

С. М. ДРОГОВОЗ, Е. А. КАЛЬКО, Е. В. БОНДАРЕВ,  
Г. В. БЕЛИК, Ю. В. СТОЛЕТОВ, Л. В. ДЕРИМЕДВЕДЬ

## ПРОБЛЕМЫ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИХ ВНЕ ИНСТРУКЦИИ (OFF LABEL)

Национальный фармацевтический университет (Харьков) <kettrin27kalko@gmail.com>

*Лекарственные средства (ЛС), которые, как мы надеемся, должны облегчить или спасти жизнь больного, иногда вызывают обратное действие – побочные реакции (ПР) и даже смерть. ПР от ЛС могут быть причиной смерти не реже, чем сепсис или несчастный случай. Причиной этого может быть неправильное дозирование, а также ЛС, назначаемые вне инструкции (off label). Установлено, что назначение ЛС off label связано с более высоким риском ПР, чем с их лицензированными альтернативами, а гипотезы в медицинской литературе относительно эффективности и безвредности использования ЛС off label не всегда являются достоверными. В настоящее время нет конкретных данных о том, сколько смертельных ПР происходит из-за назначения ЛС off label, но можно это предположительно оценить по доступной информации: ПР при приёме ЛС off label происходят примерно в 2–3 раза чаще, чем при приёме ЛС по инструкции (on label). Поэтому врачу и провизору необходимо учитывать то, что положительный эффект применения ЛС off label должен сочетаться с безопасностью, чтобы очень нужное для выздоровления больного ЛС off label не оказалось для него пагубным.*

---

**Ключевые слова:** лекарственные средства; побочное действие; off label; on label.

---

Лекарственные средства (ЛС), которые, как мы надеемся, должны облегчить или спасти жизнь больного, иногда вызывают обратное – побочные реакции (ПР) и даже смерть. ПР ЛС могут быть причиной смерти не менее, чем сепсис или несчастные случаи. Их причиной часто является неправильное дозирование, а также ЛС, назначаемые off label (вне инструкции) [13]. Например, слишком высокая доза антигипертензивного средства может привести к выраженной гипотензии; желудочное кровотечение, связанное с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); противомикробные средства, назначенные, несмотря на наличие аллергии в анамнезе; передозировка антикоагулянтов, приводящая к кровотечению, или наркотических анальгетиков, связанных с угнетением дыхания [3]. Смертность от передозировки отпускаемых по рецепту обезболивающих препаратов в США достигает почти эпидемического уровня (примерно в 2 раза выше, чем число погибших в результате дорожно-транспортных происшествий) [20].

В настоящее время нет конкретных данных о том, сколько смертельных ПР происходит из-за применения ЛС off label, но можно это оценить, используя следующую информацию: ПР при приёме ЛС off label происходят примерно в 2–3 раза чаще, чем при приёме ЛС on label (по инструкции). Несмотря на то, что терапию ЛС off label проводят в 30–50 % случаев применения препаратов, 1 из 7 смертей, как предполагают фармакологи и клиницисты, связана с использованием ЛС off label [9]. Исследования в Великобритании в 1998–2007 гг. показали, что 60 % ПР, связанных с назначением ЛС off label, были серьёзными (35 %), а при исследовании ПР в 2004 г., проведённом у детей и подростков, установлено, что 35 % зарегистрированных ПР были в результате применения ЛС off label, а также что 6 из 10 ПР, связанных с ЛС off label, закончились летальным исходом. Следовательно, риск ПР, связанный с назначениями ЛС off label, был более чем 2 раза выше, чем у препаратов on label (по инструкции) [5, 10].

