

А.Р. Титова<sup>1</sup>, И.Л. Асецкая<sup>1, 2</sup>, С.К. Зырянов<sup>2</sup>, В.А. Поливанов<sup>1</sup><sup>1</sup> Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы

## Контактная информация:

Асецкая Ирина Львовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 698-35-67; e-mail: asets kayail@gmail.com

Статья поступила: 30.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Широкое off-label применение лекарственных средств и назначение нелецензированных препаратов в педиатрии остается актуальной проблемой практического здравоохранения. В статье проанализированы современные мировые и российские нормативные и правовые вопросы в области нерегламентированного использования лекарственных препаратов в детской популяции. Рассмотрены результаты зарубежных и отечественных научных исследований последних лет, характеризующие масштабы и структуру off-label назначений лекарственных препаратов в педиатрических учреждениях различного профиля. Показано, что подобная лечебная практика увеличивает риск развития нежелательных реакций при применении лекарств. Даны рекомендации, направленные на обеспечение более безопасного использования лекарственных препаратов у детей. Приоритетными задачами являются проведение адекватных клинических исследований лекарственных препаратов с участием детей, совершенствование национальной системы фармаконадзора в области контроля off-label назначений, разработка педиатрических формуляров, повышение информированности врачей об эффективности и безопасности применения лечебных средств в детском возрасте.

**Ключевые слова:** off-label применение лекарственных средств, нелецензированные лекарственные препараты, клинические исследования, дети, нежелательные реакции.

**(Для цитирования):** 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): 304–308. doi: 10.15690/pf.v12i3.1355)

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) с нарушением рекомендаций официально утвержденных инструкций по медицинскому применению является актуальной проблемой мирового здравоохранения. В зарубежной практике для описания подобного

явления широко используется термин «off-label drug use», который подразумевает использование лекарственных средств (ЛС) по показаниям, в возрастной популяции, в дозе и путях введения, не утвержденных в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

A.R. Titova<sup>1</sup>, I.L. Asets kayail<sup>1, 2</sup>, S.K. Zyryanov<sup>2</sup>, V.A. Polivanov<sup>1</sup><sup>1</sup> Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation under Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems

The widespread «off-label» drug use and the prescribing of unlicensed medicines in pediatric practice is a major health problem. The authors discuss actual regulatory and legal issues of «off-label» drug use in children in the US, Europe and Russia. The results of different population-based studies from many countries, showing the structure and frequency of «off-label» drug use in children, are summarized in this article. It is shown that such practice increases the risk of adverse drug reactions. The authors offer practical recommendations for a safer use of drugs in pediatric practice. The priority issue is conducting high quality clinical trials with the participation of children, improving national pharmacovigilance and the monitoring of off-label drug use, developing pediatric formularies, improving doctors' knowledge and awareness of safety and efficacy of medicines in pediatric population.

**Key words:** off-label drug use, unlicensed medicine, clinical trials, children, adverse drug reaction.

**(For citation):** Titova A. R., Asets kayail I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. Off-label drug use in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 304–308. doi: 10.15690/pf.v12i3.1355)

Среди off-label назначений в клинической практике чаще всего можно столкнуться с использованием врачами лекарственного препарата в возрастной группе пациентов, у которых данный медикамент не разрешен к использованию; или когда лекарственный препарат не имеет показания для определенного заболевания, для терапии которого одобрены большинство лекарственных средств его группы; или когда препарат используется не по утвержденному показанию для лечения терминальных состояний с целью спасения человеческой жизни. Также часто врачи, не учитывая патофизиологических особенностей развития сходных заболеваний, могут назначать для их коррекции один и тот же ЛП, рекомендованный для лечения лишь одного из этих состояний [1]. Примером может служить использование метформина при сахарном диабете и в терапии инсулинорезистентности, развивающейся, например, при хроническом вирусном гепатите С или синдроме поликистозных яичников [2], которые не указаны в разделе «Показания» инструкции по медицинскому применению препарата.

