

системы, исследовано эмоциональное состояние 210 пациенток с онкогинекологической патологией. Инсомния обнаружена у (72,4 % ± 3,1 %) пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов. Согласно МКБ-10, эмоциональные расстройства, сопровождающиеся бессонницей, проявлялись тревожными и депрессивными расстройствами в рамках симптоматического тревожного расстройства (11,4 % ± 2,2 %), симптоматического депрессивного расстройства (31,0 % ± 3,2 %) и нарушений адаптации с пролонгированной депрессивной реакцией (5,2 % ± 1,5 %), смешанной тревожно-депрессивной реакцией (11,4 % ± 2,2 %) с преобладанием тревожных реакций (13,3 % ± 2,3 %). В структуре бессонницы у больных злокачественными новообразованиями имели место предсомнические (79,5 % ± 2,8 %), интрасомнические (40,9 % ± 3,2 %) и постсомнические (27,1 % ± 2,6 %) нарушения. У (47,3 ± 4,6) % пациенток выявлена комбинация пре-, интра- и постсомнических нарушений. Согласно ISI, тяжесть бессонницы у больных онкологическими заболеваниями была выше в структуре симптоматических тревожных и депрессивных расстройств, чем в структуре расстройств адаптации. После 4 нед комплексного лечения отмечали значительное снижение тяжести бессонницы, выраженности депрессии и тревоги. Своевременная диагностика и коррекция инсомнии, ассоциированной с тревожно-депрессивными расстройствами, у больных онкологического профиля является необходимым условием улучшения качества и продолжительности их жизни, а также успеха специфического противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: бессонница, тревога, депрессия, больные злокачественными новообразованиями репродуктивных органов.

УДК 615.03 : 615.276 : 615.83 : 546.264–31

Поступила 06.10.2016

В. П. ЧЕРНЫХ¹, С. М. ДРОГОВОЗ¹, И. А. ЗУПАНЕЦ¹, Г. Н. СИРОШТАН¹,
М. В. ЗУПАНЕЦ¹, В. И. КОРНИЕНКО², Е. В. ДРОГОВОЗ³ (Харьков)

КАРБОКСИТЕРАПИЯ – СТИЛЬ OFF LABEL USE (лекарственные средства вне инструкции)

¹Национальный фармацевтический университет;

²Харьковская государственная зооветеринарная академия;

³Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина <drogovozsm@gmail.com>

Во врачебной практике часто встречаются ситуации, при которых врач берёт на себя ответственность за принятое им нестандартное решение при назначении лекарственного средства. «Off label use» терапия – применение препарата по показаниям, не утверждённым государственными регулируемыми органами и/или не упомянутыми в инструкции по применению. Примером назначения «off label use» является карбокситерапия (лечение углекислым газом). Благодаря физиологическим свойствам CO₂ карбокситерапия обладает анальгезирующим, антиоксидантным, сосудорасширяющим, противовоспалительным, спазмолитическим действием, нормализует вязкость крови и оксигенацию тканей, стимулирует процессы неонангиогенеза и регенерации. Таким образом, карбокситерапия занимает важное место в фармакотерапии без наличия рекомендаций в медицинских формулярах благодаря разнообразной фармакодинамике, безвредности и 30-летнему эффективному клиническому опыту.

Ключевые слова: карбокситерапия, фармакотерапия, побочное действие, рациональные условия применения лекарств.

Лекарственное средство (от лат. *pharmakon* – лекарство, яд) – инструмент современного врача и фармацевта в реализации их профессиональной деятельности. Специалисты получают его, когда достоверно доказано, что лекарственное средство может оказать терапевтическую помощь больному, а при выборе польза – риск превалирует польза [5].