Как видно из этих данных, назначение ЛС off label связано с более высоким риском ПР, чем с их лицензированными альтернативами, а гипотезы в литературе относительно эффективности и безвредности использования ЛС off label не всегда являются достоверными [24]. Кроме того, вопрос безопасности ЛС нельзя рассматривать изолированно от их дозирования и эффективности: чаще это зависит от дозы, которая влияет на безопасность. Так, неправильное дозирование у детей может привести либо к передозировке (к повышенному риску токсичности), либо к недостаточной дозировке (к неэффективности). Тот факт, что ЛС on label считается безопасным для одного использования, не означает, что он безопасен для всех показаний off label. Хотя многие ошибочно полагают, что, если препарат одобрен для одного показания, то он безопасен для всех видов его применения, в том числе и для применения off label [19]. Поэтому при лечении диабетической нейропатии трициклическими антидепрессантами off label надо учитывать сердечно-сосудистые побочные эффекты этих препаратов, которые связаны с повышением артериального давления и уровня глюкозы в крови [14].

Антибиотики не имеют показания в инструкции для лечения вирусных заболеваний, однако многие врачи назначают их off label при таких заболеваниях [12]. В настоящее время нет достаточно убедительных доказательств преимуществ лечения инфекций верхних дыхательных путей антибиотиками, но существует значительное увеличение побочных эффектов, связанных с их использованием on label и off label [7]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) часто являются причиной назначения антибиотиков. В некоторых странах они составляют около 50 % всех назначений антибиотиков взрослым [16]. Однако назначение значительной части антибиотиков для лечения ОРВИ является нецелесообразными, кроме того, увеличивает распространённость антибиотикорезистентности [11]. К сожалению, вместо того, чтобы быть резервированными для использования при серьёзных, возможно, опасных для жизни бактериальных инфекций, таких, как госпитальная пневмония, фторхинолоны часто назначают при бронхите и других заболеваниях, которые можно лечить более безопасными, но менее сильными альтернативными ЛС и без антибиотиков [3]. Последние иногда даже используют при вирусных инфекциях, возбудители которые вообще не чувствительны к антибиотикам [1]. В 2011–2015 гг. фторхинолоны стали предметом более чем 2000 судебных исков от пациентов, которые имели тяжёлые ПР после их приёма. Ретроспективные исследования показали, что у 55 % таких больных фторхинолоны вызывали диарею, ассоциированную *Clostridium difficile* [21].

В свою очередь, лечение тяжёлых заболеваний может быть оправданно применением ЛС off label как «терапия отчаяния», а пациенты с «несерьёзными» заболеваниями требуют гораздо более безопасных препаратов для лечения. Кроме того, безопасность ЛС связана с широким тестированием его ПР, что часто не проводится ЛС off label [3].

В возникновении ПР ЛС немаловажную роль играют повышенная чувствительность больного к ним, опыт врача при назначении ЛС конкретному больному, а также тщательный контроль фармакологических свойств и безопасности препарата, который проводят регуляторные органы, когда рассматривают заявку на реестрацию будущего ЛС или на его новое показание off label. Также надо помнить, что консультация терапевта требует, чтобы он поставил диагноз и принял решение о назначении лечения в течение 10–20 мин. Для этого врач должен иметь большой профессиональный опыт и достаточно времени, чтобы оценить фармакобезопасность и перспективную эффективность назначаемой терапии. Поэтому терапию off label следует относить к категории «последнего средства» – терапии «отчаяния», которая является скорее исключением. В то

же время имеется достаточно доказательств, когда ЛС off label были успешно использованы и должным образом оценены для того, чтобы их можно было уверенно применять с наибольшей пользой и безопасностью для многих пациентов [4].

Следует также учитывать, что препараты, которые считаются безопасными для краткосрочного применения, не обязательно безопасны для долгосрочной терапии. Существует множество примеров, когда препараты являются безопасными для кратковременного применения, однако могут вызывать проблемы безопасности при длительном применении [3]. Поэтому, терапия off label, включающая использование ЛС дольше, чем указано по инструкции (on label), должны внимательно рассматриваться на предмет безопасности. Так, например, силденафил одобрен для лечения у взрослых лёгочной гипертензии, а также эректильной дисфункции, но не одобрен для применения у детей. Кроме того, при длительной терапии, на основании клинического опыта его применения, наблюдается явное увеличение смертности [6]. Клинические исследования также показывают, что ПР, связанные с НПВП (кровотечение в желудке, тонкой и толстой кишке), составляют 13–40 % всех серьёзных желудочно-кишечных кровотечений, но эти ЛС настолько «укоренились» в фармакотерапии, что их опасность считается гораздо меньшей, чем она есть на самом деле. НПВП-гастропатия является наиболее распространённым побочным эффектом, связанным с ЛС, и ежегодно приводит к большому числу смертей [3].

