

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗДОРОВЫХ И ПРОБЛЕМА OFF-LABEL
В СОВРЕМЕННОЙ ПСИХИАТРИИ

Владимир Давыдович Менделевич¹, Ксения Вячеславовна Пыrkова²

Казанский государственный медицинский университет,
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: mend@tbit.ru;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: pyrkova_75@mail.ru

Реферат

В статье проанализирована проблема широкой распространённости off-label-терапии психических расстройств. Оценены роль парадигмальных изменений психиатрических классификаций и внедрение спектрального подхода в формировании новых стратегий психофармакотерапии. Выделены новые понятия: «психофармакотерапия здоровых», «диагностический и терапевтический релятивизм». Заявлено, что появление в психиатрическом поле темы «психофармакотерапии здоровых» — скорее закономерное, чем случайное явление. Сделан вывод о том, что нововведения иницированы как пациентами/клиентами, так и психиатрами. Высказано предположение, что решение вопроса о допустимости назначения психически здоровым психотропных лекарственных средств по их желанию возможно исключительно при нахождении общественного и врачебного консенсуса. Для экспертного сообщества данный вопрос ставит новые юридические и деонтологические задачи. Если консенсус будет достигнут, принципиальной окажется разработка чётких критериев — какие именно группы психотропных лекарств допустимо использовать off-label и при каких конкретно донозологических психических состояниях. Психиатрия должна следовать за запросами клиентов/пациентов, а не противиться нововведениям, продиктованным изменением психологии человека.

Ключевые слова: off-label, психофармакотерапия, диагностический релятивизм, терапевтический релятивизм, психиатрическая диагностика.

PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF HEALTHY PEOPLE AND
THE OFF-LABEL PROBLEM IN MODERN PSYCHIATRY

Vladimir D. Mendeleevich¹, Kseniya V. Pyrkova²

¹Kazan State Medical University, 420012, Kazan,
Butlerov str., 49, e-mail: mend@tbit.ru; ²Kazan (Privolzhsky)
Federal University, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18,
e-mail: pyrkova_75@mail.ru

Abstract

The article analyzes the problem of widespread misuse of therapy for mental disorders. The role of paradigmatic changes in psychiatric classifications and the introduction of a spectral approach in the formation of new psychopharmacotherapeutic strategies is evaluated. New concepts are distinguished: “psychopharmacotherapy of healthy people”, “diagnostic and therapeutic relativism”. It is argued that the emergence in the psychiatric field of the topic “psychopharmacotherapy of healthy people” is more likely to be a natural than an accidental phenomenon. It is concluded that innovations are initiated by both patients and psychiatrists. It is assumed that the appointment of mentally healthy psychotropic drugs for their desired use is possible in the presence of public and medical consensus. For the expert community, this issue poses new legal and deontological challenges. If consensus is reached, clear criteria should have been developed — what groups of psychopharmacotherapy can be used off-label and under what specific prenosological mental

conditions. It is argued that psychiatry should follow the requests of clients, and not against innovations dictated by a change in human psychology.

Keywords: off-label, psychopharmacotherapy, diagnostic relativism, therapeutic relativism, psychiatric diagnosis.

В современной психиатрии выбор терапевтических стратегий бывает результатом консенсуса между врачом и пациентом, оформленного в виде информированного согласия [1–3]. В таких условиях возрастает роль квалифицированности пациента, его осознанных и рациональных установок по отношению к оценке собственного психологического состояния и эффективности психофармакотерапии.

Известно, что отношение к использованию психотропных лекарственных средств разделяет обывателей на две альтернативные группы. У одних есть тенденция демонизировать подобные лекарства, приписывать им многообразные негативные характеристики, ожидать от их применения отрицательных последствий (зависимости, когнитивных нарушений и пр.). Это отражает так называемую «психофармакофобическую» установку [4]. У других присутствует «психофармакофильная» тенденция — стремление бесконтрольно использовать «успокаивающие средства», чтобы избежать даже незначительных негативных переживаний (страха, тревоги, депрессии) и эмоционального дискомфорта. Учитывая тот факт, что подавляющее большинство психотропных лекарственных средств не находится в сфере безрецептурного отпуска, люди не могут применять их по собственному усмотрению (как, к примеру, противоаллергические или противовоспалительные), и им приходится обращаться за помощью к психиатрам. Именно специалисты принимают терапевтическое решение о целесообразности и обоснованности назначения психофармакотерапии в различных клинических и неклинических ситуациях.

