

С. М. Дроговоз, Е. В. Матвеева, Ю. О. Лукиянчук, П. В. Ракеев

## Факторы, способствующие побочным эффектам *off label* препаратов

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Ключевые слова:** лекарственные средства *off label*, безопасность, регуляторные органы, риски

В большинстве стран мира, где оборот лекарственных средств (ЛС) урегулирован на законодательном уровне, лекарства должны получить разрешение регуляторных органов (FDA, ГЭЦ), чтобы врачи и пациенты могли их использовать. Разрешение на маркирование или на регистрационное свидетельство в Украине и странах постсоветского пространства предоставляется, если по результатам оценки регистрационного досье препарат является качественным, безопасным и эффективным для зарегистрированных показаний в соответствии с рекомендованным режимом его назначения (это *on label* препарат). Следовательно, перед тем, как ЛС появляется на фармацевтическом рынке, благоприятный баланс между его пользой и вредным действием должен быть доказан. Целью лицензирования ЛС является обеспечение их безопасности и эффективности после того, как доказано, что польза от их применения преобладает над риском. При этом инструкция к препарату является руководством для врачей, других медицинских и фармацевтических работников и больных о том, как использовать препарат [1, 2].

По данным ВОЗ половина всех лекарственных средств назначается по показаниям, которых нет в инструкции, и такое использование ЛС называется *off label*. Стиль терапии *off label use* (анг. от *off* – за пределами, *label* – инструкция, этикетка, *use* – применение) означает, что применение препарата для лечения какого-либо заболевания/состояния не было официально одобрено регуляторным органом, не было

клинических испытаний его безопасности и эффективности для этого показания [3].

Однако в любом случае понятие *off label use* не включает варианты злоупотребления ЛС, использования их без медицинских показаний, преднамеренного увеличения дозировки или использование ЛС с пренебрежением к рекомендациям по их безопасности.

В большинстве случаев применение лекарства по показаниям, отсутствующим в инструкции, запрещено. Однако в реальной медицинской практике назначение препаратов *off label* очень распространено во всех областях медицины, а для некоторых препаратов это является обычной практикой, особенно в педиатрии, психиатрии и онкологии. В 1991 году в США было проведено исследование, результаты которого продемонстрировали, что одну треть всех лекарств у больных раком назначали *off label*. В 1997 году 200 онкологов подтвердили, что 60 % антибластных лекарств используются *off label* [12].

До тех пор, пока *off label* лекарства эффективны, безопасны, хорошо переносятся и относительно недороги, их использование не вызывает беспокойства. Однако, несмотря на ряд преимуществ использования *off label* препаратов, одной из потенциальных озабоченностей для врачей является то, что *off label* лекарства не всегда имеют убедительное научное обоснование, что может иногда представлять риски при приеме таких ЛС для больного и врача.

В связи с этим в системе здравоохранения применение *off label* препаратов вызывает серьезную озабоченность по поводу их безопасности, особенно, когда препарат широко используется несмотря на то, что регуляторные орга-

ны не определили для него соотношение польза–риск. Потенциальный риск является значительным, когда для *off label* препаратов не хватает достаточной доказательной базы их безопасности. Анализ 150 миллионов рецептурных *off label* препаратов в США показал, что 73 % из них практически не имели научной поддержки. Как свидетельствует статистика во многих странах до 70 % *off label* препаратов тоже не имеют научных обоснований как показаний, так и побочных действий и противопоказаний [5]. Поэтому, учитывая риск ответственности за назначение лекарства по неутвержденным показаниям, врачи должны прибегать к этому лишь в том случае, если полностью убеждены, что потенциальная польза от применения препарата *off label* превышает его риски.

Несмотря на вышеизложенное, стиль *off label* терапии совершенно приемлем, чтобы с его помощью лечить больных с учетом их возможностей и безопасности. Однако это не приемлемо, когда:

- врач не знает о последствиях, влияющих на здоровье пациента;
- отсутствует доверие между пациентом и врачом в вопросах информированного согласия больного;
- под угрозой находится безопасность пациента (с его согласия или врача).

