожий механизм действия, эффективность и безопасность разных препаратов внутри класса может существенно отличаться. При назначении лекарства врач может не учесть последствий негативного взаимодействия ЛП, например, назначение бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков больным с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Также на назначения «off-label» врача толкает отсутствие ответственности, так как данные вопросы не до конца отражены в законодательных актах и нормативно-правовых документах. Кроме того, назначения «off-label» могут быть следствием некорректного продвижения препарата фармацевтическими компаниями. Авторы в назначении «off-label» условно выделили конфликт интересов нескольких сторон: производитель, потребитель, регулятор, страховая компания. Каждая сторона действует в рамках утвержденного нормативно-правового поля.

С.Ю. Марцевич и соавт. (2017) представили **Классификацию неразрешенного применения разрешенных лекарственных препаратов:**

1. Нарушение показаний к медицинскому применению.
 - 1.1. Назначение ЛП по не зарегистрированным в инструкции заболеваниям (расширение утвержденных показаний).
 - 1.2. Применение ЛП по разным проявлениям одного и того же заболевания (один патогенетический процесс, но разные формы проявления).

2. Использование ЛП с нарушением противопоказаний к медицинскому применению.
 - 2.1. Назначение ЛП популяциям, не зарегистрированным в инструкции.
 - 2.2. Назначение ЛП другим возрастным группам.
 - 2.3. Одновременное назначение ЛП, влияющих на метаболизм друг друга.
 - 2.4. Назначение неблагоприятных комбинаций ЛП.
3. Назначение ЛС с нарушением способов приема.
 - 3.1. Нарушение кратности приема.
 - 3.2. Нарушением способа приема.
 - 3.3. Нарушение дозирования ЛП.
 - 3.4. Удлинение продолжительности лечения (Марцевич С.Ю. и др., 2017).

Е.А. Вольская (2017) приводит данные о том, как органы государственного управления некоторых стран ЕС принимают меры для регулирования данного явления, которые включают:

- временные рекомендации по использованию ЛП и разрешение выписывать их «off-label» после обоснования такой необходимости врачом (Франция и Венгрия);
- меры по регулированию возмещения: Франция и Италия допускают возмещение использования ЛП «вне инструкции», например когда речь идет о дженериках, не имеющих в инструкции показаний, утвержденных для оригинального препарата, даже при его наличии в стране;
- профессиональные стандарты (например, в Нидерландах), когда врачам разрешено назначать ЛП «off-label», если соответствующее профессиональное объединение разработало протоколы или профессиональные стандарты для использования данного препарата «вне инструкции»;
- в 2007 году между больничными кассами ФРГ, т.е. страховыми фондами, производящими оплату лечения застрахованных граждан страны, врачебными палатами, стоящими на страже профессиональных интересов врачей, пациентскими организациями и ассоциациями фармпроизводителей был достигнут консенсус по «off-label». Стороны договорились одобрять назначение ЛП «вне инструкции» при соблюдении трех кумулятивных критериев:
 - 1) наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время

- нарушающего качество жизни) заболевания;
- 2) отсутствие специфических средств лечения;
- 3) анализ научных данных, дающий основание предположить, что с помощью данного препарата может быть достигнут необходимый эффект (куративный или паллиативный) у конкретного пациента.

В противоположность этой позиции, Е.А. Вольская (2017) приводит пример судебной практики: Европейский суд не поддержал регулятора в его стремлении разрешать применение ЛП «вне инструкции», т.к. подобные действия создают неоправданные риски для пациентов, часто без их согласия. Такого мнения придерживается Европейский суд, который установил приоритет безопасности пациента перед любым экономическим обоснованием в своем решении 2012 года для случая «Комиссия против Польши» (дело С-185/10). Суд постановил, что Польша злоупотребляла действующим в стране правилом, позволяющим использовать ЛС «вне инструкции» для определенных пациентов, и импортировала неразрешенные препараты, несмотря на то что в обращении имелись санкционированные идентичные продукты.

Е.А. Вольская (2017) приводит предложение принципа надлежащей практики применения ЛП «вне инструкции», сформулированного в Декларации Good Off-Label Use Practices (GOLUP) (2015): «*Применение медицинских препаратов по не предусмотренным инструкцией показаниям должно иметь место только в случае соблюдения следующих условий:*

- наличие тяжелого заболевания, ставящего под угрозу жизненно важные функции или опасного для жизни;
- отсутствие разрешенного к применению ЛС или повторяющийся неблагоприятный исход применения имеющихся препаратов;
- отсутствие альтернативных способов лечения, предписанных для конкретного состояния;
- не предусмотренное инструкцией применение поддерживается серьезным доказательством в научной литературе;
- пациент осведомлен и дал свое добровольное информированное согласие;
- наличие установленных способов отчетности о неблагоприятных явлениях и реакциях, связанных с не предусмотренным инструкцией применением».

РФ не входит в число стран, согласившихся с данным предложением.

В статье портала «ZDRAV.RU» «Правовые последствия применения препаратов за пределами разрешенных показаний» (01.08.2017) указывается, что при выполнении диссертационной работы врачи нередко задаются вопросом о возможности применения того или иного ЛС по неизученным, неразрешенным показаниям («off-label»). При исследовании возможности применения ЛС по неразрешенным показаниям пациент не получает той терапии, которая показана и используется обычно, т.е. фактически остается без лечения. Врач-исследователь, таким образом, может быть обвинен в том, что не оказал пациенту необходимую медицинскую помощь, а это образует состав преступления по ст. 125 «Оставление в опасности» или ст. 124 «Неоказание помощи больному» УК РФ (<https://www.zdrav.ru/articles/77597-pravovye-posledstviya-primeneniya-preparatov-za-predelami-razreshennyh-pokazaniy>).