Следует признать, что процессы формирования субъективного отношения к психофармакотерапии не обошли стороной и сообщество врачей, которые при выборе тактики терапии могут ориентироваться не только на строгие медицинские критерии, но и на собственные мировоззренческие предпочтения. Часть из них убеждена в том, что психофармакотерапия небез-

опасна, что её используют избыточно часто и широко, что человек должен при столкновении со стрессом сначала использовать весь арсенал психологической саморегуляции и психотерапии и только потом начинать принимать психотропные лекарства. Другая часть врачей исходит из того, что эти лекарства могут и должны назначаться людям по их запросу и тогда, когда человек сообщает о неспособности или нежелании справляться со своими переживаниями. Многие практикующие психиатры поддерживают своих клиентов и считают допустимым назначать им лечение с профилактической целью — когда ещё нельзя обнаружить явные психопатологические симптомы, но есть представление о высокой вероятности их появления в условиях стресса.

Таким образом, приходится констатировать, что у *довольно большого количества специалистов и обывателей присутствует «про-психофармакологическая установка»*, и они готовы согласиться с расширительным подходом к назначению психотропных лекарственных средств вплоть до их безрецептурного отпуска.

Следует обратить внимание на парадигмальные изменения, происходящие в сфере диагностики психических и поведенческих расстройств. Из классификаторов исчезло понятие «нозологического диагноза», а психические болезни были переименованы в «психические расстройства». Внедрение в современные психиатрические классификации (МКБ-11 и DSM-5 — Международную классификацию болезней 11-го пересмотра и Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания, от англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) спектрального подхода поставило перед экспертным сообществом вопрос о необходимости модификации показаний к психофармакотерапии [5]. По меткому замечанию D. Taylor [6], «классификация психических заболеваний даёт нам ложное чувство порядка и “сырую” систему адекватного назначения лекарств. Часто показания к применению не имеют практически никакого отношения к спектру психотропного действия препарата, и, как следствие, точный диагноз не нужен для оптимального назначения». Данный феномен был назван нами **«диагностическим и терапевтическим релятивизмом»** [7].

В одной из нашумевших научных статей «Анализ частого использования психотропных веществ off-label при психических расстройствах: большинство психиатрических диагнозов не имеют одобренных препаратов» [8] высечена ещё одна неоднозначная проблема off-label-психофармакотерапии. Оказалось, что только для 11,8% диагнозов по DSM есть официально утверждённые FDA (от англ. Food and Drug Administration — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств) препараты. Для лечения при подавляющем большинстве диагнозов одобренные к применению лекарства отсутствуют, а с внедрением DSM-5 их доля ещё

больше снизилась. И всё-таки стоит согласиться с замечанием J. Millier [9] о том, что «терапия без показаний» неравнозначна «терапии без каких бы то ни было ограничений». Использование off-label-стратегии не отменяет значимости доказательных исследований, но позволяет более гибко и рационально подходить к принципам выбора препаратов для лечения психических расстройств.

Парадокс психиатрии — «нозологическая диагностика, но симптоматическое лечение» — на деле обернулся тем, что психотропные препараты стали широко назначать не только при обнаружении клинических психопатологических симптомов, но и при выявлении «предболезненных (донозологических) психических расстройств» [10]. А это уже совсем необычный аспект off-label-терапии, отличный от общепринятого в медицине.

Традиционно под понятием off-label подразумевают, что лекарство использует врач не в соответствии с формуляром лекарственного средства, то есть его назначают при заболеваниях, которые не перечислены в официальной инструкции. Известно, что применение психофармакологических лекарственных средств широко распространено и лидирует в списке всех off-label-назначений (особенно в детской практике), оставляя позади применение антигистаминных, кардиологических, антиконвульсивных средств [3, 11–21]. По результатам анализа, проведённого Stanford Medicine, из 14 лекарственных средств, наиболее часто используемых в медицине off-label, 8 относятся к группе психотропных [22]. Это кветиапин, эсциталопрам, рисперидон, бупропион, сертралин, венлафаксин, дулоксетин, тразодон и оланзапин.

Учитывая тенденцию к нарушению врачами предписаний, сформулированных в инструкции, off-label-назначения и применения лекарственных препаратов, Министерство здравоохранения РФ в 2017 г. предложило к открытому обсуждению проект приказа «О внесении изменений в порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утверждённый приказом МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. №254н» [23, 24]. Предполагали смягчение требований к процедуре назначения лекарственных препаратов и частичное узаконивание off-label-терапии по особым показаниям. Однако данный приказ так и не был утверждён.