Стоит отметить, что некоторые off-label назначения крепко укоренились в широкой клинической практике. Так, в клиническом руководстве «Преждевременный разрыв плодных оболочек» специалистами ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» в качестве препарата выбора для проведения токолизиса рекомендован блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин [3]. Однако, несмотря на большое количество проведенных клинических исследований [4, 5], в которых данный препарат по своей клинической эффективности и безопасности не уступал, а в некоторых случаях даже превосходил другие известные токолитики, в инструкции по медицинскому применению нифедипина в качестве показаний указаны только стабильная стенокардия, стенокардия Принцметала и артериальная гипертензия.

Острой медицинской проблемой остается и применение нелегализованных препаратов (unlicensed medicine — лекарство или терапевтическое средство, которое не зарегистрировано в стране, в которой его назначают [6]). В нашей стране к нелегализованным относятся импортные препараты, разрешенные к использованию в других странах, но не зарегистрированные в Российской Федерации. Кроме того, традиционно к нелегализованным препаратам относят химические вещества, применяемые в качестве лекарств и модификации разрешенных к использованию препаратов [7].

Детская популяция — одна из самых уязвимых в отношении подобного использования лекарственных препаратов. Так, частота off-label назначений в педиатрической популяции колеблется в широком диапазоне и может достигать в некоторых странах 80% [8]. К off-label назначениям у детей относятся использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению; назначение ЛС по незарегистрированным показаниям; использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП [7, 9].

Большинство сведений о действии лекарственных средств, применяемых в педиатрии, заимствованы из клинических исследований (КИ) с участием взрослых, однако переносить эту информацию в полном объеме на ребенка запрещено [10]. Растущий организм в срав-

нении с сформировавшимся имеет отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., что не только изменяет фармакодинамику и фармакокинетику ЛП, но и определяет особенности применения ЛС в детском возрасте. Кроме того, лечебные препараты могут специфически влиять на физическое и когнитивное развитие ребенка, костную ткань, иммунное и половое созревание [7, 10]. Все это требует проведения КИ лекарственных препаратов в детской популяции, но по объективным причинам количество их остается ограниченным. В связи с этим проблема высокой распространенности off-label и unlicensed назначений ЛП у детей в медицинской практике остается до настоящего времени крайне актуальной.

### **НОРМАТИВНЫЕ И ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ НЕРЕГЛАМЕНТИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Применение лекарственных препаратов off-label в странах ЕС и США в настоящее время законодательно не запрещено [11, 12], и ответственность за такое назначение лежит на практикующем враче. В частности, врачи, назначающие лекарственный препарат off-label, должны быть убеждены в необходимости использования медицинского продукта с нарушением утвержденных инструкций во благо пациента, основываться на твердой научной доказательной базе рационального применения лекарственного препарата, а также вести учет подобных назначений и развивающихся при этом нежелательных реакций (НР).

В нашей стране, согласно пункту 4 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская помощь оказывается на основе разработанных стандартов, в которые входят зарегистрированные на территории Российской Федерации (РФ) лекарственные препараты, **назначение которых осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению**. Пункт 5 статьи 37 закона № 323-ФЗ предусматривает «назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Кроме того, приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» предусматривает «...в случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям лекарственного средства, **не зарегистрированного** на территории Российской Федерации. Решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации».

Проблема off-label назначений у детей во многом связана с тем, что внесение новых показаний в инструкцию по медицинскому применению ЛП и расширение возрастных рамок по его использованию, как правило, иницируется фармакологической компанией и требует от нее проведения новых педиатрических клинических исследований, что является трудоемким, затрат-