Е.Ю. Кузнецова и соавт. (2020) указывают, что схема лечения «вне инструкции» («off-label») не утверждена государственными органами, регулирующими обращение ЛС. К терапии «off-label» принято относить обращение не зарегистрированных в стране ЛП, а именно тех, на которых нет лицензии (unlicensed). Кроме того, к ней принято относить потребление зарегистрированных ЛП, которые по показаниям, дозировке, лекарственным формам и путям введения в организм не соответствуют утвержденной инструкции. Бесконтрольное использование ЛП «off-label» может являться причиной возникновения весьма отрицательных последствий как для врачей, так и для обратившихся к ним пациентов. Например, основным показанием для назначения препарата «Сайтотек» является язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В 2016 году в Республике Дагестан он применялся «вне инструкции», а именно для прерывания беременности, что привело к летальному исходу у молодой женщины. Родители погибшей обратились в суд с иском для возмещения вреда. Во время разбирательства было установлено, что причиной смерти стало применение «off-label» препарата «Сайтотек». В итоге суд требования истцов удовлетворил, а медицинское учреждение было привлечено к гражданско-правовой ответственности. В 2014 году в г. Улан-Удэ была осуждена фельдшер, которая выполнила пациенту инъекцию антибиотика «Цефтриаксон», предварительно разбавив препарат раствором для инъек-

ций «Лидокаин-буфус». В результате проведенной медицинской манипуляции пациент скончался. В ходе судебного разбирательства было выяснено, что, согласно инструкции к Цефтриаксону, его разведение лидокаином не предусмотрено. Фельдшер скорой помощи была приговорена к лишению свободы согласно части 2 ст. 109 УК РФ («Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей»).

П.Г. Габай и Н.А. Багмет в обзоре «Использование лекарственных средств «off-label»: ответственность медицинского работника и медицинской организации» указали, что назначение ЛП «off-label» нарушает права пациента на качественную и безопасную медицинскую помощь. Более того, если пациент не был уведомлен медицинским работником о том, что препарат назначается вразрез с инструкцией, то можно также говорить о нарушении права пациента на информацию. Исходя из преамбулы к Закону РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей», данные факты свидетельствуют о том, что медицинская услуга назначения и введения ЛС «вне инструкции» может быть оказана с недостатком, т.е. являться «несоответствием услуги каким-либо обязательным нормам или требованиям, установленным законом», что, в свою очередь, предоставляет пациенту целый набор прав-требований к медицинской организации (безвозмездного устранения недостатков; повторного оказания медицинских услуг; соответствующего уменьшения цены; возмещения понесенных им расходов по устранению недостатков третьими лицами; отказа от исполнения договора об оказании медицинских услуг и возмещения убытков). Одновременно с этим пациент может претендовать на компенсацию морального вреда (ст. 15 Закона № 2300-1), а в случае причинения вреда жизни, здоровью или имуществу – на возмещение материальных убытков (ст. 14 Закона № 2300-1). Авторы указывают, что формально действия медицинского работника, который, назначая ЛС «off-label», нарушает требования безопасности, подпадают под состав преступления, если его действия нельзя квалифицировать как крайнюю необходимость или обоснованный риск. В качестве примера авторы приводят Решение Преображенского районного суда г. Москвы 2012 года. Подследственной оказалась врач-уролог, чья пациентка скончалась от анафилактического шока после проведения МСКТ почек с применением рентгеноконтрастного препарата

«Ультравист». Как выяснило следствие, врач не указала в направлении сведений о наличии у больной аллергических реакций в виде бронхиальной астмы atopического типа, вазомоторного аллергического ринита и иных подобных жалоб. Врач была признана виновной по части 2 ст. 109 УК РФ за назначение Ультрависта без учета противопоказаний. П.Г. Габай и Н.А. Багмет делают следующий вывод: целый ряд действующих нормативных правовых актов наделяет медицинского работника обязанностью соблюдать инструкцию по применению ЛС. В случае нарушения данной обязанности пациент может воспользоваться рядом прав-требований к медицинской организации: отказаться от договора на оказание медицинских услуг и потребовать возмещения убытков, устранения недостатков и пр. Одновременно с этим, если жизни, здоровью или имуществу пациента был причинен вред, суд также может возложить на медицинскую организацию бремя по его возмещению.

А.В. Астахова и В.К. Лепяхин (2004), Д.В. Рейхарт и соавт. (2007), Н.В. Юргель и В.Г. Кукес (2009), В.Д. Трошин (2010), Казаков А.С. и соавт. (2013), В.В. Косарев и С.А. Бабанов (2021) представили обширные обзоры по неблагоприятным побочным реакциям вследствие применения ЛП, причиной которых является в том числе нарушение исполнения требований инструкций по медицинскому применению ЛП.

А.С. Казаков и соавт. (2013), анализируя осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием ЛС, пришли к следующим выводам: анализ спонтанных сообщений о неблагоприятных реакциях ЛП свидетельствует о том, что в 20,5% случаев имело место назначение потенциально опасных комбинаций ЛП. Из них неблагоприятные реакции, обусловленные взаимодействием ЛП, развились в 19,8% случаев. 72,6% неблагоприятных реакций, связанных с взаимодействием ЛП, были серьезными. Число развившихся неблагоприятных реакций, связанных с взаимодействием ЛП, возрастало с увеличением числа одновременно назначенных препаратов; наибольшее число неблагоприятных реакций, обусловленных лекарственными взаимодействиями, наблюдалось при применении нестероидных противовоспалительных ЛП, гематотропных препаратов и противомикробных ЛП с проявлениями в виде осложнений со стороны системы кроветворения и гемостаза, ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

А.В. Кузьмина и соавт. (2019) отмечают, что имеет место расхождение информации в отдельных разделах инструкций по медицинскому применению ЛП

с одним действующим веществом, но разных производителей, что сопровождается риском совершения медицинских ошибок. В инструкциях по применению ЛП с действующим веществом цефотаксим и пероральных форм препаратов с действующим веществом амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500+125 мг имелись различия. При этом при анализе спонтанных сообщений, поступивших в российскую национальную базу данных, в 18,5% извещений о нежелательных реакциях при применении цефотаксима и 22,0% извещений о нежелательных реакциях при применении пероральных форм амоксициллина/клавуланата 500+125 мг были выявлены ошибки, которые заключались в несоблюдении тех пунктов инструкций, в которых информация не была унифицирована и имелись разночтения.

А.Р. Титова и соавт. (2016) указали, что применение ЛП с нарушением предписаний официально разрешенных инструкций («off-label»), особенно в педиатрии, является актуальной проблемой практического здравоохранения. Анализ структуры применения ЛП у детей «off-label» и роль подобного использования медикаментов в развитии серьезных нежелательных реакций подтверждает, что **само назначение «off-label» ЛП является самостоятельным серьезным фактором риска развития нежелательных реакций.**

А.В. Кузьмина и соавт. (2016) считают, что следует различать понятия «ошибка применения ЛП» (medication error) и «неправильное применение ЛП» (misuse). Если медицинская ошибка – это результат непреднамеренного действия, то неправильное применение ЛП – это намеренное и ненадлежащее использование ЛП, не соответствующее одобренному в инструкции по медицинскому применению. Термин «misuse» описывает ситуации, когда ЛС преднамеренно и необоснованно используется не в соответствии с инструкцией/медицинскими показаниями.