Ещё одним примером применения ЛС off label является скандал во Франции, когда больному был назначен медиатор (бенфлуорекс). Препарат был лицензирован в качестве дополнения для лечения гиперлипидемии при сахарном диабете, но до тех пор, пока он окончательно не был запрещён, так как постоянно назначался для снижения массы тела у пациентов, не страдающих диабетом. По оценкам французских экспертов, за 33 года существования препарата на фармацевтическом рынке было зарегистрировано от 500 до 2000 смертельных случаев в результате его назначения [18]. Аналогичная ситуация произошла в 2009 г., когда FDA рассмотрело вопрос о долгосрочном применении метоклопрамида – препарата, который использовался для лечения заболеваний пищеварительного канала. FDA сделало предупреждение, что частое и длительное применение метоклопрамида вызывает «позднюю дискинезию»: изнуряющее двигательное расстройство, включающее непроизвольно повторяющиеся движения конечностей. FDA также предупредило, что симптомы запоздалой дискинезии могут быть постоянными и шансы на их исчезновение уменьшаются по мере увеличения дозы или продолжительности приёма данного ЛС [15].

Более низкая или более высокая доза ЛС, чем та, которая указана в инструкции, тоже может привести к проблемам безопасности. Использование препаратов off label в дозах, выше утверждённых инструкцией, коррелируют с увеличением риска развития ПР [27]. Так, существует потенциальная угроза для больных сахарным диабетом с избыточной массой тела в использовании препаратов в высоких дозах для её снижения, так как при этом существует риск более серьёзных побочных эффектов, связанных с дозой. Тем не менее, это не всё, что нужно знать, чтобы рассчитать правильную дозу препарата off label для того, чтобы не ошибиться. Выбор правильной дозы ЛС off label также требует осторожности и внимания, например, пациенты с плохо функционирующими почками нуждаются в меньшем количестве препарата, поскольку они выделяют его медленнее.

Для большинства утверждённых препаратов установлен благоприятный баланс доз между лечебным и побочным действием только для взрослых. Поэтому в 2003 г. FDA впервые одобрило около 75 % ЛС off label, лицензирую-

ванных с начала 1970-х годов для применения в педиатрии [23]. Так как педиатрическая фармакотерапия часто оставляет врачам мало альтернатив, кроме как использовать ЛС off label, когда часто может быть недостаточно информации о безопасности и эффективности таких ЛС off label в конкретной возрастной группе педиатрических больных, особенно это касается новорождённых. Среди всех возрастных групп детей средняя доля применения ЛС off label составляет в среднем 37 % всех назначений, тогда как применение диуретиков off label составляет более 70 %, а уровень использования гормональных препаратов off label – почти 60 %. Исследование детей в Голландии показало, что назначение ЛС off label является самым высоким среди детей в возрасте от 0 до 1 года (35 %), а среди детей от 12 до 16 лет – 27 %. Этот показатель был особенно высок (более 80 %) среди анальгетиков при мигрени, снотворных и седативных средств и почти 75 % препаратов, применяемых в офтальмологии [22]. Учитывая, что эти статистические данные касаются различных препаратов с иногда серьёзными побочными эффектами, для безопасности детей очень важно, чтобы дозы препаратов были правильно рассчитаны. В свою очередь, в дополнение к опасениям по безопасности чрезмерной дозы ЛС вызывает беспокойство и отсутствие эффективности, что доза ЛС слишком малая. Поэтому следует помнить, что дети фармакокинетически отличаются от взрослых и ЛС для взрослых нельзя просто вводить детям только в меньших дозах.