Во многих странах мира применение лекарств вне официальных показаний стали в последнее десятилетие рассматривать в качестве допустимого. К примеру, в FDA были разработаны критерии «разрешённой» off-label-терапии:

- 1) наличие у пациента тяжёлого, угрожающего жизни или серьёзного на длительное время нарушающего качество жизни заболевания;
- 2) отсутствие специфических средств лечения конкретного заболевания;
- 3) научные основания, позволяющие предположить, что данным препаратом может быть достигнут лечебный или паллиативный эффект у конкретного пациента [25].

Европейское агентство лекарственных средств в 2015 г. опубликовало Декларацию, которую подписали более 30 профессиональных ассоциаций и объединений пациентов. В преамбуле документа сказано, что «для многих болезней по-прежнему не существует каких-либо лекарственных средств... В этих случаях врачи могут предписать средство с нарушением инструкции по применению, но при наличии согласия пациента и веского основания в пользу решения врача». К последним были отнесены следующие [26]:

- наличие тяжёлого заболевания, ставящего под угрозу жизненно важные функции или опасного для жизни;
- отсутствие разрешённого к применению лекарственного средства или повторяющийся неблагоприятный исход применения существующих препаратов;
- отсутствие альтернативных способов лечения, предписанных для конкретного состояния;
- не предусмотренное инструкцией применение поддержано серьёзным доказательством в научной литературе;
- осведомлённость пациента и данное им добровольное информированное согласие;
- наличие установленных способов отчётности о неблагоприятных явлениях и реакциях, связанных с не предусмотренным инструкцией применением.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что разработчики новых подходов к понятию off-label не ставили и не ставят вопрос о допустимости так называемого профилактического лечения. Считают, что *нет оснований лечить лекарствами то, что не является болезнью*. Парадокс заключается в том, что в условиях новых психиатрических классификаций кардинально пересмотрено само понятие «болезни», и диагноз перестал отражать суть психопатологического процесса. Появилось даже понятие «фейк-диагнозов» [27]. Расширительный подход к диагностике, отказ от нозологического принципа, центрация на оценке дименсий, фактический отказ от разграничения нормы и патологии *позволяют сегодня на практике лечить то, что психической болезнью не является и не классифицируется по МКБ или DSM*. Фактически речь идёт об узаконивании **психофармакотерапии здоровых**.

Действительно, диагносту часто бывает сложно понять, когда заканчивается обычное человеческое переживание (скорбь, печаль, волнение, беспокойство, страх) и начинается психопатологический симптом (депрессия, тревога, фобия) [10]. В диагностическом поиске не способен помочь ни критерий выраженности дезорганизации деятельности страдающего, ни параметр длительности эмоционального феномена (2 нед для постановки диагноза депрессивного эпизода). *Человек может субъективно крайне тяжело переносить какое-либо житейское событие, но психиатр может не признавать это переживание психопатологическим симптомом*, а значит, юридически не имеет права выписывать лекарство.

По мнению Ц.П. Короленко [28], в эпоху постмодерна обнаруживается тенденция увеличения количе-

ства клиентов с проблемами психического здоровья, которые вызывают значительные затруднения в их оценке и диагностике в рамках критериев, действующих в настоящее время классификаторов. Сложность ситуации обусловлена не только тем, что клинические проявления во многих случаях не соответствуют критериям нозологической диагностики, но и тем, что дифференциация между психическим здоровьем и болезнью оказывается крайне затруднительной по причине обнаружения промежуточных состояний. Клиенты «промежуточной зоны» испытывают объективные трудности в получении необходимой профессиональной помощи. Традиционно психиатры отказывают им в психофармакологической помощи, так как состояние клиентов не находится в границах невротического, личностного и психотического уровней, или в другом варианте *психиатры могут пытаться искусственно «втиснуть» клиентов в принятые нозологические рамки, расширяя тем самым диагностику психического заболевания* [28]. В связи с перечисленными сложностями врачи на практике всё чаще выбирают «диагностический релятивизм».