А.В. Кузьмина и соавт. приводят виды ошибок применения ЛП:

1. Назначение ЛП при наличии известной гиперчувствительности к нему, особенно подтвержденной документально.
2. Использование ЛП у пациента с диагнозом, при котором данный ЛП противопоказан, что указано в инструкции по медицинскому применению.
3. Применение ЛП при наличии противопоказаний.

4. Медицинская ошибка, связанная с лекарственным взаимодействием, указанным в инструкции по медицинскому применению.
5. Ошибка при вакцинации, в том числе при наличии противопоказаний.
6. Ошибка, обусловленная схожестью названий ЛС.
7. Использование ЛП, не разрешенного в данном возрасте.
8. Выбор неверной дозы.
9. Химическая несовместимость ЛС.
10. Фармакологическая несовместимость ЛС.
11. Терапевтическая несовместимость ЛС.
12. Использование неверного медицинского устройства для введения ЛП.
13. Неверный путь введения ЛП.
14. Введение неверной дозы ЛП.
15. Пропуск дозы.
16. Неверный режим введения/приема ЛП.
17. Неполный курс ЛП.
18. Введение ЛП с истекшим сроком годности.
19. Выдача ЛП пациенту с диагнозом, при котором данный ЛП противопоказан, что указано в инструкции по медицинскому применению.

Г.В. Кутехова и соавт. (2012) проанализировали 2 375 сообщений о развитии нежелательных реакций у детей, в 398 случаях применения ЛП имело место нарушение предписаний, указанных в инструкции по медицинскому применению:

- 1) применение ЛС, не разрешенных к применению в детском возрасте (41%);
- 2) применение ЛС в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату (20,6%);
- 3) нерациональный путь введения ЛС или неправильное приготовление растворов препаратов (20,6%);
- 4) применение ЛС по незарегистрированным показаниям (17,3%);
- 5) применение ЛС при наличии противопоказаний (0,5%).

А.В. Кузьмина и соавт. (2016) исследовали 161 сообщение о нежелательных реакциях, возникших на фоне применения антибиотиков группы карбапенемов, зарегистрированных в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.08.2014. Авторы выделили виды и доли ошибок, допускаемых при приме-

нении антибактериальных препаратов (АБП) группы карбапенемов:

1. Меньшая кратность применения (20%).
2. Использование в дозе, превышающей рекомендованную (14%).
3. Использование в более низких дозах, чем рекомендовано (6%).
4. Большая длительность лечения (2%).
5. Малая длительность лечения (2%).
6. Назначение при наличии противопоказаний (14%).
7. Несвоевременная смена АБП при его неэффективности (14%).
8. Несвоевременная отмена ЛП при развитии осложнений (14%).
9. Применение при отсутствии показаний/по незарегистрированному показанию (10%).
10. Нерациональная смена АБП (2%).
11. Неверная оценка эффективности лечения.

Наиболее распространенными видами медицинских ошибок (44%) при использовании карбапенемов являются различные нарушения дозового режима. В большинстве случаев (20% всех выявленных дефектов) АБП вводили с меньшей кратностью, чем того требует инструкция по его медицинскому применению.

А.В. Кузьмина и соавт. (2017) провели исследование 2 324 нежелательных реакций, возникших на фоне применения АБП группы цефалоспоринов, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.08.2014. Установлены виды и распространенность медицинских ошибок при применении антибиотиков группы цефалоспоринов:

1. Использование по незарегистрированному показанию/при отсутствии показаний (36%).
2. Назначение при наличии противопоказаний (21%).
3. Использование в дозе, превышающей рекомендуемую (14%).
4. Нарушение кратности применения ЛП (8%).
5. Использование в более низких дозах, чем рекомендовано (1,3%).
6. Большая длительность терапии (1,3%).
7. Несвоевременная отмена ЛП (5,5%).
8. Нерациональная смена АБП при его неэффективности (4,2%).

9. Неверное приготовление раствора ЛП (4%).
10. Несвоевременная смена АБП при его неэффективности (1,5%).
11. Применение по не оговоренному в инструкции пути введения (1%).
12. Нерациональная комбинация ЛП (0,9%).
13. Неверная оценка эффективности (0,4%).
14. Неверная тактика лечения (0,4%).
15. Неверная схема лечения (0,1%).

А.В. Кузьмина и соавт. (2017) провели исследование 1 123 нежелательных реакций, возникших на фоне применения АБП группы пенициллинов, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.08.2014. Установлены виды и распространенность медицинских ошибок при применении антибиотиков пенициллиновой группы:

1. Использование по незарегистрированному показанию/при отсутствии показаний (30%).
2. Назначение при наличии противопоказаний (13%).
3. Использование в дозе, превышающей рекомендуемую (8%).
4. Нарушение кратности применения ЛП (18%).
5. Использование в более низких дозах, чем рекомендовано (7%).
6. Большая длительность терапии (1,8%).
7. Несвоевременная отмена ЛП (7,3%).
8. Нерациональная смена АБП при его неэффективности (6,2%).
9. Несвоевременная смена АБП при его неэффективности (2,8%).
10. Нерациональная комбинация ЛП (0,4%).
11. Неверная оценка эффективности (1,8%).
12. Неверная тактика лечения (0,4%).
13. Неверная схема лечения (1%).
14. Меньшая длительность лечения (0,4%).
15. Неверный путь введения (0,2%).

А.В. Кузьминой и соавт. (2019) был продолжен ретроспективный анализ 3 608 нежелательных реакций, развившихся при использовании бета-лактамов антибиотиков, на предмет наличия в сообщениях информации об ошибках при применении этих ЛП. Медицинские ошибки были выявлены в 1 043 (28,9%) случаях, общее количество ошибок составило 1 214.

Наиболее распространенными видами дефектов являлись:

- 1) применение антибиотика по незарегистрированным показаниям (32,5%);
- 2) нарушения дозового режима (29,7%);
- 3) использование ЛП при наличии противопоказаний (17,3%);
- 4) неверное применение антибиотика (0,8%).