ным и часто экономически невыгодным процессом. Развивая практику проведения клинических исследований с участием детей, регуляторные органы США (Food and Drug Administration, FDA, Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) и Европейского союза (European Medicines Agency, EMA, Европейское Агентство по лекарственным средствам) поэтапно (с 1997 по 2007 г.) разрабатывали законодательство в этой области [13]. Существующая сегодня нормативно-правовая база **обязывает** производителей лекарственных препаратов проводить клинические испытания в детской популяции, если планируется их последующее применение у данной категории пациентов, и обнародовать полученные результаты. При введении императивных требований педиатрических исследований были сохранены стимулирующие инструменты (например, продление патентной защиты препарата на 6 мес, в ряде случаев — государственная финансовая поддержка). В Российской Федерации, согласно пункту 5 статьи 43 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», проведение клинических исследований в педиатрии носит рекомендательный характер и возможно, «только если такое исследование необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, либо если его целью является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей».

Несмотря на предпринимаемые меры регуляторных органов США и Европейского союза по увеличению числа клинических исследований в детской популяции, количество их по-прежнему ограничено. Это связано в том числе и с тем, что решение об участии ребенка в клиническом исследовании принимают его родители или опекуны. Как показано V. Bang и соавт., 59,8% опрошенных родителей позволят своему ребенку участвовать в клинических испытаниях лишь в случае, если его заболевание будет представлять угрозу для жизни, а 51,3% респондентов согласились бы на участие в КИ только при развитии у ребенка хронического заболевания. Процент родителей, согласившихся на участие в КИ здорового ребенка, был гораздо ниже. При этом только 30% из участвовавших в опросе родителей знают о возможности назначения детям препаратов по незарегистрированным показаниям, и 73% считают off-label назначения незаконными [14].

#### **ЧАСТОТА И СТРУКТУРА OFF-LABEL И UNLICENSED НАЗНАЧЕНИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В СВЕТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

По данным исследования F. Saullo и соавт., в котором было опрошено 85 врачей из Общества педиатров Калабрии, крупного региона Италии, 88% интервьюированных специалистов не располагают достаточной информацией о соотношении польза/риск off-label назначений лекарственных препаратов, однако 40% из них часто прибегают к подобной практике. Чаще всего назначения с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению касаются терапии респираторных заболеваний у детей и лечения пациентов в возрасте, для которого назначаемый препарат не рекомендован [15].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном среди 355 409 пациентов моложе 18 лет, госпитализированных в больницы США в течение 2004 г., 297 592 (78,7%) из них получили хотя бы одно off-label назначение. При этом затраты на подобное использова-

ние лекарственных средств составили \$270 275 849, что соответствует 40,5% от общих затрат на лекарственное обеспечение госпитализированных детей [16].

Подобные результаты иллюстрируют исследование, проведенное в Германии в 2003–2006 гг. За рассматриваемый период из 8899 детей, вошедших в исследование, 3610 (40,2%) получили 3802 (30%) назначений ЛП, отнесенных к категории off-label. При этом 22% этих назначений классифицировались как использование в дозах, отличных от указанных в инструкции, 4,3% — как назначение ЛС по незарегистрированным показаниям, а 3,7% — использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению. Показатель распространенности таких назначений был выше среди мальчиков — 41,4% (по сравнению с девочками — 38,9%) и в возрасте от 3 до 6 лет (48,7%). Стоит отметить, что 61,2% назначений off-label были сделаны врачами, оставшаяся часть подобного использования лекарственных средств приходилась на самолечение. Наибольшая доля назначений с нарушением инструкции по применению приходится на сердечно-сосудистые лекарственные средства (код С по анатомо-терапевтико-химической классификации ВОЗ, АТХ) — 67,2%, наименьшая — на препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны (код G), однако препараты указанных групп назначались в данной популяции достаточно редко. По общему количеству случаев применения off-label имеются различия в использовании препаратов, согласно классификации АТХ, в разных возрастных группах: в возрасте до 2 лет наиболее часто в рамках off-label применений использовались препараты для лечения органов чувств (код S), препараты для лечения заболеваний респираторной системы (код R) и противомикробные препараты для системного использования (код J). У детей в возрасте от 3 до 10 лет чаще с нарушением инструкции назначались лекарственные препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (код A), а также препараты кода R и S, в старшей возрастной группе (от 11 до 17 лет) наряду с препаратами для лечения заболеваний пищеварительного тракта и органов чувств использовались ЛП для терапии заболеваний кожи (класс D) [17].