В 1949 г. появился новый антибиотик левомецетин, гарантирующий эффективное лечение инфекций, не поддающихся лечению другими препаратами. Он не был дорогим и, как считалось в то время, не обладал значительной токсичностью. Однако уже через 10 лет было обнаружено, что его применение у детей сопровождается развитием «серого синдрома», особенно у детей с заболеваниями почек, что приводило к повышенной токсичности левомецетина [3].

Аналогичная проблема связана с обезболивающим действием пропофола, который был причастен к смерти «короля поп-музыки» Майкла Джексона. При использовании в педиатрических отделениях интенсивной терапии этот препарат вызывал «синдром инфузии пропофола»: сердечно-сосудистые и метаболические расстройства, характеризующиеся возникновением молочно-кислотной ацидоза, острой почечной недостаточности. Особенно это касается тяжелобольных пациентов молодого возраста [17].

Другим примером является прометазин – антигистаминный препарат, используемый для лечения аллергии, однако у детей в возрасте до 2 лет он может вызвать опасное для жизни угнетение дыхания. Предупреждение о данном свойстве препарата появилось почти через 30 лет после его одобрения [17].

Ещё одним примером побочного действия ЛС является тетрациклин – широко назначаемый антибиотик с 1955 г. Потребовалось почти 10 лет, чтобы доказать, что этот антибиотик вызывает возникновение окрашенной эмали зубов, так как он хелатирует (связывает) кальций, что приводит к истончению эмали. До того, как эта проблема безопасности данного препарата была установлена, несколько миллионов детей подвергались воздействию тетрациклина, хотя альтернативные антибиотики в то время были более безопасными [17].

Дети младшего возраста особенно часто могут подвергаться повышенному риску развития ПР. Фенобарбитал был первым из барбитуратов, который был произведен в качестве противосудорожного средства более 90 лет назад. В настоящее время установлено, что его длительное применение у детей увеличивает риск развития поведенческих проблем, известных как «парадоксальная гиперактивность» [28].

Существует проблема безопасности из-за возраста, связанная с суицидальным поведением при приёме антидепрессантов. Пароксетин, селективный

ингибитор обратного захвата серотонина, был одобрен для лечения депрессии у взрослых, но стал использоваться off label у детей с депрессией, что увеличило число «суицидальных мыслей» у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, принимавших этот препарат [28].

В настоящее время все новые ЛС проходят тестирование на животных на тератогенность для оценки репродуктивного риска, но это не то же самое, что тестирование на людях, а некоторые традиционные ЛС вообще не были специально оценены таким образом. Отсутствие информации о безопасности ЛС во время беременности делает терапию off label гораздо более проблематичной в этой группе больных [1].

С другой стороны, использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина) – пример того, как ЛС off label может стать стандартом фармакотерапии (on label). Аспирин широко использовался до утверждения FDA и других регуляторных органов во многих странах. В настоящее время аспирин утверждён не только с целью обезболивания и противовоспалительного действия, а также для профилактики сердечно-сосудистых тромботических состояний. Имеется сообщения об эффективности аспирина off label для профилактики ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом. «Путешествие», которое предпринял аспирин, чтобы добраться до своего нынешнего положения, является долгим (более 200 лет), но не окончательным. Помимо тромболитического эффекта, его противоопухолевый потенциал и в настоящее время продолжают изучать [2].

Доказано положительное воздействие при кахексии  $\beta$ -адреноблокаторов. Было установлено, что они способны предотвратить потерю массы тела, характерную для кахексии, так как блокада  $\beta_1$ -рецепторов и частичная стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов оказывают положительное действие при кахексии [8, 25].