Н.В. Юргель и В.Г. Кулес (2009) представили меры **Тактики безопасной фармакотерапии** у конкретного больного, которая включает решение следующих задач:

- определение показаний к фармакотерапии;
- выбор ЛС или их комбинации;
- выбор путей, способов введения и лекарственных форм;
- определение индивидуальной дозы и режима дозирования препарата;
- коррекцию режима дозирования ЛС в процессе фармакотерапии;
- выбор критериев, методов, средств и сроков контроля фармакотерапии;
- обоснование сроков и длительности фармакотерапии;
- определение показаний и технологии отмены ЛС.

Нетрудно заметить, что все меры представленной выше **Тактики безопасной фармакотерапии основаны на скрупулезном исполнении требований инструкций по медицинскому применению ЛП.**

В июле 2017 года Минздрав России уже готовил нормативный акт, регулирующий назначение ЛС «off-label», разместил его на Едином портале раскрытия информации для общественного обсуждения ([//regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#nra=68055](http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#nra=68055)). Согласно Проекту нормативного акта, предполагалось дополнение Порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденного ранее Приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета и хранения», пунктом «3.2. По решению врачебной комиссии медицинской организации допускается назначение и выписывание лекарственного препарата конкретному пациенту по жизненным показаниям, отличным от показаний для применения, содержащихся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, при соблюдении следующих условий:

– в обращении на территории РФ отсутствуют зарегистрированные лекарственные препараты с аналогичным международным непатентованным наименованием, а при его отсутствии – группировочным наименованием, предназначенные для лечения заболевания пациента в соответствии с показаниями для применения лекарственного препарата, содержащимися в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата;

– лечение заболевания иными лекарственными препаратами, предназначенными для лечения данного заболевания у пациента в соответствии с показаниями для применения лекарственного препарата, содержащимися в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, признается врачебной комиссией медицинской организации неэффективным;

– опубликованные в специализированных печатных изданиях, в том числе зарубежных, сведения о клинических исследованиях или опыте применения лекарственного препарата при лечении данного заболевания подтверждают качество и (или) эффективность лекарственного препарата, а риск причинения вреда здоровью пациентов вследствие приема лекарственного препарата при лечении данного заболевания не превышает эффективность его применения.

Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии».

Рядом экспертных организаций были направлены замечания в адрес Минздрава России и Минюста России; утверждения нормативного акта, вносящего дополнения в Порядок, не состоялось.

Таким образом, Минздрав России осознал невозможность утверждения с помощью нормативного правового акта применения ЛС «вне инструкции» без изменения действующих законодательных актов об охране здоровья граждан и обращении ЛС, что указывает на неразрешенность в настоящее время применения ЛС «за пределами инструкции».

24.05.2021 Минздрав России разместил на официальном интернет-портале правовой информации для общественного обсуждения ([//regulation.gov.ru/projects#nra=116225](http://regulation.gov.ru/projects#nra=116225)) проект приказа о внесении изменений в Положение об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления

пациентов для оказания такой медицинской помощи), утвержденное приказом Минздрава России от 10.07.2015 № 433н, согласно которым пункт 31 Положения предложено изложить в следующей редакции: «*В рамках клинической апробации допускается применение лекарственных препаратов и медицинских изделий, зарегистрированных в установленном порядке в РФ, по показаниям, не указанным в инструкциях по их медицинскому применению и (или) руководстве по эксплуатации, по решению консилиума врачей или врачебной комиссии медицинской организации, в которой проводится клиническая апробация*». Проекту нормативного акта предстоит рассмотрение в Минюсте России на предмет соответствия законодательным актам об охране здоровья граждан и обращении ЛС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют нормы законодательных актов РФ и нормативных правовых актов Минздрава России, разрешающие применение ЛС «за пределами инструкции».

Кроме отсутствия в РФ норм законодательных актов РФ и нормативных правовых актов Минздрава России, разрешающих применение ЛС за пределами инструкции, имеются нормативные правовые акты, запрещающие применение лекарственных препаратов «вне инструкции».

Применение ЛП не по показаниям, указанным в инструкции для медицинского применения, т.е. «вне показаний инструкции», – это признак ненадлежащего качества медицинской помощи по характеристике качества пункта 21 статьи 2 Закона РФ № 323-ФЗ – неправильный выбор метода диагностики (для диагностических препаратов), лечения, профилактики и реабилитации.

Констатация ненадлежащего качества медицинской помощи в форме применения ЛП «вне инструкции» по характеристике качества пункта 21 статьи 2 Закона РФ № 323-ФЗ – неправильный выбор метода диагностики (для диагностических препаратов), лечения, профилактики и реабилитации – основано на требованиях следующих нормативных актов РФ.

1. Согласно Приложению № 1 к Приказу Минздрава России от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», запрещается назначение ЛП при отсутствии показаний: «8. Медицинским работникам запрещается

оформлять рецепты при отсутствии у пациента медицинских показаний...».

2. В Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87, дано определение неправильного применения ЛС в случае несоответствия его применения инструкции по медицинскому применению:

«1. *Определения. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:*

– **«неправильное применение» (misuse) – намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарата, которое не соответствует действующей общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению»;**

– **применение «вне инструкции» («off-label») – намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.**

Случаи применения с нарушением общей характеристики лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению включают в себя применение, не соответствующее общей характеристике или инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки».

Таким образом, применение ЛП «вне инструкции» – это «неправильное применение», намеренное и ненадлежащее применение ЛП.

3. Согласно Приказу Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» утвержден Критерий оценки качества медицинской помощи: «2.2. Критерии качества в стационарных условиях и в условиях дневного стационара: е) назначение лекарственных препаратов с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний».

Министерство здравоохранения РФ направило для руководства и использования в работе Методические рекомендации «Порядок проведения судебно-медицинской экспертизы и установления причинно-следственных связей по факту не оказания

или ненадлежащего оказания медицинской помощи» от 05.11.2015 № 14-1/10/2-6632, утвержденные Главным внештатным специалистом по судебно-медицинской экспертизе Минздрава России, д.м.н. А.В. Ковалевым, в котором указано: «При проведении судебно-медицинской экспертизы по так называемому «врачебному делу» экспертная комиссия в обязательном порядке должна руководствоваться критериями оценки качества медицинской помощи, утвержденными приказом МЗ РФ».