По данным других авторов, в США в педиатрической популяции с нарушением предписаний утвержденных инструкций часто назначаются многие ингаляционные бронходилататоры, противомикробные, противосудорожные препараты и ингибиторы протонной помпы [1].

Стоит подчеркнуть, что, несмотря на расширение знаний эффективности и безопасности применения у детей большого количества лекарственных средств, частота назначений препаратов off-label не только не снижается, но и прогрессивно растет, о чем свидетельствуют данные проспективного исследования L. Lindell-Osuagwu и соавт. С целью выявления использования нелецензированных препаратов и распространенности применений ЛС в несоответствии с медицинской инструкцией авторами были изучены назначения педиатров в отделении интенсивной терапии новорожденных, хирургическом и общем педиатрическом отделениях крупной университетской больницы Куопио (Финляндия), прописанные в течение 2 нед в апреле-мае 2011 г. Полученные результаты сравнивались с аналогичными параметрами 2001 г.: 119 пациентов, вошедших в исследование в 2011 г., получили в общей сложности 1054 назначения, из них доля off-label применений составила 79%, что на 21% выше по сравнению с 2001 г. Кроме того, увеличилось

количество подобных назначений у новорожденных — 51% в 2011 г. по сравнению с 22% в 2001 г. [18].

Высокую распространенность использования у детей лекарственных препаратов в несоответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению наглядно демонстрируют результаты и других зарубежных исследований [19–21].

В последние годы проблема *unlicensed* и *off-label* назначений в детском возрасте активно изучается и в России.

О высокой частоте назначений ЛС с нарушением предписаний утвержденных инструкций в нашей стране свидетельствуют результаты анализа 2375 зарегистрированных в отечественной базе данных спонтанных сообщений о развитии НР (подсистема «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора) у детей за период 2009–2011 гг. Так, в 398 (16,8%) из этих сообщений содержатся сведения об *off-label* применении ЛП, при этом в 41% случаев применялись ЛС, противопоказанные в данном возрасте; в 20,6% назначались дозы, отличные от указанных в инструкции; в 20,6% использовался нерациональный путь введения ЛС, а в 17,3% сообщений содержалась информация о назначении ЛС по незарегистрированным показаниям. Наибольшее число сообщений об использовании медикамента в несоответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению приходилось на долю противомикробных препаратов для системного использования [9].

В 2006–2010 гг. на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) г. Москвы М.Н. Костылёвой была выполнена работа, в ходе которой методом спонтанных сообщений было получено 300 извещений о нежелательных реакциях у 249 пациентов. На предмет *off-label* назначений было проанализировано 226 сообщений, в 47 (20,8%) из них содержалась информация о подобном использовании лекарственных препаратов. Больше всего нерегламентируемых назначений (42,6%) выявлено для противомикробных препаратов системного использования. Нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению наиболее часто касались таких позиций, как превышение рекомендуемой дозы (36,2%), нарушение возрастных ограничений (32%) и применение по неразрешенным показаниям (19,1%). В 6 (12,8%) случаях выявлено нарушение инструкции по двум критериям [22].

В ходе исследования А.С. Колбина и соавт., проведенного на базе отделения реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга, была оценена частота применения нелецензированных препаратов и *off-label* назначений в двух группах новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ). В первую группу вошли 250 пациентов с ОНМТ, получавших противомикробные препараты в период с апреля 2004 по апрель 2007 г., во вторую — 249, находящихся на подобной терапии с 1999 по 2002 г. При обобщении данных фармакоэпидемиологического исследования установлено, что на долю применений нелецензированных препаратов и назначений не по инструкции приходится 29% случаев. Также была отмечена общая тенденция к значительному увеличению частоты использования неразрешенных ЛС к 2007 г. по сравнению с периодом до 2002 г. [23].