В исследовании 1970-х годов обнаружено, что индометацин эффективен для закрытия персистирующего симптоматического открытого артериального протока у новорождённых. Таким образом, индометацин стал препаратом выбора для многих новорождённых при попытке избежать хирургического вмешательства, хотя он не получал официального одобрения регуляторных органов для этого показания и является при этом диагнозе ЛС off label [26].

Антидепрессанты СИОЗС (пароксетин, сертралин и флуоксетин) и трициклический антидепрессант кломипрамин, задерживающие эякуляцию у мужчин с преждевременной эякуляцией, были рекомендованы для применения off label Американской урологической Ассоциацией при данном диагнозе. Эти данные основаны на убедительных клинических доказательствах, но ещё не получили утверждения регуляторными органами и остаются побочным действием при лечении больных с депрессией [28].

Следовательно, анализируя вышеизложенные факты фармакотерапии, врачи должны знать не только показания в инструкции препарата, утверждённые регуляторными органами, но и информацию о фармакологических особенностях препаратов, полученную в течение многолетнего их применения. Поэтому в настоящее время ключевым элементом в терапевтической грамотности врача и провизора по-прежнему остаются баланс риска и эффективности, а не только эффективность препарата. Для этого в современной фармакотерапии врачам необходимо предоставить профессиональную свободу действий: они должны иметь право назначать ЛС в соответствии с потребностями пациента, но это не то же самое, что позволить врачу и провизору игнорировать то, что написано в инструкции препарата. Терапия off label должна рассматриваться как профессиональная свобода врачей и провизоров, когда отношения к информации о ЛС в показаниях on label и off label обеспечивают врачам и провизорам выбор, который они делают для выздоровления конкретных пациентов.



**Выводы.** Таким образом, правила, требующие доказанной эффективности и безопасности для утверждённых методов лечения, были введены много веков назад. Однако врачи иногда нуждаются в свободе назначать ЛС off label, когда пациенты имеют серьёзные, возможно, угрожающие жизни состояния, для лечения которых нет утверждённых препаратов. При применении ЛС off label больным в тяжёлом состоянии следует помнить, что это препарат может не подходить при менее тяжёлых состояниях, точно так же, как и препарат для взрослых не всегда безопасен для детей, беременных или лиц пожилого возраста. Препарат, который эффективен для краткосрочного применения может быть не безопасен при более длительном его применении. Поэтому врачу и провизору необходимо помнить о том, что положительные эффекты применения ЛС off label должны иметь синергизм с их безопасностью, чтобы очень нужное для больного ЛС off label не оказалось без своего обязательного качества – безопасности. Данный принцип мировой фармакотерапии был учтён при принятии 30 марта 2020 г. Верховной Радой закона Украины «О внесении изменений в некоторые законы Украины по обеспечению лечения коронавирусной болезни (COVID-19)», когда в Украине было разрешено использовать опыт фармакотерапии off label других стран с учётом положительных и побочных эффектов препаратов off label.

