

# Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру (пострелиз)

П.Г. Габай<sup>1</sup>, профессор Е.Ю. Радциг<sup>2</sup>, профессор А.С. Духанин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

С 5 по 7 марта 2021 г. в Москве прошел XXIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии. В рамках конгресса проводился симпозиум «Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру». В докладе П.Г. Габай, адвоката, старшего преподавателя кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, обсуждались правовые аспекты работы врача, в т. ч. проблема назначения лекарственных препаратов off-label и проблема оформления информированного добровольного согласия. Профессором Е.Ю. Радциг были рассмотрены современные доказательные подходы к лечению ЛОР-заболеваний у детей. Профессор А.С. Духанин представил доклад, посвященный сравнению оригинального и воспроизведенного препаратов фрамицетина.

**Ключевые слова:** off-label, топический антибиотик, фрамицетин, ринофарингит, аденоидит, синусит, оригинальный препарат, дженерик, отит, рифамицин.

**Для цитирования:** Габай П.Г., Радциг Е.Ю., Духанин А.С. Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру (пострелиз). РМЖ. 2021;4:26–30.

## ABSTRACT

Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know? (post-release)

P.G. Gabai<sup>1</sup>, E.Yu. Radtsig<sup>2</sup>, A.S. Dukhanin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

From March 5 to 7, 2021, Moscow hosted the XXIII Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual Problems of Pediatrics" with the I Conference on Social Pediatrics. As part of the congress, the symposium "Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know?" was held. P.G. Gabai (lawyer, senior lecturer of the Department of Public Health Organization, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency) in his report discussed the legal aspects of the doctor's work, including the problem of prescribing off-label medicinal products and the problem of obtaining informed voluntary consent. Professor E. Yu. Radtsig reviewed current evidence-based methods to the treatment of ENT diseases in children. Professor A.S. Dukhanin presented a report on the comparison of the original and reproduced framycetin-based products.

**Keywords:** off-label, topical antibiotic, framycetin, rhinopharyngitis, adenoiditis, sinusitis, original product, generic, otitis, rifamycin.

**For citation:** Gabai P.G., Radtsig E.Yu., Dukhanin A.S. Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know? (post-release). RMJ. 2021;4:26–30.

С 5 по 7 марта 2021 г. в Москве прошел XXIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии. В рамках конгресса проводился симпозиум «Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру», на котором были рассмотрены медико-юридические вопросы на примере клинических случаев и лучших практик.



**Полина Георгиевна Габай**, адвокат, старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

выступила с докладом о правовых аспектах работы врача. Была рассмотрена проблема назначения лекарственных препаратов (ЛП) «вне инструкции» (off-label). Данная проблема особенно актуальна в педиатрии, поскольку не все ЛП прошли регистрацию с учетом показаний для применения у детей. Применение «вне инструкции» (off-label) — это намеренное применение ЛП с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой ЛП или инструкцией по медицинскому применению (ИМП) [1].

Выделяют более 10 видов назначения off-label, в т. ч.: использование ЛП в возрасте, не разрешенном в ИМП; по показаниям, не указанным в ИМП; в дозах, отличных от указанных в ИМП; с применением пути введения, не указанного в ИМП; использование ЛП без учета противопоказаний, перечисленных в ИМП; использование с нарушением кратности и длительности применения, указанных в ИМП, и т. д. Примерами назначения off-label являются назначение ЛП с международным непатенто-

ваным наименованием (МНН) мометазона фуроат при остром риносинусите у детей до 12 лет, применение этих же препаратов при аденоидите и гипертрофии аденоидов, а также при лечении полипоза носа у лиц младше 18 лет. Также off-label является назначение ЛП, глазных капель с МНН сульфацидамид интраназально для лечения ринитов, аденоидитов и синуситов.