При изучении российского национального педиатрического формуляра было показано, что среди 380 включенных в него международных непатентованных названий ЛП четкие указания о возможности использования у детей даны в отношении лишь 138 из них (37,3%) [24]. Таким образом, 2/3 лекарственных препаратов, исполь-

зуемых при лечении детей в нашей стране, не изучены в клинических исследованиях у данной популяции и, соответственно, не утверждены для применения в педиатрической практике.

### РОЛЬ OFF-LABEL НАЗНАЧЕНИЙ В РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Особая проблема практики *off-label* назначений связана с тем, что использование ЛП, не разрешенных к применению (*unlicensed*) или с нарушением утвержденной инструкции, чаще приводит к развитию неожиданных эффектов и нежелательных реакций. Об увеличении шансов развития НР при приеме препарата *off-label* свидетельствуют результаты, полученные в ходе 8-месячного проспективного фармакоэпидемиологического когортного исследования, проведенного на пациентах, госпитализированных в детское боксированное отделение университетской клиники Эрлангена–Нюрнберга (Германия). В общей сложности 156 детей получили 740 назначений ЛП, 198 из которых (27,7%) были применены в несоответствии с инструкцией, или назначались *unlicensed*-препараты. В период наблюдения было зарегистрировано 46 НР у 31 пациента, и только 5 из них получили лекарственные препараты согласно инструкции по медицинскому применению [25].

J. R. Bellis и соавт. провели проспективное когортное исследование случай–контроль, в которое вошли госпитализированные в стационары Ливерпуля (Англия) с 1 октября 2009 по 30 сентября 2010 г. дети в возрасте от нескольких дней жизни до 16 лет. Для оценки влияния назначений ЛП с нарушением рекомендаций официально одобренных инструкций на развитие НР применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. В общей сложности 1388 пациентам было назначено 10 699 курсов фармакотерапии. Отношение шансов причастности *unlicensed* или *off-label* назначений к развитию НР по сравнению с применением препаратов в соответствии с утвержденной инструкцией составило 2,25 (95% доверительный интервал 1,95–2,59).

Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению среди других *off-label* назначений, чаще всего приводило к нежелательным реакциям (отношение шансов 3,54; 95% ДИ 2,82–4,44). Каждое дополнительное использование ЛП в несоответствии с инструкцией влекло за собой увеличение рисков развития НР (отношение рисков 1,3; 95% ДИ 1,2–1,3;  $p < 0,001$ ) [26]. Приведенные данные свидетельствуют об опасности подобного использования лекарственных препаратов в детской популяции.

T. Mukattash с соавт. впервые провели исследование, в котором изучалось мнение 123 школьников в возрасте от 10 до 16 лет по поводу *off-label* назначений лекарственных препаратов в детской популяции. Было показано, что дети осознают возможные риски, связанные с таким использованием ЛП, и считают необходимым увеличивать количество педиатрических клинических исследований [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидно, что *off-label* использование лекарственных препаратов в педиатрической практике остается злободневной общемировой проблемой. Прогресс в лечении детей сегодня не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, в которых необходимо оценивать



эффективность и безопасность ЛП в педиатрической популяции. Расширение показаний и возрастных рамок, изучение новых режимов дозирования и путей введения ЛП у детей должно рассматриваться как одно из приоритетных направлений деятельности фармкомпаний. Для российских фармацевтических ассоциаций важным условием проведения клинических исследований с участием пациентов-детей является их способность обеспечить выполнение этих исследований в строгом соответствии с принятыми международными требованиями.