В этих же рекомендациях указано, что «Ятрогенная – это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий или бездействий врачей». Совершенно очевидно, что отказ от исполнения требований инструкции по медицинскому применению ЛП комиссия судмедэкспертов (СМЭ) отнесет к ошибочным действиям или бездействиям. Причем прокурорские работники и следователи, руководствуясь учебным пособием прокурора В.Д. Пристанскова «Особенности расследования ятрогенных преступлений, совершаемых при оказании медицинской помощи» (2007), осуществляя процессуально-криминалистическую оценку заключений комиссий СМЭ о качестве медицинской помощи, имевшей для пациента неблагоприятный исход, в обязательном порядке проверяют подлинность и достаточность исследовавшихся экспертами доказательств: историю болезни и медицинскую документацию, содержащую сведения о правилах оказания медицинской помощи, – стандарты, **инструкции** и т.п. Инструкции по медицинскому применению ЛП при этом относят к медицинской документации о профессиональной технологической медицинской деятельности (медицинские стандарты, рекомендации, методические пособия, руководства, **инструкции**, аннотации и т.д.).

4. Правовой статус инструкции по медицинскому применению ЛП детально определен в **Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»** де факто через нормы, регулирующие государственную регистрацию ЛС, устанавливает их применение исключительно в соответствии с инструкцией.

Так, в части 1 ст. 27 Закона РФ № 61-ФЗ «Решение о государственной регистрации лекарственного препарата» установлено, что уполномоченный федеральный орган исполнительной власти вносит при принятии решения о государственной регистрации ЛП данные о зарегистрированном ЛП, в том числе инструкцию по применению ЛП.

В ст. 4 Закона РФ № 61-ФЗ определены основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе.

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

«50) **побочное действие** – реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата **в дозах, рекомендуемых в инструкции** по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;

52) **непредвиденная нежелательная реакция** – нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата **в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению** для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и **сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата**».

Официальный статус инструкции по применению ЛП утвержден в частях 1 и 2 ст. 67 «Информация о лекарственных препаратах»: информация о ЛП для специалистов в области обращения ЛС может содержаться в монографиях, справочниках, научных статьях, в докладах на конгрессах, конференциях, симпозиумах, научных советах, а также в инструкциях по применению ЛП.

Инструкция по медицинскому применению – документ о безопасности ЛП для пациента, полагаемый в основу решения о приостановлении применения ЛП в соответствии с частью 7 ст. 64 «Фармаконадзор» Закона РФ № 61-ФЗ при получении доказательств о несоответствии ЛП установленным требованиям или при получении информации о несоответствии данных об эффективности и о безопасности ЛП данным о ЛП, содержащимся в инструкции по его применению. Решение о приостановлении применения ЛП (ст. 65 Закона РФ № 61-ФЗ) принимается при получении информации о нежелательных реакциях при применении ЛП, **не указанных в инструкции по применению ЛП**, серьезных нежелательных реакциях, об особенностях его взаимодействия

с другими ЛП, которые могут представлять угрозу жизни или здоровью человека либо животного, а также о несоответствии данных об эффективности и о безопасности ЛП данным о ЛП, содержащимся в инструкции по его применению.

5. В ст. 69 Закона РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов» возлагается ответственность за причинение вреда жизни и здоровью пациента вследствие нарушения требований инструкции при применении ЛС на медицинскую организацию и медработника:

«1. Производитель лекарственного препарата обязан возместить вред, причиненный здоровью граждан вследствие применения лекарственного препарата, если доказано, что: 1) лекарственный препарат применялся по назначению в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, и причиной вреда явился ввод в гражданский оборот недоброкачественного лекарственного препарата; 2) вред здоровью причинен вследствие недостоверной информации, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата, изданной производителем лекарственного препарата».

О.В. Цыганкова и соавт. (2019) предостерегают медицинских работников: при возникновении конфликтных ситуаций врачу будет намного труднее оправдать назначения «вне инструкции» по сравнению с теми, которые согласуются с утвержденными инструкцией показаниями по применению.

В.К. Лепехин и соавт. (2002), Л.И. Дворецкий в монографии «Ятрогения в практике врача» (2018) указали на клинические проявления серьезных лекарственных осложнений вследствие врачебных ошибок:

- аллергические реакции (22,4% врачебных ошибок) – анафилактический шок, синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла, отек Квинке, бронхоспазм и различные виды кожных высыпаний;
- сердечно-сосудистые реакции (12,0% от сообщений с врачебными ошибками) в виде коллапса, преходящей ишемии и инфаркта миокарда, аритмий, асистолий, изменений артериального давления, тромбозов, отека мозга;
- нарушения со стороны ЦНС (2,7% сообщений с ошибками врачей) – судороги, галлюцинации, острый психоз, дискоординация движений;
- поражения желудочно-кишечного тракта (7,7% сообщений с врачебными ошибками) в виде об-

острений хронического гастрита, желудочно-кишечных кровотечений, обострений язвенной болезни желудка, профузной диареи;

- нарушения в системе кроветворения и гемостаза (7,1% сообщений с ошибками врачей) – геморрагический синдром, гипохромная анемия, внутренние кровотечения, панцитопения, агранулоцитоз;
- поражения почек (2,2% сообщений с врачебными ошибками) в виде острой почечной недостаточности;
- снижение слуха и остроты зрения (1,1 и 0,6% случаев сообщений с ошибками врачей соответственно);
- поражения печени (4,4% сообщений с врачебными ошибками, проявляющимися гепатотоксическими реакциями и гепатитами);
- прочие осложнения (18,6% случаев сообщений с ошибками врачей), проявляющиеся, например, маточным кровотечением, некрозом слизистой оболочки ротовой полости, синдромом Рея, иммунодепрессантными реакциями с развитием инфекций (сепсис, рецидивирующий фурункулез, абсцесс корня языка и др.).

Важно понимать, что все указанные осложнения применения ЛС, с одной стороны, представляют вред жизни и здоровью пациента, в том числе тяжкий, и могут причинить смерть, а с другой стороны, все они могут возникнуть в результате нарушений исполнения требований инструкции по медицинскому применению ЛП.

Л.М. Каримова (2018) указывает, что расстройство здоровья или смерть пациента являются прямым последствием ненадлежащей медицинской помощи в форме введения противопоказанного лекарства, так же как и повреждение какого-либо органа во время операции и оставление инородного тела в операционной ране.