Находится ли применение ЛП off-label в пределах правового поля и требует ли оно правового урегулирования? Однозначного мнения, в т. ч. среди юристов, на сегодняшний день нет. Совокупность норм свидетельствует о том, что применение ЛП должно осуществляться в соответствии с ИМП, которая, хотя и не является нормативным правовым актом, но обладает нормативным характером (согласовывается с Минздравом РФ в рамках процедуры государственной регистрации ЛП, входит в состав регистрационного досье на ЛП). Судебная практика также чаще всего свидетельствует в пользу того, что применение ЛП off-label находится за рамками правового поля и квалифицируется как оказание медицинских услуг, не отвечающих требованиям безопасности и качества (по критерию правильности выбора метода лечения или профилактики). Проведенный анализ законодательных основ позволил П.Г. Габай сделать вывод, что применение ЛП off-label находится, скорее, вне правового поля [2–6]. В статье 37 Федерального закона (ФЗ) от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2] говорится о необходимости организации медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи и на основе клинических рекомендаций (с 01.01.2022). Стандарты медицинской помощи содержат примечание о том, что ЛП назначаются в соответствии с ИМП [3]. Из статьи 73 ФЗ № 323 следует, что врач должен назначать ЛП в соответствии с утвержденным Порядком назначения ЛП, который на сегодняшний день определен приказом Минздрава России от 14.01.2019 № 4н (Порядок № 4н) [2]. Хотя Порядок № 4н не содержит четкого запрета на назначение ЛП off-label, однако пункт 8 Порядка № 4н запрещает оформлять рецепты, при отсутствии у пациента медицинских показаний, на ЛП, которые в соответствии с ИМП предназначены для применения только в медицинских организациях. Статус ИМП определяется согласно пункту 53 статьи ФЗ от 12.04.2010 № 61-ФЗ [4] приказом Минздрава России от 21.09.2016 № 724н [5].

*Назначение ЛП off-label нарушает права пациента на качественную и безопасную медицинскую помощь и может повлечь гражданско-правовую ответственность, в случае причинения тяжкого вреда здоровью пациента или его смерти может последовать уголовная ответственность медицинского работника.*

Хотя с 2019 г. стало допустимо включать в клинические рекомендации нового поколения назначение ЛП off-label с пометкой # [6], стандарты медицинской помощи разрабатываются на основе клинических рекомендаций (часть 14 статьи 37 ФЗ № 323 [2], приказ Минздрава России от 08.02.2018 № 53н [7]), при этом данные нормы обязывают включать в стандарты медицинской помощи ЛП толь-

ко в соответствии с ИМП. Это влечет за собой невозможность назначения пациентам лекарственной терапии, не включенной в стандарт медицинской помощи, а также невозможность оплаты подобной медицинской помощи из средств бюджета обязательного медицинского страхования. П.Г. Габай отметила, что требуется правовое урегулирование, притом не только в рамках допущения назначений ЛП off-label в стандартах медицинской помощи. В условиях отсутствия клинических рекомендаций нового поколения, предусматривающих возможность назначения ЛП off-label, такое назначение может создавать риски юридической ответственности как для медицинского работника, так и для медицинской организации. Кроме того, возникают существенные проблемы с оплатой схем применения ЛП off-label, которые делают применение режима дозирования off-label существенно более дефицитным для медицинской организации. Таким образом, все назначения ЛП off-label, включенные в клинические рекомендации, должны быть гармонизированы с перечнем схем лекарственной терапии в группировщике.

Кроме того, в докладе П.Г. Габай были затронуты проблемы оформления информированного добровольного согласия (ИДС), такие как: несоответствие критериям полноты информации (что делает документ несостоятельным с правовой точки зрения); отсутствие в ИДС подписи конкретного медицинского работника, который проинформировал пациента о медицинском вмешательстве; срок действия и форма ИДС, а также определение категорий лиц, имеющих право принимать решение.



**Елена Юрьевна Радциг**, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, представила доклад под названием «Чем болеет мой ребенок?». Е.Ю. Радциг отметила, что часто родители пациентов самостоятельно ищут ответ на этот вопрос в Интернете, в т. ч. в родительских чатах, и находят недостоверную информацию, однако и при обращении к врачу возможно получение назначений ЛП off-label, например использование ЛП в возрасте, не разрешенном в ИМП, или по показаниям, не указанным в ИМП. Е.Ю. Радциг были рассмотрены доказательные методы лечения ринита/ринофарингита, аденоидита, синусита (симптомами которых являются вызывающие беспокойство родителей «зеленые сопли и красное горло»). Автор доклада отметила, что в большинстве случаев для лечения указанных нозологий применяются топические ЛП. Использование топических антимикробных препаратов является способом борьбы с антибиотикорезистентностью, что особенно актуально в настоящее время.