В фармакологии придерживаются аксиомы, если ЛС используется в разных направлениях фармакотерапии, то следует ожидать более высокий риск его токсичности. Особенно большой риск побочного действия лекарств связан с назначением *off label* у детей при отсутствии или ограничении доказательств, касающихся побочных действий и противопоказаний для специфических и редких заболеваний [4].

Многие факторы *off label* фармакотерапии могут быть разными по сравнению с утвержденной инструкцией ЛС: возраст пациента, диапазон доз, различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарств. Все эти отличия могут влиять на эффективность и безопасность *off label* лекарства. Существует реальная вероятность, что при использовании неадекватной дозы *off label* лекарства и продолжительности

лечения может возникнуть лекарственная резистентность или опасность взаимодействия между препаратами.

По результатам анализа, серьезные последствия при применении *off label* лекарств возникают в 68,2 % случаев, в том числе с летальным исходом – 9,8 % случаев (10,4 % из них – у детей от 0 до 9 лет): из-за неадекватных доз (40,9 %), нерационального выбора препарата (16,0 %) и неправильного пути их введения (9,5 %) [6].

Исследования английских ученых показали, что побочные реакции лекарств у госпитализированных детей чаще ассоциируются с *off label* препаратами, чем с лицензированными (6 % против 3,9 %) [8].

Неонатологи часто назначают препараты способами, которые не одобрены регуляторными органами: 80 % детей в отделениях интенсивной терапии новорожденных в Австралии получали препараты, официально не прошедшие процедуру регистрации для данной категории пациентов. Многие лекарства имеют одинаковый эффект и похожий профиль безопасности у взрослых и детей, однако не для всех ЛС это характерно. Типичными примерами являются тетрациклины, вызывающие пятнистость зубов у детей, или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), приводящие к суицидальным мыслям у подростков.

В отделениях интенсивной терапии в Бразилии проведен анализ неонатального *off label* использования и побочного потенциала препаратов. Установлено, что *off label* препараты имеют широкий спектр применения, без каких-либо данных об их безопасности и эффективности. Наиболее часто используемые *off label* препараты были назначены новорожденным [7].

В 2007 году ВОЗ приняла документ «Лучшие *off label* лекарства для детей», в соответствии с которым в педиатрии необходимо улучшение мониторинга ЛС, чтобы обеспечить безопасность и эффективность лекарства для различных возрастных групп детей. Сегодня ситуацию с *off label* препаратами можно улучшить сообщениями о

педиатрическом опыте их использования в журнальных статьях, на различных конференциях. Каждый маленький пациент уникален, поэтому польза и риск при использовании *off label* препаратов должны быть оценены высоким качеством доказательств. Только такие, целенаправленные и скоординированные действия врача смогут обеспечить право детей на безопасное и эффективное лечение [11].

Родители должны быть очень бдительными, если их детям назначают *off label* препараты при психических заболеваниях (депрессия или гиперреактивность). Исследования показали, что они имеют опасные побочные эффекты у детей и подростков, в отличие от взрослых, особенно при назначении нейролептиков, противовоспалительных и других «популярных» лекарств [8, 12].

Следовательно, существует необходимость строгого регулирования назначения *off label* ЛС у детей в целях обеспечения безопасности и эффективности. Понимание различных факторов риска и спектра побочного действия *off label* лекарств может помочь в разработке рациональных стратегий назначения таких препаратов.

Одним из опасных примеров применения *off label* лекарств является лоразепам в инъекционной форме, который во многих справочниках для неонатального ухода рекомендуют в качестве выбора противосудорожного препарата после того, как фенобарбитал и фентонил не были эффективными. В соответствии с инструкциями, лоразепам противопоказан новорожденным в возрасте менее 4 недель из-за того, что содержит бензиловый спирт в форме инъекций, который может вызвать дыхательный дистресс у недоношенных детей. Исходя из инструкции, лоразепам является плохо растворимым в воде, поэтому каждый 1 мл стерильного раствора содержит 2 % бензилового спирта в качестве консерванта, последний может являться причиной дистресса.

Наличие консервантов представляет проблемы для новорожденных в Нидерландах: около половины жидких *off label* препаратов для применения *per os*

и 7 % парантеральных препаратов содержат потенциально вредные консерванты [6, 9].