Традиционный путь доказательной медицины для препарата длительный и многоэтапный и, как правило, начинается с целенаправленного стремления создать

конкретное лекарственное средство с определёнными терапевтическими эффектами и механизмами действия [8]. Последний проходит длительные, дорогостоящие доклинические испытания на животных (острая, хроническая и специфическая токсичность; установление фармакологической эффективности на моделях заболевания, а также режима дозирования и условий рационального применения будущего лекарственного средства). После получения положительных результатов доклинических исследований проводят клинические многоцентровые рандомизированные плацебо контролируемые исследования будущего препарата. Это очень важный этап в создании лекарственного средства: здоровому добровольцу/больному впервые вводят новый препарат [10]. После кропотливого труда большого количества специалистов в течение 11–15 лет лекарственное средство появится в аптеке (срок создания оригинального препарата).

«Добротные правила» международных требований (GLP, GCP, GMP, GPP, GDP) в создании производственного цикла и внедрения лекарственного препарата гарантируют его безвредность и эффективность [8, 10].

XX–XXI ст. – период «фармакологической и фармацевтической революции» ознаменовался тем, что за 150 лет научного существования фармакологии в практику внедрено более 400 тыс. торговых названий лекарственных средств, созданных на основе 6–7 тыс. INN, из них 2/3 – за последние 50 лет [4]. Эти средства прошли вышеуказанный традиционный путь создания новых фармакотерапевтических технологий. Но в последние 15–20 лет в мире всё чаще наблюдается тенденция к созданию новых лекарственных средств, принцип которой идёт от обратного: от клинического опыта применения препаратов без доклинического их изучения, так называемый стиль off-label use (назначение лекарственного средства вне инструкции) [2].

Во врачебной практике часто встречаются ситуации, при которых врач берёт на себя ответственность за принятое им нестандартное решение при назначении препарата: другая лекарственная форма и возрастная группа, режим дозирования и показания к применению, которые не были указаны в утверждённой инструкции к препарату регуляторными органами, например FDA в США или ГЭЦ МОЗ в Украине [5, 18]. В нашей стране законодательно принцип и термин «off label use» не закреплены, поэтому общепринят перевод термина как «терапия вне инструкции». Наиболее полное определение понятия «вне инструкции» было сформулировано FDA (США) в 1997 г. и до настоящего времени в мире используют «off label use» терапию: применение по показаниям, не утверждённым государственными регуляторными органами и/или не упомянутыми в инструкции по применению [11, 13, 17, 21]. В настоящее время в мире использованием «вне инструкции» считают применение лекарственных средств при неутверждённых показаниях в другой лекарственной форме; режиме дозирования; возрастной группы [13].

Без сомнений, задача врача – лечить больных с использованием наиболее эффективных и безвредных из доступных лекарственных средств. При этом врач должен придерживаться принципов доказательной медицины [32]. Использование «off label use» закононо, если не нарушаются правила безопасного применения лекарственного средства и врач адекватно оценивает риски юридической ответственности за использование этого стиля лечения [6, 16]. Золотой стандарт клинических исследований часто не доступен для внедрения в педиатрии, поэтому большинство лекарственных средств, назначаемых детям, не изучали с привлечением данной возрастной группы. Основная причина в том, что фармацевтические компании, как правило, считают применение препаратов у детей «как сегмент рынка» финансово невыгодным [3]. В 2010 г. при проведении комплексного исследования лекарственных средств «off label use» в педиатрической практике, которое охватило 30 стран (27 из них – члены Евросоюза), было установлено, что частое их применение относится к новорождённым (0–28 дней), а также к детям до 2 лет [9, 17]. Около трети противоопухолевых препаратов в США и России назначают по показаниям, не предусмотренным инструкцией [10, 35]. Однако во многих странах имеются законы, позволяющие использование лекарственных

средств как «off label»: США, Австралия, Германия, Великобритания, Япония, Италия, Нидерланды, Новая Зеландия, Россия, Индия, Ирландия [12].