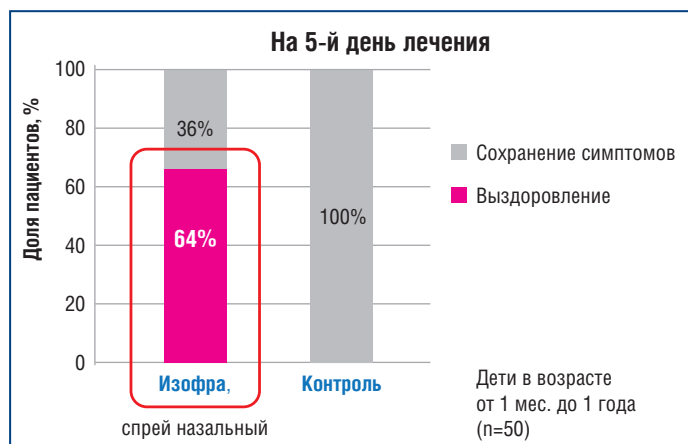
Инфекционный ринит является одним из частых симптомов респираторной инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), но может протекать и изолированно; симптомы неспецифичные и аналогичны таковым при любом из видов ринита (заложенность носа, ринорея различного характера). При инфекционном рините необходимо очищение носовых ходов от патологического отделяемого, особенно у грудных детей и детей раннего возраста, которые не владеют навы-

ком самостоятельного очищения полости носа. Облегчает удаление носового секрета использование изотонических или гипертонических растворов для интраназального применения и/или устройств (Лейка). Очищение носовых ходов особенно важно для того, чтобы топический ЛП при нанесении на слизистую оболочку полости носа оказал свое воздействие, а не был удален со слоем патологического секрета. Одним из таких топических ЛП является Изофра (МНН: фрамицетин, лекарственная форма — спрей назальный). Данный ЛП применяется в составе комбинированной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях ВДП, в т. ч. при ринитах, ринофарингитах, синуситах, а также для профилактики и лечения воспалительных процессов после оперативных вмешательств [8]. Важным преимуществом данного ЛП является отсутствие возрастных ограничений для его применения, в отличие, например, от препаратов протеината серебра, которые также используются для лечения ринитов, но противопоказаны к применению у детей до 3 лет или до 18 лет (в зависимости от производителя ЛП).

*Е.Ю. Радциг отметила, что недопустимо применение для местного лечения ринитов, ринофарингитов, синуситов ЛП, предназначенных для терапии заболеваний ушей и глаз. Их применение не только не соответствует показаниям, но и может привести к нарушению работы мукоцилиарного транспорта слизистой носа ввиду различий в концентрации действующих веществ и составе вспомогательных компонентов.*

Например, ушные/глазные капли с действующими веществами фрамицетин + грамицидин + дексаметазон не только не имеют официальных показаний для назначения при инфекционно-воспалительной патологии носа и носоглотки, но и содержат в 4 раза большую концентрацию фрамицетина в сравнении с концентрацией данного антибиотика в составе указанного выше назального спрея.

Лечение аденоидита также включает туалет полости носа, интраназальное применение изо- или гипертонических растворов морской воды, использование устройства Лейка и использование топического антибактериального ЛП — назального спрея Изофра. Препарат обладает высокой активностью в отношении основных бактерий, играющих роль в этиологии аденоидита (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.), и характеризуется благоприятным профилем безопасности, поскольку его системная биодоступность крайне низкая. Были показаны эффективность и безопасность применения данного ЛП у детей грудного возраста. В исследовании участвовали 50 пациентов в возрасте от 1 мес. до 1 года с диагнозом «острый ринит» (катаральный или бактериальный), у 29 детей был также диагностирован острый средний отит (ОСО). В течение 6–7 дней в основной группе дети получали препарат Изофра, спрей назальный, по 1 впрыскиванию в каждую ноздрию 3 р/день, в контрольной группе — оксиметазолин, капли назальные 0,01%, 3 р/день. Применение препарата Изофра обеспечило существенно более быстрое выздо-



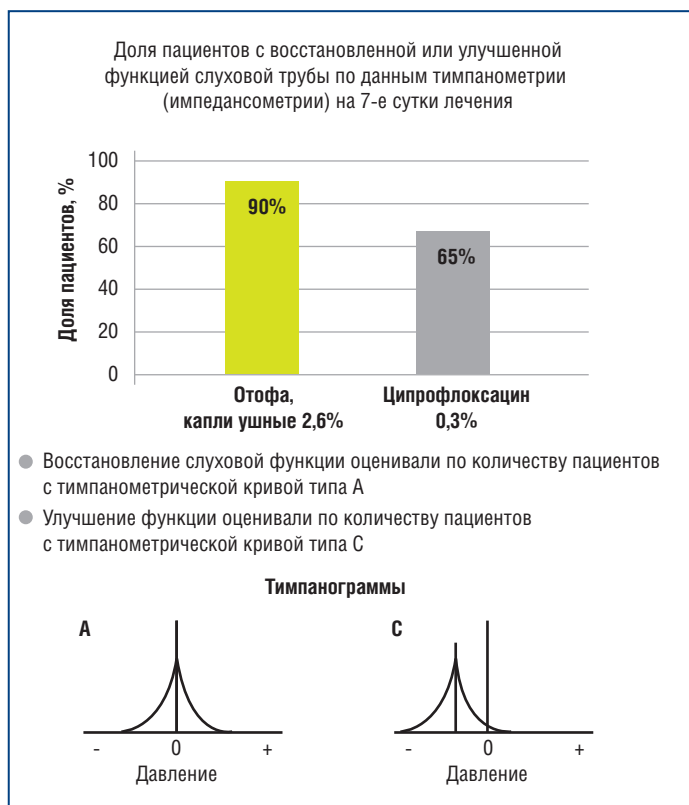
**Рис. 1.** Эффективность препарата Изофра, спрей назальный, у детей с острым ринитом и острым средним отитом [9]