А.В. Куликов (2014) к ошибкам в акушерской анестезиологии и интенсивной терапии относит нарушение доз и способов введения ЛП.

Примером может служить приговор Звенигородского горсуда от 28.05.19 по материалам уголовного дела обвиняемого анестезиолога-реаниматолога в совершении преступления – «причинение смерти по неосторожности», предусмотренного в части 2 ст. 109 УК РФ. Анестезиолог не соблюдал установленные стандарты, требования и положения нормативных правовых актов в области анестезио-

логии-реаниматологии, а именно – инструкции по медицинскому применению Тиопентала натрия: «...произвел вводный наркоз препаратом «Тиопентал натрия», **не введя пробную дозу**, отчего у последней резко ухудшилось состояние и в результате аллергической реакции произошел бронхоспазм с отеком слизистой гортани и надгортанника и развился анафилактический шок, причинив при жизни, согласно п. 6.2.1 Приложения к Приказу Минздравсоцразвития РФ от 24.04.2008 № 194н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью», тяжкий вред здоровью, опасный для жизни человека. Инструкция по медицинскому применению Тиопентала натрия содержит требования: «Способ применения и дозы: **взрослым для введения в общую анестезию: пробная доза – 25–75 мг с последующим наблюдением в течение 60 сек перед введением основной дозы.** Вводная общая анестезия – 200–400 мг (по 50–100 мг с интервалом 30–40 сек до достижения желаемого эффекта или однократно из расчета 3–5 мг/кг). Для поддержания анестезии – 50–100 мг».

Суд приговорил: анестезиолога признать виновным в совершении преступления, предусмотренного частью 2 ст. 109 УК РФ, и назначить ему наказание в виде ограничения свободы сроком 2 года.

На возможность привлечения медработника к уголовной ответственности по ст. 238 УК РФ – оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности, указывает А.Я. Рыкунова (2018), рассматривая лекарственные ятрогении, с одной стороны, как преступные последствия нарушения требований инструкций по применению ЛП в части недоучета лекарственных взаимодействий при полипрагмазии, что может обусловить появление тяжелых побочных эффектов и требует правовой оценки действий врача, а с другой – как преступные последствия сокрытия или искажения информации о событиях, фактах или явлениях, создающих опасность для жизни и здоровья людей. Поэтому, по мнению автора, усилия органов правоохранительной системы должны быть направлены на отслеживание преступлений, подпадающих под действие ст. 238 УК РФ, предусматривающей в том числе и неизбежность ответственности за случаи возникновения ятрогенных заболеваний.

6. В Приложении к Приказу Минздрава России от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требо-

ваний к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» утверждены Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов: «1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (далее – инструкция) должна содержать следующие сведения:

- а) наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или группировочное, или химическое и торговое наименования);
- ж) показания для применения;**
- з) противопоказания для применения;
- л) режим дозирования, способы введения и применения, при необходимости время приема лекарственного препарата для медицинского применения, продолжительность лечения, в том числе у детей до и после одного года;
- м) возможные нежелательные реакции при применении лекарственного препарата для медицинского применения;
- н) симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке;
- о) взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами;
- п) формы выпуска лекарственного препарата;

2. Инструкция входит в состав регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения, согласовывается с МЗ РФ в рамках процедуры государственной регистрации лекарственного препарата и выдается одновременно с регистрационным удостоверением лекарственного препарата с указанием на ней номера данного регистрационного удостоверения лекарственного препарата и даты государственной регистрации.

4. Инструкция согласовывается с МЗ РФ для одного лекарственного препарата для медицинского применения в одной лекарственной форме.

5. Содержание инструкции при обращении лекарственного препарата должно соответствовать инструкции, согласованной с МЗ РФ.

10. Сведения в инструкции, являющиеся общими как для инструкции, так и для нормативной документации лекарственного препарата, излагаются в редакции нормативной документации».

7. Пункт 02.04.02 Отраслевого стандарта «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения». ОСТ ГИСЛС 91500.05.0002-2001, принятого и введен-

ного в действие согласно Приказу Минздрава России от 26.03.2001 № 88 (дата ведения 1 апреля 2001 года), гласит:

«02.04.02. Инструкции по применению лекарственного препарата.

Инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов – официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения.

Инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов является официальной информацией, в обязательном порядке сопровождающей обращение лекарственного препарата. Разрабатывается на основе клинико-фармакологической статьи лекарственного препарата.

При изменении, дополнении или сокращении текста инструкции без санкции уполномоченного органа она лишается статуса **официального документа**.

Инструкции по применению лекарственного препарата являются обязательным документом при государственной регистрации лекарственного препарата».

8. В примечании к ряду стандартов медицинской помощи, утвержденных нормативными актами Минздрава России, указано: «1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории РФ, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата».

9. Согласно Порядку разработки стандартов медицинской помощи, утвержденному Приказом Минздрава России от 08.02.2018 № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи», в части пунктов:

«4. **Основная часть стандарта медицинской помощи включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:**

2) **зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата**

и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;

12. **В рамках организационного и методического обеспечения разработки стандартов медицинской помощи осуществляется экспертиза стандартов медицинской помощи в части: 2) соответствия средних доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата и клиническим рекомендациям и корректности усредненных показателей частоты предоставления лекарственных препаратов;**

13. **В рамках установленной компетенции департаментами Министерства осуществляется оценка проекта стандарта медицинской помощи: в) соответствия средних доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата и клиническим рекомендациям и корректности усредненных показателей частоты предоставления лекарственных препаратов».**

10. Предложениями – практическими рекомендациями Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре) в п. 2.4 предусмотрена классификация выявляемых дефектов лекарственной терапии: «2.4. Лекарственная безопасность. Фармаконадзор.

Ошибки, связанные с использованием ЛП, характерны для всех четырех этапов, включая:

– Назначение ЛС (39% ошибок) – неправильный выбор препарата/препаратов (критически важная проблема), **назначение без учета противопоказаний** (связанных с определенным заболеванием или приемом других лекарственных средств), назначение несертифицированных лекарств, повторное назначение лекарства без оценки его эффективности и переносимости пациентом и т.д.

– Передача информации о назначении (12%) – нечетко, неразборчиво сделанные надписи, использование некорректных сокращений в листах назначения и т.д.

– Дозирование, разведение (11%).