Одно из самых трагических последствий назначения *off label* препаратов было в 1960-е годы, когда врачи начали назначать седативное средство талидомид беременным женщинам для облегчения утренней тошноты. Вскоре было обнаружено, что препарат вызывает серьезные врожденные дефекты.

FDA одобрило препараты фентермина гидрохлорид и фенфлурамина гидрохлорид отдельно, но врачи рекомендовали пациентам использовать их *off label* вместе для быстрого снижения веса тела. Многие пациенты действительно похудели, но некоторые из них имели серьезные проблемы с клапанами сердца. В 1997 году FDA запретила фенфлурамин и фентермин, которые применялись в комбинации Fen-Phen вне утвержденных показаний для уменьшения массы тела [10].

В конце 2011 года во Франции разразился скандал, связанный с препаратом «медиатор», который изначально разрабатывался для больных сахарным диабетом и имеющих избыточную массу тела, а впоследствии широко стал применяться для подавления чувства голода желающими быстро похудеть. Как выяснилось, в состав препарата входили вещества, которые вызывают нарушения сердечно-сосудистой системы, вплоть до летального исхода [7].

Телитромицин (Ketek) был одобрен FDA в 2004–2008 годах для лечения острого бактериального, хронического бронхита, бактериального синусита и внебольничной пневмонии. Из-за уникального механизма и спектра действия телитромицин рассматривался как потенциально ценный для терапии инфекций верхних дыхательных путей и других заболеваний. Однако проблема безопасности привела к более очевидному отрицательному соотношению риска и пользы телитромицина. Использование телитромицина сократилось существенно после получения сообщения о серьезных его побочных эффектах (гепатотоксичности) [3].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что в системе здравоохранения назначение *off label* препаратов вызывает серьезную озабоченность из-за их безопасности, особенно когда ЛС широко используется независимо от того, что регуляторные органы не определили для него соотношение польза–риск. При решении о назначении любых лекарств и, особенно, *off label* всегда должны быть взвешены потенциальная польза и воз-

можность вреда. Необходимо помнить, что назначение лекарства является одним из самых рискованных действий, которые осуществляет врач в интересах пациента. Существуют две ключевые концепции безопасности лекарств: первая – минимизация потенциального вреда. Другая концепция – это мнение сторонника доказательной медицины: «Хорош врач тот, кто знает, когда нужно назначать ЛС, но более важно знать, когда и нельзя».

1. Increasing Off-Label Use Of Antipsychotic Medications In The United States, 1995-2008 / G. C. Alexander et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011. V. 20 (2). P. 177–84.
2. *Kimland E., Odland V.* Off-label drug use in paediatric patients. *Nature.* 2012. V. 91 (5). P. 796–801.
3. Drug labelling and exposure in neonates / M. M. Laughon et al. *JAMA Pediatr.* 2014. V. 168 (2). P. 130–136.
4. *Leveque D.* Off label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008. V. 9 (11). P. 1102–1107.
5. *Mason J., Pirmohamed M., Nunn T.* Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012. V. 68 (1). P. 21–28.
6. *Mukattash T., Hawwa A. F., Trew K., McElroy J. C.* Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011. V. 67. P. 449–461.
7. *Palcevski G., Skocibusic N., Palcevski V.* Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: A cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012. P. 122–125.
8. *Бунятян Н. Д., Кротов Н. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н.* Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». Политика и Управление в Здравоохранении. 2010. № 2. С. 49–53.
9. *Кутехова В., Лепехин В. К., Романов Б. К.* Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (*off label*) в педиатрической практике. 2012. № 23 (66).
10. *Грацианская А. Н., Бологов А. А., Костылева М. Н., Постников С. С.* Применение лекарственных средств *off label* в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара. Заместитель Главного Врача. 2012. № 8. С. 46–52.
11. *Корман Д. Б.* Перепрофилирование лекарств для онкологии. Практическая онкология. 2017. № 18 (1). С. 139–158.
12. *Титова А. Р., Асецкая И. Л., Зырянов С. К., Поливанов В. А.* Нерегламентированное (*off label*) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. Педиатрическая Фармакология. 2015. № 12 (3). С. 304–308.