рование и характеризовалось хорошей переносимостью (рис. 1) [9].

Также в докладе Е.Ю. Радциг были затронуты аспекты ведения пациентов с ОСО. При выборе препарата следует учитывать не только наличие возрастных ограничений, указанных в ИМП, и лекарственную форму (должны применяться именно ушные капли!), но и наличие или отсутствие перфорации. Появление перфорации барабанной перепонки резко ограничивает врача в выборе терапии — должны быть исключены все ушные капли, содержащие аминогликозиды, из-за возможной ототоксичности. В этой стадии рекомендовано применение препарата Отофа (рифамицин, капли ушные 2,6%) [10]. Рифамицин активен в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к фторхинолонам, а также полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Г.Л. Балясинская и соавт. [11] установили, что применение данного ЛП уменьшает боль в ухе и заложенность, улучшает слух уже к 3-му дню терапии у детей в возрасте от 0 до 14 лет, страдавших ОСО. Подобные данные отмечены и другими исследователями [12], сравнивавшими эффективность раствора рифамицина 2,6% и раствора ципрофлоксацина 0,3% в лекарственной форме капли ушные, которые применялись на фоне системной антибиотикотерапии у детей в возрасте 4–5 лет с ОСО. По данным импедансометрии, применение рифамицина эффективнее восстанавливало функцию слуховой трубы (рис. 2). При лечении отитов применяются также топические деконгестанты и топические антибактериальные препараты (например, Изофра, спрей назальный) из-за наличия ринотубарного пути проникновения патогенных возбудителей в среднее ухо.



**Александр Сергеевич Духанин**, д.м.н., профессор по специальности фармакология и клиническая фармакология, профессор кафедры молекулярной фармакологии им. академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, представил доклад, посвященный сравнению оригинального и воспроизведенного (дженерического) препаратов фрамицетина (спрей



**Рис. 2.** Эффективность препарата Отофа, капли ушные 2,6%, у детей с острым средним отитом [12]

назальный). Данный антибиотик относится к антибиотикам широкого спектра действия из группы аминогликозидов и оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, в т. ч.  $\beta$ - и  $\alpha$ -гемолитический стрептококк группы А, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*). Фрамицетин характеризуется высоким отрицательным значением LogP (количественный показатель проницаемости тканевых барьеров для лекарственных веществ), равным -7,8, что указывает на отсутствие у него способности к системной абсорбции.

Фрамицетин — бактерицидный антибиотик с двойным механизмом действия. Препарат достигает высоких местных концентраций, что позволяет преодолевать механизмы резистентности бактерий, и не подвергается системной абсорбции, благодаря чему не проникает в системный кровоток и не вызывает побочных эффектов, присущих системным антибиотикам. А.С. Духанин представил результаты сравнения оригинального и дженерического препаратов фрамицетина (табл. 1).

Оригинальный препарат Изофра имеет высокие стандарты производства, в т. ч. его субстанции, и соответствует европейским сертификатам Надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP), чего нельзя сказать о дженерическом препарате: европейский сертификат GMP производителя субстанции воспроизведенного препарата был выдан более 10 лет назад, в 2010 г., и более не обновлялся (срок действия сертификата не превышает 3 года).

## ИЗОФРА – ОРИГИНАЛЬНЫЙ антибактериальный назальный спрей для лечения ринита, синусита и ринофарингита<sup>1,2</sup>

0+

Рег. уд. П N015454/01 от 15.12.2008



✔ Предотвращает развитие осложнений у 99% пациентов<sup>3</sup>

✔ Более 55 млн пациентов в течение 20 лет наблюдения<sup>4</sup>

Узнать больше:

[www.изофра.рф](http://www.изофра.рф)