Так, в Соединенных Штатах ни один закон не запрещает врачу назначение препаратов при других показаниях к применению, не по утверждённых FDA. Однако фармацевтические компании выступают против назначений производимых препаратов не по показаниям к применению [6]. В Великобритании врачи могут назначать лекарственные средства «вне инструкции», но препараты стиля «off label use» должны быть альтернативными и иметь ссылки на данные доказательной медицины, которые подтверждают их безопасность и эффективность [6, 12, 32].

Следовательно, использование препаратов «off label use» является частью клинической практики во всём мире и в настоящее время остаётся важной проблемой мирового здравоохранения. Проблема препаратов стиля «off label» существует не только для врачей и фармацевтических компаний, но и для регуляторных органов здравоохранения и пациентов: желательно, чтобы были установлены правила, регламентирующие использование лекарственных средств «off label use» [32]. Одна из основных задач регуляторных органов здравоохранения – сбалансировать ограниченную информацию о препаратах «off label use» с соотношением их пользы и риска.

Ярким примером стиля «off label use» является **карбокситерапия** (лечение углекислым газом), которую без результатов доклинического изучения и при отсутствии в справочниках и формулярных изданиях широко применяют во всех областях медицины и она стала универсальным и безопасным методом лечения многих заболеваний [3, 23].

Благодаря физиологическим свойствам CO_2 (естественный регулятор дыхания, кровообращения, обмена веществ, электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, возбудимости нервных клеток, тонуса гладкой мускулатуры), карбокситерапия обладает анальгезирующим, антиоксидантным, сосудорасширяющим, противовоспалительным, спазмолитическим действием, нормализует вязкость крови и оксигенацию тканей, стимулирует процессы неоангиогенеза и регенерации [1, 14, 24, 27, 29]. Карбокситерапия оказывает резорбтивные эффекты за счёт улучшения функции внешнего дыхания и газообмена с увеличением оксигенации и микроциркуляции в тканях: усиливается обмен веществ; снижается возбудимость нервной системы; уменьшается головная боль, мигрень; нормализуется обмен веществ; увеличивается линейная скорость кровотока; улучшаются реологические свойства крови; уменьшаются лимфатические и венозные отёки; ускоряется инактивация токсинов, процессы регенерации; усиливается неоколлагеногенез; улучшаются качество и регуляция длительности сна [15, 20, 25, 26]. Все перечисленные фармакологические эффекты создают патогенетическую гарантию терапевтического действия карбокситерапии при многих заболеваниях [31].

В ортопедии карбокситерапия способствует коррекции сосудистых и трофических нарушений, болевых синдромов в суставах за счёт противовоспалительного и антиоксидантного действия, колагено- и неоангиогенеза [19, 28]. При этом карбокситерапия позволяет сократить длительность приёма и/или дозу нестероидных противовоспалительных средств с уменьшением их риска побочных эффектов [22, 30, 33].

При введении CO_2 происходит усиление кровотока со стимуляцией разрастания капиллярной сети. Как следствие, увеличиваются трофика и оксигенация (эффект Вериги–Бора) тканей с выведением продуктов метаболизма [34, 36]. Происходит стимулирование фибробластов кожи, влияющих на синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, повышается тургор кожи. В косметологии одним из частых показаний к CO_2 -терапии является омоложение (коррекция морщин, рубцов, пигментации, расширенных пор) [37]. Однако в косметологии альтернативной методикой инвазивной карбокситерапии является неинвазивная. Основной принцип действия последней остаётся прежним: омоложение достигается за счёт углекислого газа, но для этого используют специальные маски и гели, содержащие CO_2 [38].

Карбокситерпию применяют при заболеваниях нервной системы: энцефалопатии, атеросклерозе, головной боли (арахноидит, внутричерепная гипертензия, дисциркуляторная энцефалопатия), мигрени, вегетоневрозе, головокружении, вертеброгенных болевых синдромах, постинсультном гемипарезе, нарушении сна, болезни Паркинсона, вегетососудистой дистонии, полиневропатии и постгерпетической невралгии [1, 7].