### **С. М. Дроговоз, Е. В. Матвеева, Ю. О. Лукиянчук, П. В. Ракеев** **Факторы, способствующие побочным эффектам *off label* препаратов**

По данным ВОЗ половина всех лекарственных средств назначается по показаниям, которых нет в инструкции, и такое использование ЛС называется *off label*. Стиль терапии *off label use* (анг. от *off* – за пределами, *label* – инструкция, этикетка, *use* – применение) означает, что применение препарата для лечения какого-либо заболевания/состояния не было официально одобрено регуляторным органом, не было клинических испытаний его безопасности и эффективности для этого показания.

До тех пор, пока *off label* лекарства эффективны, безопасны, хорошо переносятся и относительно недороги, их использование не вызывает беспокойства.

Тем не менее, анализ данных литературы свидетельствует о том, что использование препаратов *off label* вызывает серьезную озабоченность органов здравоохранения из-за их безопасности, особенно в тех случаях, когда препараты имеют широкое применение, несмотря на то, что регуляторные органы не определили для них соотношение польза–риск.

Существует реальная вероятность того, что серьезный вред может возникнуть в результате использования неадекватной дозы *off label* лекарства, продолжительности лечения, которые могут привести к лекарственной резистентности и другим негативным последствиям.

Для принятия решения о назначении любых лекарств, особенно *off label*, всегда должны быть взвешены потенциальная польза и возможность вреда.

*Ключевые слова:* лекарственные средства *off label*, безопасность, регуляторные органы, риски

---

---

**С. М. Дрогвоз, О. В. Матвєєва, Ю. О. Лукіянчук, П. В. Ракєєв**  
**Фактори, що сприяють побічним ефектам *off label* препаратів**

За даними ВООЗ половина всіх лікарських засобів призначається за показаннями, яких немає в інструкції, й таке використання лікарських засобів називається *off label*. Стиль терапії *off label use* (анг. від *off* – за межами, *label* – інструкція, етикетка, *use* – застосування) означає, що застосування препарату для лікування якогось захворювання/стану не було офіційно схвалено регуляторним органом, не було клінічних випробувань його безпеки й ефективності за цим показанням.

До тих пір, поки *off label* ліки ефективні, безпечні, добре переносяться та відносно недорогі, їхнє використання не викликає занепокоєння.

Тим не менш, аналіз даних літератури свідчить про те, що застосування *off label* препаратів викликає серйозну пересторогу органів охорони здоров'я з приводу їхньої безпеки, особливо в тих випадках, коли препарат широко використовується, незважаючи на те, що регуляторні органи не визначили для нього співвідношення користь–ризик.

Існує реальна ймовірність того, що серйозна загроза може виникати в результаті використання неадекватної дози *off label* ліків, тривалості лікування тощо, які можуть призвести до лікарської резистентності й інших негативних наслідків.

Для прийняття рішення про призначення будь-яких ліків, особливо *off label*, завжди мають бути зважені потенційна користь і можливість шкоди.

*Ключові слова: лікарські засоби off label, безпека, регуляторні органи, ризики*

**S. M. Drogozov, E. V. Matveeva, J. O. Lukianchuk, P. V. Rakeev**  
**Factors which promote adverse effects *off label* drugs**

According to WHO, half of all drugs are prescribing for indications that are not in the instruction on application, and such use of drugs is called *off label*. The style of therapy *off label* means that the use of the drug for the treatment of a disease/condition has not been formally approved by the regulatory authorities, there have been no clinical trials of its safety and effectiveness for this indication.

Until *off label* drugs are effective, safe, well tolerated and relatively inexpensive, their use is not a concern.

At the same time, the use of *off label* drugs raises serious concerns in the healthcare system as to their safety, especially when the drug is widely used despite the fact that regulatory authorities have not determined its benefit-risk relationship.

There is a real probability that serious harm can result from the use of an inadequate dose *off label* medications, the duration of treatment etc. that can lead to drug resistance and other negative consequences.

Decisions about the appointment of any medication, especially *off label*, should always be accepted after evaluation of the potential benefits and the possibility of harm.

*Key words: off label drugs, safety, regulatory authorities, risks*

*Надійшла: 7 березня 2018 р.*

---

**Контактна особа:** Дрогвоз Світлана Мефодіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків. 61002. Електронна пошта: drogozovsm@gmail.com