Также необходимо совершенствовать систему национального фармаконадзора в области контроля off-label назначений. Существенный вклад в решение этой проблемы могут внести работники практического звена здравоохранения путем своевременного информирования официальных органов фармаконадзора о выявляемых НР и других проблемах, связанных с назначением в детском возрасте препаратов off-label.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wittich C. M., Christopher M., Burkle C. M., Lanier W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct; 87 (10): 982–90.
2. Pugeat M., Ducluzeau P. H. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs.* 1999; 58 (Suppl. 1): 41–6; discussion 75–82.
3. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е., Клименченко Н. И., Митрохин С. Д., Тетрашвили Н. К., Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Дегтярёв Д. Н., Тютюнник В. Л. Преждевременное излитие вод. Клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек». Москва. 2013. С. 20–1.
4. Valdes E., Salinas H., Toledo V., Lattes K., Cuellar E., Perucca E., Diaz R., Montecinos F., Reyes A. Nifedipine versus fenoterol in the management of preterm labor: A randomized, multicenter clinical study. *Gynecol Obstet Invest.* 2012 Jul 10; 74 (2): 109–15.
5. Nikbakht R., Taheri Moghadam M., Ghane'ee H. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2014; Feb; 12 (2): 145–50.
6. Definition of Unlicensed Medicine. URL: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Unlicensed+Medicine>
7. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2011; 2: 37–41.
8. 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: 46–52.
9. Кутехова Г. В., Лепехин В. К., Романов Б. К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости НЦЭСМП.* 2012; 3: 23–7.
10. Тополянская С. В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 5 (7): 6–10.
11. Riley J. B., Basilius P. A. Physicians liability for off-label prescriptions. *Hematol Oncol News Issues.* 2007 May/June. P. 24–7.
12. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013. URL: [http://www.gmc-uk.org/Good\\_practice\\_in\\_prescribing.pdf\\_58834768.pdf](http://www.gmc-uk.org/Good_practice_in_prescribing.pdf_58834768.pdf)
13. Завидова С. С., Намазова-Баранова Л. С., Тополянская С. В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 1 (7): 6–14.
14. Bang V., Mallad A., Kannan S., Bavdekar S. B., Gogtay N. J., Thattai U. M. Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children. *Int J Risk Saf Med.* 2014; Jan 1; 26 (2): 61–70.
15. Saullo F., Saullo E., Caloiero M., Menniti M., Carbone C., Chimiri S., Paletta L., Gallelli L. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec; 4 (Suppl. 1): 51–4.
16. Shah S. S., Hall M., Goodman D. M., Feuer P., Sharma V., Fargason C. Jr., Hyman D., Jenkins K., White M. L., Levy F. H., Levin J. E., Bertoch D., Slonim A. D. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Mar; 161 (3): 282–90.
17. Knopf H., Wolf I. K., Sarganas G., Zhuang W., Rascher W., Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health.* 2013; 13: 631.
18. Lindell-Osuagwu L., Hakkarainen M., Sepponen K., Vainio K., Naaranlahti T., Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr; 39 (2): 144–53.
19. Langerova P., Vrtal J., Urbanek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Ital J Pediatr.* 2014; 40: 12.
20. Maltz L. A., Klugman D., Spaeder M. C., Wessel D. L. Off-label drug use in a single-center pediatric cardiac intensive care unit. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2013 Jul; 4 (3): 262–6.
21. Lee J. L., Redzuan A. M., Shah N. M. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2013 Dec; 35 (6): 1025–9.
22. Костылёва М. Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2013. 30 с.
23. Колбин А. С., Шабалов Н. П., Любименко В. А. Частота использования нелегализованных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (4): 35–40.
24. Якимова Ю. Н. Современные проблемы функционирования формулярной системы в педиатрической практике. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* 2013; 12 (3): 1357–61.
25. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M., Rascher W., Brune K., Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27 (13): 1059–67.
26. Bellis J. R., Kirkham J. J., Thiesen S., Conroy E. J., Bracken L. E., Mannix H. L., Bird K. A., Duncan J. C., Peak M., Turner M. A., Smyth R. L., Nunn A. J., Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013 Nov; 11: 238.
27. Mukattash T., Trew K., Hawwa A. F. et al. Children's views on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Feb; 68 (2): 141–8.