**Конфликта интересов нет.**

#### Список литературы

1. Дроговоз С. М. Фармакология в помощь врачу, провизору и студенту. – Х.: Титул, 2018. – 640 с.
1. *Drogovoz S. M. Farmakologiya v pomoshch' vrachu, provizoru i studentu.* – H.: Titul, 2018. – 640 p.
2. Дроговоз С. М., Матвеева Е. В., Лукьянчук Ю. О., Ракеев П. В. Факторы, способствующие побочным эффектам off label препаратов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. – № 2. – С. 92–96. – [http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt\\_2018\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2018_2_12)
2. *Drogovoz S. M., Matveeva E. V., Lukiyanchuk Yu. O., Rakeev P. V. Faktory, sposobstvuyushchie pobochnym efektam off label preparatov // Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya.* – 2018. – № 2. – P. 92–96. – [http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt\\_2018\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2018_2_12)
3. *Pobochnoe dejstvie lekarstv (logika bezopasnosti lekarstv): Uch.-sprav. / Pod red. S. M. Drogovoz.* – Х.: СИМ, 2010. – 480 с.
3. *Pobochnoe dejstvie lekarstv (logika bezopasnosti lekarstv): Uch.-sprav. / Pod red. S. M. Drogovoz.* – H.: SIM, 2010. – 480 p.
4. Черных В. П., Дроговоз С. М., Зупанец И. А. и др. Карбокситерапия – стиль off label use (лекарственные средства вне инструкции) // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2017. – № 5–6. – С. 112–116.
4. *Chernyh V. P., Drogovoz S. M., Zupanec I. A. i dr. Karboksiterapiya – stil' off label use (lekarstvennye sredstva vne instrukcii) // Lik. справа=Vracheb. delo.* – 2017. – № 5–6. – P. 112–116.
5. Aagaard L., Hansen E. H. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: Characteristics of adverse drug reactions // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – Vol. 71, N 5. – P. 751–757.
6. Abman S. H, Kinsella J. P., Rosenzweig E. B. et al. Implications of the U. S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187, N 6. – P. 572–575.
7. Arroll B., Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev // John Wiley & Sons, Ltd. – 1996. – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858>
8. Cavalla D. Treatment of cachexia. Patent EP2094254 B1 (2011).
9. Cheng K., Masters S., Stephenson T. et al. Identification of suspected fatal adverse drug reactions by paediatricians: A UK surveillance study // Arch. Dis. Child. – 2008. – Vol. 93, N 7. – P. 609–611.
10. Clarkson A., Conroy S., Burroughs K. et al. Surveillance for adverse drug reactions in children: A paediatric regional monitoring centre // Paediatr Perinat Drug Ther. – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 20–23.

11. *Fendrick A., Monto A. S., Nightengale B.* et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the united states // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163, N 4. – P. 487–494.
12. *Gavin P. J., Thomson Jr: R. B.* Review of rapid diagnostic tests for influenza // *Clin. Appl. Immunol. Rev.* – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 151–172.
13. *Hakkarainen K. M., Hedna K., Petzold M.* et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – A meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. 33236.
14. *Hamer M., Batty G. D., David Batty G.* et al. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: The Scottish Health Survey // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 437–442.
15. *Kaplan S., Staffa J. A., Dal Pan G. J.* Duration of therapy with metoclopramide: A prescription claims data study // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 878–881.
16. *Linder J. A., Bates D. W., Williams D. H.* et al. Acute infections in primary care: Accuracy of electronic diagnoses and electronic antibiotic prescribing // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 61–66.
17. *Lucak S. L.* Optimizing outcomes with alosetron hydrochloride in severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Ther Adv. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 165–172.
18. *Mullard A.* Mediator scandal rocks French medical community // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, N 9769. – P. 890–892.
19. *Offbase:* The exclusion of off label prescriptions from Medicare Part D coverage // Medicare Rights Center. – 2007. – <http://www.policy-archive.org/handle/10207/8863>
20. *Paulozzi L. J., Jones C. M., Mack K. A., Rudd, R. A.* Vital signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers – United States, 1999–2008 // Available. – 2011. – <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6043a4.htm>
21. *Pépin J., Saheb N., Coulombe M-A* et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec // *Clin. Infect. Dis. Off Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* – 2005. – Vol. 41, N 9. – P. 1254–1260.
22. *Schirm E., Tobi H., Berg L. T. W. de J. den.* Risk factors for unlicensed and off label drug use in children outside the hospital // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, N 2. – P. 291–295.
23. *Stiers J. L., Ward R. M.* Newborns, one of the last therapeutic orphans to be adopted // *JAMA Pediatr.* – 2014. – Vol. 168, N 2. – P. 106–108.
24. *Thayer A.* Drug repurposing // *Chemical & Engineering News.* – 2012. – Vol. 90, N 40. – <http://cen.acs.org/articles/90/i40/Drug-Repurposing.html?h=-1031248274>
25. *Von Haehling S., Anker S. D.* beta-Blockers in heart failure – Much more than heart rate reduction // *J. Card. Fail.* – 2002. – Vol. 8, N 6. – P. 379–380.
26. *Wittich C. M., Burkle C. M., Lanier W. L.* Ten common questions (and their answers) about off label drug use // *Mayo Clin. Proc.* – 2012. – Vol. 87, N 10. – P. 982–990.
27. *Yank V., Tuohy C. V., Logan A. C.* et al. Systematic review: Benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VII a for off label indications // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154, N 8. – P. 529–540.
28. *Zito J. M., Derivan A. T., Kratochvil C. J.* et al. Off label psychopharmacologic prescribing for children: History supports close clinical monitoring // *Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* – 2008. – Vol. 2, N 1. – P. 24.

## ПРОБЛЕМИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ OFF LABEL

*С. М. Дроговоз, К. О. Калько, Є. В. Бондарев, Г. В. Бслік,  
Ю. В. Столстов, Л. В. Деримедвідь (Харків)*

Лікарські засоби, які, як ми сподіваємося, повинні полегшувати або врятувати життя хворого, іноді викликають протилежне – побічні реакції (ПР) і навіть смертельні випадки. ПР ліків можуть бути причиною смерті не менше, ніж сепсис і нещасні випадки. Їх причиною часто є неправильне дозування, а також призначення препаратів off label (поза інструкцією). Встановлено, що призначення ліків off label пов'язано з більш високим ризиком ПР, ніж за показами, затвердженими в інструкції, а літературні гіпотези щодо

ефективності та нешкідливості off label застосування ліків не завжди є достовірними. Нині немає конкретних даних про те, скільки смертельних ПР викликає застосування лікарських препаратів off label, але можна це оцінити, використовуючи інформацію, яка відома: ПР при прийомі ліків off label спостерігаються приблизно в 2–3 рази частіше, ніж при прийомі ліків on label (по інструкції). Тому лікарю та провізору потрібно пам'ятати про те, що позитивні ефекти застосування лікарських препаратів off label повинні мати синергізм із їх безпечністю, щоб дуже потрібний для хворого препарат, який застосовується off label, не був лишений своєї обов'язкової якості – безпеки.

**Ключові слова:** лікарський засіб; побічна дія; off label; on label.

#### PROBLEMS OF SIDE EFFECT OF USE OF THE MEDICINES OFF LABEL

*S. M. Drogovoz, K. O. Kalko, Ye. V. Bondarev, G. V. Belik,  
Yu. V. Stoletov, L. V. Derimedvid (Kharkiv, Ukraine)*

<sup>1</sup>National Pharmaceutical University (Kharkiv, Ukraine)

Drugs which as we hope, have to facilitate or save the patient's life sometimes cause the return – the collateral reactions (CR) and even death. CR of drugs can be a cause of death not less, than sepsis and accidents. Often the wrong dispensing and also the medicines prescribed by off label is their reason (out of the instruction). **The aim of the study.** To analyze the frequency of manifestation of collateral reactions of medicines at their application of off label. **Materials and methods.** The analysis of foreign and domestic scientific publications concerning manifestation of collateral reactions of drugs at their application off label. **Results and discussion.** Today there are no concrete data on that how many deadly CR happen because of off label of drugs, but it is possible to estimate it, using information which is known: CR at drug intake of off label occur approximately by two-three times more often than at drug intake of on label (according to the instruction). It is established that lower or higher dose of medicine, than that which is specified in the instruction can lead to security concerns. Use of off label of medicines in doses is higher than those which were approved by the instruction, correlate with increase in risk of development of CR. It is established that prescription of medicines of off label is connected with higher risk of CR, than with their licensed alternatives, and hypotheses in literature concerning efficiency and harmlessness of off label of use of drugs not always are reliable. **Conclusions.** The doctor and the pharmacist need to remember that positive effects of application of off label of drugs have to have synergism with their safety that the medicine off label, very necessary for the patient, did not appear without the obligatory quality – safety.

**Key words:** drugs; side effect; off label; on label.