– Использование (прием, введение) (38%) – отсутствие доступности лекарств для оказания экстренной медицинской помощи в стационаре, несвоевременное введение лекарственных средств, неправильный путь введения, недооценка важности информирования пациента о побочных эффектах, отсутствие обучения

пациента приему лекарств, отсутствие контроля в эффективности лечения.

Наиболее часто нежелательные реакции связаны с назначением антибиотиков, химиотерапевтических средств, анальгетиков, психотропных средств, сердечных гликозидов, мочегонных, инсулина, препаратов калия. Большинство осложнений при использовании ЛС – предотвратимо.

Основные определения:

– *Непредвиденная нежелательная реакция* – нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), **сущность и тяжесть которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению**».

На основании вышеприведенных требований следует признать в качестве применения ЛП «вне инструкции» следующие обстоятельства:

- 1) назначение ЛП с нарушением требований о соблюдении показаний к медицинскому применению – назначение ЛП по не зарегистрированным в инструкции заболеваниям (расширение утвержденных показаний); применение ЛП не в соответствии с имеющейся фазой, стадией или формой заболевания;
- 2) назначение ЛП при наличии прямых противопоказаний к медицинскому применению, в том числе игнорирование возрастных и генетических популяционных требований, одновременное назначение ЛП, отрицательно влияющих на метаболизм друг друга; назначение неблагоприятных комбинаций ЛП;
- 3) назначение ЛС с нарушением способов приема: нарушение требований кратности, способа введения, временных требований введения, нарушение дозирования ЛП; удлинение или укорочение продолжительности лечения.

Совершенно очевидно, что в рамках риск-ориентированной модели защиты прав пациентов нарушение требований инструкций по медицинскому применению – применение ЛП «вне инструкции» – создает для пациента серьезные риски:

- 1) риск возникновения осложнений вследствие лекарственной терапии;
- 2) риск прогрессирования имеющегося заболевания вследствие назначения непоказанного ЛП и/или нарушения требований по дозированию,

кратности, способу и времени введения, разрешенному инструкцией лекарственному взаимодействию (Приказ Минздрава России от 27.05.1997 № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра» и МКБ 10-го пересмотра) отнесен к нанесению вреда здоровью пациента при выполнении терапевтической процедуры (Y60–Y69): «Y63.8 Ошибочность дозировки во время других терапевтических процедур»);

- 3) риск прогрессирования имеющегося заболевания вследствие отказа (бездействие) от назначения показанного ЛП в пользу непоказанного (Приказ Минздрава России от 27.05.1997 № 170 и МКБ 10-го пересмотра) отнесен к нанесению вреда здоровью пациента при выполнении терапевтической процедуры (Y60–Y69): «Y63.6 Нанесение вреда здоровью неприменением необходимого лекарственного средства, медикамента или биологического вещества»; «Y66 Нанесение вреда здоровью непредоставлением терапевтической помощи»);
- 4) риск причинения вреда жизни и здоровью пациента, в том числе тяжелого (в соответствии с критериями, утв. Приказом Минздравсоцразвития России от 24.04.2008 № 194н): «6.2. Вред здоровью, опасный для жизни человека, вызвавший расстройство жизненно важных функций организма человека, которое не может быть компенсировано организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью (далее – угрожающее жизни состояние): 6.2.1. шок тяжелой (III–IV) степени; 6.2.2. кома II–III степени различной этиологии; 6.2.4. острая сердечная и (или) сосудистая недостаточность тяжелой степени, или тяжелая степень нарушения мозгового кровообращения; 6.2.5. острая почечная или острая печеночная, или острая надпочечниковая недостаточность тяжелой степени, или острый панкреонекроз; 6.2.6. острая дыхательная недостаточность тяжелой степени; 6.2.7. гнойно-септическое состояние: сепсис или перитонит, или гнойный плеврит, или флегмона; 6.2.8. расстройство регионального и (или) органического кровообращения, приводящее к инфаркту внутреннего органа или гангрене конечности; эмболия (газовая, жировая, тканевая, или тромбоземболии) сосудов головного мозга или легких; 6.2.9. острое отравление химическими и биологическими веществами медицинского и немедицинского приме-

нения, в том числе наркотиками или психотропными средствами, или снотворными средствами, или препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему. 25. Ухудшение состояния здоровья человека, обусловленное дефектом оказания медицинской помощи, рассматривается как причинение вреда здоровью»).

Таким образом, в отсутствие законодательного разрешения применения ЛП «вне инструкции» («off-label», «за пределами инструкции») прямой нормой закона РФ в настоящее время нормативными правовыми актами Минздрава России и Совета Евразийской экономической комиссии применение ЛП «вне инструкции» запрещается и признается неправильным применением, что в соответствии с нормой пункта 21 ст. 2 Закона РФ № 323-ФЗ расценивается как ненадлежащее качество оказанной медпомощи по характеристикам: неправильность выбора методов профилактики, лечения, реабилитации и недостижение запланированного результата в случае возникновения осложнения применения ЛП или нового заболевания.

В системе ОМС в соответствии с нормами Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения (Порядок контроля), утв. Приказом Минздрава России от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения», применение ЛП «вне инструкции» следует расценивать на основании:

1) п. 75 Порядка контроля, которым установлены «Нарушения при оказании медицинской помощи, выявленные в медицинской организации, по договору по обязательному медицинскому страхованию»: «2) невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых или выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи или преждевременное с клинической точки зрения прекращение проведения лечебных мероприятий при отсутствии клинического эффекта,

устанавливаемое при полном или частичном несоответствии оказанной застрахованному лицу медицинской помощи, в том числе не учитывающие состояние здоровья застрахованного лица»;

2) Приложения к Порядку контроля «Перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи)», в части кодов нарушений/дефектов Раздела 3 «Нарушения, выявляемые при проведении экспертизы качества медицинской помощи»:

3.13. Необоснованное назначение лекарственных препаратов; одновременное назначение лекарственных препаратов со схожим фармакологическим действием; нерациональная лекарственная терапия, в том числе несоответствие дозировок, кратности и длительности приема лекарственных препаратов клиническим рекомендациям и стандартам медицинской помощи, связанные с риском для здоровья пациента.

3.2.2. Невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи ..., приведшее к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания, либо

3.2.3., приведшее к инвалидизации, либо

3.2.4., приведшее к летальному исходу.

3.3. Выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения вмешательств, не регламентированных порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи мероприятий, приведшее к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшее риск возникновения нового заболевания».

