

УДК 615.03 : 615.276 : 615.83 : 546.264–31

Поступила 06.10.2016

В. П. ЧЕРНЫХ<sup>1</sup>, С. М. ДРОГОВОЗ<sup>1</sup>, И. А. ЗУПАНЕЦ<sup>1</sup>, Г. Н. СИРОШТАН<sup>1</sup>,  
М. В. ЗУПАНЕЦ<sup>1</sup>, В. И. КОРНИЕНКО<sup>2</sup>, Е. В. ДРОГОВОЗ<sup>3</sup> (Харьков)

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

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет;

<sup>2</sup>Харьковская государственная зооветеринарная академия;

<sup>3</sup>Харьковский 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 CO<sub>2</sub> карбокситерапия обладает анальгезирующим, антиоксидантным, сосудорасширяющим, противовоспалительным, спазмолитическим действием, нормализует вязкость крови и оксигенацию тканей, стимулирует процессы неоангиогенеза 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 многоступенчатый 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» законно, 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 утверждённым 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  $\text{CO}_2$  (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  $\text{CO}_2$  происходит усиление кровотока со стимуляцией разрастания капиллярной сети. Как следствие, увеличиваются трофика и оксигенация (эффект Вериге–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  $\text{CO}_2$ -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  $\text{CO}_2$  [38].

Карбокситерапию 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. Дрогозов С. М., Покрышкин В. И., Дрогозов В. В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Харьков: СИМ, 2010. – 480 с.
6. Зырянов С. К. Использование нерекомендованных 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 CO<sub>2</sub> 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, N13. – P. 1313–1322.
26. Jensen F. B. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> 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.

#### КАРБОКСИТЕРАПИЯ – СТИЛЬ OFF-LABEL USE

(ліки поза інструкцією)

В. П. Черних, С. М. Дрогвоз, 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 – CO<sub>2</sub>). Завдяки фізіологічним властивостям CO<sub>2</sub> карбокситерапія має анальгезуючу, антиоксидантну, судинорозширювальну, протизапальну, спазмолітичну дію, нормалізує в'язкість крові і оксигенацію тканин, стимулює процеси неогенезу і регенерації. Таким чином, карбокситерапія посідає 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.

---

CARBOXYTHERAPY – STYLE OFF-LABEL USE  
(drugs out of instruction)

*V. P. Chernykh<sup>1</sup>, S. M. Drogozov<sup>1</sup>, I. A. Zupanets<sup>1</sup>, G. M. Siroshstan<sup>1</sup>,  
M. V. Zupanets<sup>1</sup>, V. I. Kornienko<sup>2</sup>, E. V. Drogozov<sup>3</sup>* (Kharkiv, Ukraine)

<sup>1</sup>National University of Pharmacy; <sup>2</sup>Kharkiv State Zooveteranari Academy;

<sup>3</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University

In medical practice, often there are situations when the doctor takes the responsibility for the decision in the appointment of the drug. «Off label» therapy – this is use of the drug according to indications not approved by government regulators and/or referred to in the instructions for use. In the world of vivid example of the style «off label» is carboxytherapy (treatment with carbon dioxide). Due to the physiological properties of CO<sub>2</sub> carboxytherapy has analgesic, antioxidant, vasodilatory, anti-inflammatory, antispasmodic action, normalizes blood viscosity and oxygenation of tissues, stimulates neoangiogenesis and regeneration. Thus, carboxytherapy has taken a worthy place without finding the forms of medical advice, and thanks to its rich pharmacodynamics, safety and effective 30-year old clinical experience of its application in the style of «off label».

**Key words:** pharmacotherapy, side effects, contraindications, rational use of medicines conditions.