В последние годы ситуация усугубилась в связи с разрешением интернистам лечения психических расстройств непсихотического уровня (депрессивных, тревожных, аддитивных) без формального требования постановки психиатрического диагноза. Врачи, прибегающие к фармакотерапии в подобных ситуациях, столкнулись с противоречием. С одной стороны, они убеждены, что превентивное лечение имеет шансы на успех. С другой стороны, понимают, что назначение лекарств практически здоровым людям подвергает их риску побочных эффектов. И был найден путь решения проблемы — врачу предложено решать эту дилемму «в каждом конкретном случае, действуя в интересах больного» [29].

Таким образом, появление в психиатрическом поле дискуссионной темы «психофармакотерапии здоровых» — скорее закономерное, чем случайное явление. Оно инициировано как пациентами/клиентами, так и врачами, зарегистрировавшими новые реалии. Решение вопроса о допустимости назначения психически здоровым психотропных лекарственных средств по их желанию возможно исключительно при нахождении общественного и врачебного консенсуса. Для экспертного сообщества данный вопрос ставит новые юридические и деонтологические задачи. Если консенсус будет достигнут, то принципиальной окажется разработка чётких критериев, какие именно группы психотропных лекарств допустимо использовать off-label и при каких конкретно донозологических психических состояниях. Понятно, что в таком случае появится необходимость внедрения расширительного применения принципа информированного согласия [30]. Психиатрия же должна следовать за запросами клиентов/пациентов, а не противиться нововведениям, продиктованным объективными парадигмальными изменениями психологии человека.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семёнова Н.В., Янушко М.Г., Яковлева Ю.А. Этические проблемы информированного добровольного согласия у больных шизофренией в связи с особенностями их когнитивного функционирования. *Обзор психиатрии и мед. психол.* 2018; 4: 108–116. [Semenova N.V., Yanushko M.G., Yakovleva Yu.A. Eticheskie problemy informirovannogo dobrovol'nogo soglasiya u bol'nyh shizofreniej v svyazi s osobennostyami ih kognitivnogo funkcionirovaniya. *Obzrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii.* 2018; 4: 108–116. (In Russ.)] DOI: 10.31363/2313-7053-2018-4-108-116.
2. Аведисова А.С. Подходы к оценке терапии психотропными препаратами. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 6 (1): 4–6. [Avedisova A.S. Podhody k ocenke terapii psixotropnymi preparatami. *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* 2004; 6 (1): 4–6. (In Russ.)]
3. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Антипсихотики off-label. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2013; 4: 46–52. [Petrova N.N., Dorofejkova M.V. Antipsihotiki off-label. *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* 2013; 4: 46–52. (In Russ.)]
4. Менделевич В.Д. Проблема аддиктофобии в современной психиатрии (бензодиазепины и другие психофармакологические средства). *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 1 (2): 75–81. [Mendelevich V.D. Problema addiktobii v sovremennoj psixiatrii (benzodiazepiny i drugie psixofarmakologicheskie sredstva). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 1 (2): 75–81. (In Russ.)]
5. Riecher-Rossler A., Studerus E. High time for a paradigm shift in psychiatry. *World Psychiatry.* 2016; 15: 131–133. DOI: 10.1002/wps.20329.
6. Taylor D. Prescribing according to diagnosis: how psychiatry is different. *World Psychiatry.* 2016; 15 (3): 224–225. DOI: 10.1002/wps.20343.
7. Mendelevich V. Toward diagnostic and therapeutic relativism in psychiatry and addiction medicine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems, Published.* 2019; 21 (5): 9–14.
8. Devulapalli K.K., Nasrallah H.A. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J. Psychiatr.* 2009; 2 (1): 29–36. DOI: 10.1016/j.ajp.2009.01.005.
9. Miller J.J. “Off Label” Does Not Mean “Off Limits”. *Psychiatric Times.* 2019; 36: 10.
10. Менделевич В.Д. *Терминологические основы феноменологической диагностики в психиатрии.* М.: Гордодс. 2016: 128 с. [Mendelevich V.D. *Terminologicheskie osnovy fenomenologicheskoy diagnostiki v psixiatrii.* Moscow: Gorodoc. 2016: 128 p. (In Russ.)]
11. Stafford R.S. Regulating off-label drug use — rethinking the role of the FDA. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1427–1429. DOI: 10.1056/NEJMp0802107.
12. DeLoughery T.G. Treatment indications for antidepressants prescribed in primary care in Quebec, Canada, 2006–2015. *JAMA.* 2016; 315 (20): 2230–2232. DOI: 10.1001/jama.2016.3445.