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарств // Безопасность лекарств. – 2000. – № 2. – С. 5–16.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор). – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.

3. Астахова А.В., Лепяхин В.К. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности.* – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
4. Бунятян Н.Д., Коробов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения лекарственных препаратов «вне инструкции» // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2010. – № 2. – С. 49–53.
5. Витер В.И., Поздеев А.Р., Яворский А.Н. *Юридическая и экспертная оценка медицинских ошибок, связанных с обращением лекарств: уч. Пособие.* – Ижевск; Москва, 2011. – 234 с.
6. Вольская Е.А. Назначения вне инструкции – пределы и возможности // *Ремедиум.* – 2008. – № 8. – С. 6–9.
7. Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции // *Ремедиум.* – 2017. – № 7–8. – С. 6–10.
8. Габай П.Г., Багмет Н.А. *Использование лекарственных средств off-label: ответственность медицинского работника и медицинской организации.* – URL: nsicu.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label_20Gabay_20Polina.pdf
9. Дворецкий Л.И. *Ятрогения в практике врача.* – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – 328 с.
10. Казаков А.С., Лепяхин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2013. – № 3. – С. 70–76.
11. Калиновский И. *Безвыходность «off label» / Медвестник.* – 10.10.16 – URL: [Medvestnik.ru/content/articles/Bezvyhodnost-of-leibl.html](https://medvestnik.ru/content/articles/Bezvyhodnost-of-leibl.html)
12. Каримова Л.М. Причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и ухудшением состояния здоровья человека // *Досудебное производство по уголовным делам о профессиональных преступлениях, совершенных медицинскими работниками: материалы Международной научно-практической конференции (Москва, 15 февраля 2018 года) / под общ. ред. А.М. Багмета.* М.: Московская академия Следственного комитета РФ, 2018. – С. 211–213.
13. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Осложнения фармакотерапии: практическое руководство.* – М.: ИнфраМ, 2021. – 188 с.
14. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнова А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2020. – № 9 (99). – Ч. 1. – С. 133–138. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.99.9.022>
15. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. *Медицинские ошибки при применении лекарственных препаратов в практическом здравоохранении // Практическая пульмонология.* – 2016. – № 3. – С. 76–83.
16. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. *Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов // Качественная клиническая практика.* – 2016. – № 4. – С. 49–53.
17. Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асецкая И.Л., Зырянов С.К. *Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2016. – № 6. – С. 93–103.
18. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. *Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2017. – № 1. – С. 18–24.
19. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. *Различия в инструкциях как причина ошибок при применении лекарственных препаратов // Вестник Росздравнадзора.* – 2019. – № 3. – С. 59–62.
20. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. *Медицинские ошибки при применении бета-лактамов антибиотиков: анализ российской базы спонтанных сообщений // Антибиотики и химиотерапия.* – 2019. – № 11–12. – С. 48–53.
21. Куликов А.В. *Ошибки и осложнения в акушерской анестезиологии и интенсивной терапии – Уральский государственный медицинский университет.* – 2014. – URL: www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/05/Kulikov_Oshibki-i-oslojneniya-v-akusherskoj-anesteziologii.pdf
22. Кутехова Г.В., Лепяхин В.К., Романов Б.К. *Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2012. – № 3. – С. 23–27.
23. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. *Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии // Качественная клиническая практика.* – 2002. – № 1. – С. 71–77.
24. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. *Назначение лекарственных средств не в соответ-*

- ствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 5. – С. 667–674.
25. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. – Т. 1 – М.: Литтерра, 2007. – 256 с.
26. Переверзев А.П., Лепяхин В.К. Современный взгляд на проблему применения лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции // Медицинский совет. – 2013. – № 4. – С. 110–119.
27. Правовые последствия применения препаратов за пределами разрешенных показаний» (01.08.2017). – URL: <https://www.zdrav.ru/articles/77597-pravovye-posledstviya-primeneniya-preparatov-za-predelami-razreshennyh-pokazaniy>
28. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
29. Пристансков В.Д. Особенности расследования ятрогенных преступлений, совершаемых при оказании медицинской помощи: учебное пособие. СПб.: Юридический институт Генеральной прокуратуры РФ, 2007. – 60 с.
30. Рыкунова А.Я. Лекарственные ятрогении как преступные последствия сокрытия или искажения информации о событиях, фактах или явлениях, создающих опасность для жизни и здоровья людей // Сборник материалов криминалистических чтений Барнаульского юридического института МВД России. – Барнаул: «Барнаульский юридический институт МВД России», 2019. – № 16. – С. 50–62.
31. Решение по делу о компенсации морального вреда в связи с причинением вреда жизни и здоровью [Электронный ресурс]. – URL: <https://sudact.ru/regular/doc/6vIcquF4dy1e/>
32. Решение по делу о причинении смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей [Электронный ресурс]. – URL: http://oktiabrsky.bur.sudrf.ru/modules.php?name=press_dep&op=1&did=135
33. Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – № 3. – С. 139–43.
34. Старченко А.А. Профессиональные правонарушения в анестезиологии и реаниматологии. Проблемы юридической ответственности – М.: Бином, 2016. – 944 с.
35. Старченко А.А. Необходимость и проблемы досудебного производства по уголовным делам о профессиональных преступлениях, совершенных медицинскими работниками, с точки зрения экспертов Национальной медицинской палаты // Досудебное производство по уголовным делам о профессиональных преступлениях, совершенных медицинскими работниками: материалы Международной научно-практической конференции (Москва, 15 февраля 2018 года) / под общ. ред. А.М. Багмета. М.: Московская академия Следственного комитета РФ, 2018. – С. 249–255.
36. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Перегудин С.А., Гуженко М.Д. Карта дефектов медицинской помощи: риск-ориентированная модель защиты прав пациентов – застрахованных лиц и экспертизы в онкохимиотерапии, кардиологии, неврологии, COVID-19. – М., 2021. – 328 с.
37. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Российское исследование «off-label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 4. – С. 54–62.
38. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 3. – С. 304–308.
39. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Структура «off-label» назначений лекарственных препаратов у детей: анализ российской базы данных спонтанных сообщений // Педиатрия. – 2016. – № 6. – С. 75–84.
40. Трошин В.Д. Паранеопластическая неврология. – НН: Изд-во НГМА, 2010. – 216 с.
41. Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д. и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 1. – С. 130–134.