Процедура карбокситерапии эмпирическая и не рассматривается как замена другого вида терапевтического лечения [30].

Таким образом, карбокситерапию широко применяют во многих областях медицины без доклинического изучения в фармакологии и без наличия в рекомендованных медицинских формулярах благодаря разнообразной фармакодинамике, безвредности и 30-летнему эффективному альтернативному клиническому опыту.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Андріюк Л. В., Зав'ялова О. Р., Мацко Н. В. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації: Методичні рекомендації. – Львів: Світ, 2014. – 89 с.
2. Астахова А. В., Переверзев А. П., Лепяхин В. К. Анализ назначений лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции (off-label) в Российской Федерации на основе базы данных АИС, «Росздравнадзор» // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2011. – № 2. – С. 8–13.
3. Гафиятуллина Г. Ш., Омельченко В. П., Евтушенко Б. П. и др. Физиотерапия: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
4. Гиниятова Л. Р., Пикуза О. И., Зиганшина Л. Е. Антигистаминные лекарственные средства: эффективность и безопасность применения в педиатрической практике // Педиатр. фармакология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 71–77.
5. Дроговоз С. М., Покрышкин В. И., Дроговоз В. В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.
6. Зырянов С. К. Использование нереконмендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 19–22.
7. Епифанов В. А. Восстановительная медицина: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 304 с.
8. Клиническая фармакология: Учебник для вузов / Под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
9. Кораблёва А. А., Пикуза О. И., Ахметвалеева Ю. Н., Зиганшина Л. Е. Фармакоэпидемиологическая оценка применения лекарственных средств в терапии бронхиальной астмы у детей // Казан. мед. журн. – 2003. – Т. 84, № 1. – С. 34–38.
10. Кузнецова Н. В. Клиническая фармакология: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
11. Лекарственные средства. Справочник лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи: Вып. 3 / Под ред. Р. У. Хабриева, А. Г. Чучалина; Отв. ред. Л. Е. Зиганшина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 800 с.
12. Переверзев А. П., Лепяхин В. К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции // Мед. совет. – 2013. – № 3. – С. 88–89.
13. Переверзев А. П. Эффективность анализа периодических изданий с целью выявления НПР // Вестн. РГМУ. – 2009. – № 3. – С. 203.
14. Румянцева Е., Блидар С. Карбокситерапия от общего к частному // Инъекционные методы в косметологии. – 2010. – № 23. – С. 146–152.
15. Травматология и ортопедия: Учебник / Под ред. Н. В. Корнилова. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
16. Aparasu R. R., Jano E., Bhatara V. Concomitant antipsychotic prescribing in US outpatient settings // Res Social Adm. Pharm. – 2009. – Vol. 5, N 3. – P. 234–241.
17. Approved active moieties to which FDA has granted pediatric exclusivity for pediatric studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Washington, D. C.: Federal Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm> [updated 12 August 2016].
18. Bayat M., Fridoni M., Nejati H. et al. An evaluation of the effect of pulsed wave low-level laser therapy on the biomechanical properties of the vertebral body in two experimental osteoporosis rat models // Lasers Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, N 3. – P. 1124–1137.