13. Khanra S., Das B. Off-label psychotropics use: isn't it now an inevitable and a “norm” in psychiatry? *Indian J. Psychol. Med.* 2018; 40 (4): 390–391. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_563_17.
14. Sugarman Ph., Mitchell A., Frogley C. et al. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance. *Therap. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3 (4): 233–243. DOI: 10.1177/2045125312472530.
15. O'Brien P.L., Cummings N., Mark T.L. Off-label prescribing of psychotropic medication, 2005–2013: An examination of potential influences. *Psychiatr. Serv.* 2017; 68 (6): 549–558. DOI: 10.1176/appi.ps.201500482.
16. Wong J., Motulsky A., Abrahamowicz M. et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ.* 2017; 356: j603. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j603.
17. Vijay A., Becker J.E., Ross J.S. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS ONE.* 2018; 13 (7): e0198363. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363.
18. Lücke C., Gschossman J.M., Grömer T.W. et al. Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2018; 17: 7. DOI: https://doi.org/10.1186/s12991-018-0176-4.
19. Baldwin D.S., Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Adv. Psychiatric Treatment.* 2007; 13: 414–422. DOI: 10.1192/apt.bp.107.004184.
20. Egualé T., Buckeridge D.L., Winslade N.E. et al. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 781–788. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.340.
21. Braüner J.V., Johansen L.M., Roesbjerg T., Pagsberg A.K. Off-label prescription of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 36 (5): 500–507. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000559.
22. Stafford R. *14 drugs identified as needing study for off-label use. Stanford Report.* 2008. https://news.stanford.edu/news/2008/december3/med-offlabel-120308.html (access date: 15.01.2020).
23. *О внесении изменений в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утверждённый приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н.* http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#npa=68055 (дата обращения: 15.01.2020). [О внесении изменений в Poryadok naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennyh preparatov, utverzhdennyj prikazom Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20 dekabrya 2012 g. №1175n. http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#npa=68055 (access date: 15.01.2020). (In Russ.)]
24. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональн. фармакотерап. в кардиол.* 2017; 13 (5): 667–674. [Marcevic S.Yu., Navasardyan A.R., Komkova N.A. Naznacheniye lekarstvennyh sredstv ne v sootvetstvii s oficial'noj instrukciej po medicinskomu primeneniyu (off-label). Vozmozhnye prichiny, vidy i posledstviya. Pravovoe regulirovanie v Rossijskoj Federacii. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017; 13 (5): 667–674. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.
25. Wittich Ch.M., Burkle Ch.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about Off-label drug use. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (10): 982–990. DOI: doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
26. Вольская Е.А. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум.* 2017; 7–8: 6–10. [Vol'skaya E.A. Uzkie granicy svobody: primenenie lekarstvennyh preparatov vne instrukcii. *Remedium.* 2017; 7–8: 6–10. (In Russ.)] DOI: http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10.
27. Менделевич В.Д. Фейк-диагнозы в психиатрических классификациях. *Неврол. вестн.* 2018; 4: 15–18. [Mendelevich V.D. Fejk-diagnozy v psixiatricheskih klassifikacijah. *Nevrologicheskij vestnik.* 2018; 4: 15–18. (In Russ.)]
28. Короленко Ц.П., Шпикс Т.А. Психология и психиатрия спектральных психологических состояний и психических нарушений. *Неврол. вестн.* 2015; 3: 99–101. [Korolenko C.P., Shpiks T.A. Psixologiya i psixiatriya spektral'nyh psixologicheskikh sostoyanij i psichicheskikh narushenij. *Nevrologicheskij vestnik.* 2015; 3: 99–101. (In Russ.)]
29. Овчинников Б.В., Костюк Г.П., Дьяконов И.Ф. *Технологии сохранения и укрепления психического здоровья.* СПб.: СпецЛит. 2015: 305 с. [Ovchinnikov B.V., Kostyuk G.P., D'yakonov I.F. *Tekhnologii sohraneniya i ukrepleniya psichicheskogo zdorov'ya.* St.Petersburg: SpecLit. 2015: 305 p. (In Russ.)]
30. Случевская С.Ф. *Правовые вопросы использования психотропных средств в психиатрии.* 2011: 32 с. [Sluchevskaya S.F. *Pravovye voprosy ispol'zovaniya psixotropnyh sredstv v psixiatrii.* 2011: 32 p. (In Russ.)]

Поступила 16.01.20; принята в печать 20.01.20.