РЕКЛАМА

**Таблица 1. Фрамицетин (спрей назальный): оригинальный и воспроизведенный препараты**

Показатель	Изофра	Воспроизведенный препарат
Оригинальный	Да	Нет
Взаимозаменяемость	Референтный лекарственный препарат [13]	Нет данных о взаимозаменяемости в отношении препарата Изофра [13]
Срок введения в гражданский оборот	Бессрочный [13]	Требуется перерегистрация через 5 лет после регистрации [13]
Доказанная эффективность	Полный цикл доклинических, клинических и пострегистрационных исследований [13-15]	Единичные пострегистрационные исследования (данные по анализу публикаций на электронном научном ресурсе <a href="http://www.elibrary.ru">www.elibrary.ru</a> от 12.02.2021)
Проверенная безопасность	Более 20 лет применения, более 55 млн пациентов (на основании данных о количестве проданных упаковок препарата за период с 1 февраля 1998 г. по 31 января 2017 г.)	Короткий период наблюдения [13]
Международный опыт применения	Да	Нет
Страна-производитель	Франция [8]	Россия [13]

А.С. Духанин отметил, что согласно постановлению Правительства РФ от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [16] информация о взаимозаменяемости ЛП предназначена для использования медицинскими работниками при назначении лекарств. Информацией должны (!) пользоваться фармацевтические работники при консультации покупателя относительно аналогов ЛП с одинаковыми МНН. Информация о взаимозаменяемости воспроизведенного и оригинального препаратов фрамицетина (спрей назальный) в Государственном реестре лекарственных средств отсутствует.

*Таким образом, на сегодняшний день практика назначения воспроизведенного препарата, содержащего фрамицетин (спрей назальный), не имеет подтвержденного статуса взаимозаменяемой терапии.*

Поэтому каждому практикующему специалисту необходимо внимательно читать инструкции и информацию, представленную в Государственном реестре лекарственных средств, чтобы назначать только высококачественные препараты.

**Симпозиум проводился при поддержке ООО «Русфик».**

**Литература**

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2015 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2015 No. 87 "On approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union" (in Russ.).]

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" dated November 21, 2011 No. 323-FZ (in Russ.).]

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 февраля 2018 г. № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 8, 2018 No. 53n "On approval of the procedure for developing standards of medical care" (in Russ.).]

4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 No. 61-FZ (in Russ.).]

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 21, 2016 No. 724n "On approval of the requirements for instructions for the medical use of drugs" (in Russ.).]

6. Приказ Министерства здравоохранения от 28.02.2019 № 103 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации». [Order of the Ministry of Health dated February 28, 2019 No. 103 "On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity included in the clinical guidelines" (in Russ.).]

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.02.2018 № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 08.02.2018 No. 53n "On approval of the procedure for developing standards of medical care" (in Russ.).]

8. Регистрационное удостоверение препарата Изофра (фрамицетин, спрей назальный) П N015454/01, Лаборатории Бушара-Рекордати, от 15.12.2008 (дата переоформления: 27.07.2020). [Registration certificate of the drug Isofra (framycetin, nasal spray) P N015454/01, Bouchard-Recordati Laboratories, dated 15.12.2008 (date of renewal: 27.07.2020) (in Russ.).]

9. Минасян В.С., Баясинская Г.Л., Бондаренко М.Г. и др. Применение фрамицетина (изофра) у детей грудного возраста при остром рините и остром среднем отите (ОСО). (Электронный ресурс.) URL: <https://medi.ru/info/5133/> (дата обращения: 10.03.2021). [Minasyan V.S., Balyasinskaya G.L., Bondarenko M.G. et al. The use of framycetin (isofra) in infants with acute rhinitis and acute otitis media (AOM). (Electronic resource.) URL: <https://medi.ru/info/5133/> (access date: 10.02. 2021) (in Russ.).]

10. Клинические рекомендации. Острый средний отит. МКБ 10: H65.0/H65.1/H66.0. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). (Электронный ресурс.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/%D0%9A%D0%A0314%20%D0%9E%D1%82%D0%B8%D1%82%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9.pdf> (дата обращения: 10.03.2021) [Clinical guidelines. Acute otitis media. ICD 10: H65.0 / H65.1 / H66.0. [Year of approval (frequency of revision): 2016 (revision every 3 years). (Electronic resource.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/%D0%9A%D0%A0314%20%D0%9E%D1%82%D0%B8%D1%82%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9.pdf> (access date: 10.02.2021) (in Russ.).]

11. Баясинская Г.Л. Ушные капли Отофа и Полидекса при лечении детей с острым средним и наружным отитами. Вестник оториноларингологии. 2003;3:53–54. [Balyasinskaya G.L. Otofa and Polydexa ear drops in the treatment of children with acute otitis media and external otitis media. Bulletin of otorhinolaryngology. 2003;3:53–54 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>