19. *Brandi C., Grimaldi L., Nisi G.* et al. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wounds // *In Vivo*. – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 223–226.
20. *Brockow T., Hausner T., Dillner A.* Clinical evidence of subcutaneous CO₂ insufflations: a systematic review // *Дополнение Med.* – 2000. – Vol. 6, N 5. – P. 391–403.
21. *Carey P., Suliman S., Ganesan K.* et al. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Human Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 386–391.
22. *Durzes E., Durzes L., Carneiro F. P.* et al. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2013. – Vol. 5, N 8. – P. 128–146.
23. *Fioramonti P., Fallico N., Parisi P.* // Periorbital area rejuvenation using carbon dioxide therapy // *J. of Cosmetic Dermatology*. – 2012. – Vol. 11, Iss 3. – P. 223–228.
24. *Greenlee W. J., Desai M. C.* The role of medicinal chemists in drug discovery // *Curr. Opin. Drug. Discovery Dev.* – 2005. – N 8. – P. 419–420.
25. *Hinman R. S., McCrory P., Pirotta M.* et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial // *The J. of the Am. Med. Association*. – 2014. – Vol. 312, N 13. – P. 1313–1322.
26. *Jensen F. B.* Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport // *Acta Physiol Scand.* – 2004. – Vol. 182, N 3. – P. 215–227.
27. *Kban G.* Carboxytherapy // *Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 13. – P. 79–92.
28. *Kocsi S., Demeter G., Fogas J.* et al. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56. – P. 291–297.
29. *Lopez J. C.* Carbon dioxide therapy (C.D.T.) // *Abstracts of 5th European Congress of Aesthetic Medicine, Paris, 25–26 April, 2006 – Paris, 2006.* – P. 42.
30. *Manyanga T., Froese M., Zarychanski R.* et al. Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2014. – Vol. 14. – P. 312–321.
31. *Nishimura N., Sugeno Y. J., Matsumoto T.* et al. Effects of repeated carbon dioxide-rich water bathing on core temperature, cutaneous blood flow and thermal sensation // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2002 – Vol. 87 – P. 337–342.
32. *Oncology Tools: A short tour.* Washington, D. C.: Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/cder/cancer/tour.htm>. [update 21 July 2016].
33. *Piazzolla L. P., Louzada L. L., Scoralick F. M.* et al. Preliminary experience with carbon dioxide therapy in the treatment of pressure ulcers in a bedridden elderly patient // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – Vol. 60, N 2. – P. 378–387.
34. *Pomeranz B.* Scientific research into acupuncture for the relief of pain // *J. Altern Complement Med.* – 1996. – Vol. 2, N 1. – P. 53–60.
35. *Sheehan D. V., McElroy S. L., Harnett-Sheehan K.* et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety // *J. Affect Disord.* – 2009. – Vol. 115, N 3. – P. 376–385.
36. *Sinozic T., Kovacevic J.* Carboxytherapy – supportive therapy in chronic wound treatment // *Acta Med. Croatica*. – 2013. – Vol. 67 (Supl.1). – P. 137–141.
37. *Stux G.* Basics of acupuncture. – Berlin, New York: Springer, 1995. – 251 p.
38. *Zenker S.* A new approach in fat reduction therapies: carboxytherapy // *Kosmetische medizin*. – 2010. – N 4. – P. 11–28.

КАРБОКСИТЕРАПІЯ – СТИЛЬ OFF-LABEL USE

(ліки поза інструкцією)

*В. П. Черних, С. М. Дрогозов, І. А. Зупанець, Г. М. Сіроштан,
М. В. Зупанець, В. І. Корнієнко (Харків)*

У лікарській практиці часто зустрічаються ситуації, коли лікар бере на себе відповідальність за прийняте ним рішення при призначенні препарату. «Off label» терапія – це застосування препарату за показаннями, не затвердженими державними регулюючими органами та/або не згаданими в інструкції із застосування. Прикладом стилю «off label» є карбокситерапія (лікування вуглекислим газом – CO₂). Завдяки фізіологічним властивостям CO₂ карбокситерапія має анальгезуючу, антиоксидантну, судинорозширювальну, протизапальну, спазмолітичну дію, нормалізує в'язкість крові і оксигенацію тканин, стимулює процеси неангіогенезу і регенерації. Таким чином, карбокситерапія посіла важливе місце без рекомендацій в медичних формулярах завдяки багатій фармакодинаміці, нешкідливості і 30-річному ефективному клінічному досвіду її застосування в стилі «off label».

Ключові слова: фармакотерапія, побічна дія, протипоказання, оптимальні умови застосування лікарських засобів.