

С.А. Рачина¹, А.С. Белохвостова², Л.П. Жаркова¹, Л.В. Коновалова³¹ Смоленская государственная медицинская академия² Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск³ Детская клиническая больница, Смоленск

Распространенность применения «unlicensed» и «off label» лекарственных средств в педиатрической практике г. Смоленска

Контактная информация:

Рачина Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: (4812) 61-13-01, e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Статья поступила: 20.01.2010 г., принята к печати: 26.07.2010 г.

В проспективном фармакоэпидемиологическом исследовании рассматривается распространенность «unlicensed» и «off label» назначений ЛС у детей в одном из городских стационаров Смоленска. В проспективное фармакоэпидемиологическое исследование с 1 января по 30 июня 2006 г. включались дети, госпитализированные в отделение патологии новорожденных (ОПН) (возраст 1–30 дней), терапевтические отделения детей раннего возраста (1 мес — 3 г.) — ТО № 1, младшего и среднего возраста (4–13 лет) — ТО № 2 и старшего возраста (14–17 лет) — ТО № 3, которым во время стационарного лечения назначалось хотя бы одно лекарственное средство (ЛС). К категории «unlicensed» относили любые назначения ЛС в случае использования незарегистрированных в РФ ЛС, или взрослой лекарственной формы (ЛФ) зарегистрированного ЛС, которая не разрешена к применению у детей, неправильного применения разрешенной ЛФ, применения химической субстанции в качестве ЛС, использования ЛС, приготовленных в местной аптеке. К категории «off label» относилось любое назначение ЛС в случае использования ЛС по незарегистрированному показанию, с нарушением инструкции по применению, при наличии противопоказаний, в том числе возрастных ограничений. Источником информации о ЛС являлись листки-вкладыши компаний-производителей ЛС и Государственный Реестр ЛС 2005 г. Проанализирована фармакотерапия 469 пациентов в возрасте от 1 дня до 17 лет (медиана — 8,9 лет). Доля «unlicensed» назначений ЛС составила в среднем 34%, «off-label» — 54%. «Unlicensed» назначения регистрировались с частотой 39, 31, 24 и 39%, «off-label» — 70, 58, 43 и 43% в отделение патологии новорожденных, ТО № 1, ТО № 2 и ТО № 3, соответственно. В структуре «unlicensed» назначений лидировало использование ЛС, приготовленных в местной аптеке (73%) и неразрешенных к применению у детей ЛФ (14%). Среди «off label» назначений преобладало использование ЛС по незарегистрированным показаниям (54%), с нарушением режима применения (33%) и без учета возрастных ограничений (12%). Выявлено, что у госпитализированных детей г. Смоленска широко распространена практика «unlicensed» и «off label» назначений ЛС. Наиболее часто назначения из категорий «unlicensed» и «off label» встречаются у новорожденных. Выявленные проблемы актуализируют дефицит клинических данных о возможности применения ЛС в педиатрии, подчеркивают необходимость организации клинических исследований с участием детей, образовательных программ для педиатров и более активного внедрения в практику стандартов и протоколов лечения больных.

Ключевые слова: лекарственные средства, неразрешенные лекарственные средства, применение «off label», дети.

S.A. Ratchina¹, A.S. Belokhvostova², L.P. Zharkova¹, L.V. Konovalova³¹ SEI HVE «Smolensk State Medical University of the Federal Agency for Healthcare and Social Development»² Medical Radiological Research Centre of the Russian Medical Sciences Academy³ MPTF «Children's Clinical Hospital» of Smolensk

Extent of unlicensed and off-label drug use in the pediatric practice of Smolensk

Objectives: to determine the extent of unlicensed and off-label drugs prescriptions in one of the hospitals in Smolensk. **Patients and methods:** The prospective pharmacoepidemiological survey for the period from January 1 to June 30, 2006 covered children admitted to the neonatal pathology unit (NPU) (newborns aged 1–30 days), medical department No. 1 for infants (aged 1 month — 3 years), medical department No. 2 for early and middle-age children (aged 4–13 years) and medical department No. 3 for teenagers (aged 14–17 years) who were prescribed at least one drug. The unlicensed drug category included: any prescriptions of drugs not registered in Russia; adult pharmaceutical forms of registered drugs that are not permitted for use in children; incorrect use of permitted pharmaceutical forms; use of chemical substances as drugs; drugs prepared by the hospital pharmacy. Prescriptions were considered off-label in the following cases: 1. off-label use; 2. failure to follow label directions; 3. counter-indications, including age restrictions. Product directions provided by drug manufacturers and 2005 National Drug Register were used as sources of information about drugs. **Results:** Four hundred sixty nine patients aged 1 day to 17 years (median age of 8.9 years) were included in the survey. A total of 34% prescriptions were unlicensed and 54% off-label. Prescriptions for unlicensed drugs were written at frequency rates of 39, 31, 24 and 39%, while those for off-label drugs were at 70, 58, 43 and 43% at NPU, medical department No. 1, medical department No. 2 and medical department No. 3 respectively. The most common category of unlicensed use was the administration of drugs manufactured by the local pharmacy (73%), followed by the use of adult pharmaceutical forms not permitted for use in children (14%). The most common reason for off-label prescriptions was off-label use (54%); failure to follow label directions and age restrictions in 33% and 12% of cases, respectively. **Conclusion:** The practice of off-label and unlicensed drug use was quite common in hospitalized children in Smolensk especially in neonatal wards. These findings highlight the shortage of clinical data on the use of drugs in pediatrics as well as the need to set up clinical trials in children, education programs for pediatricians and more active implementation of treatment standards and protocols.

Key words: medications, unlicensed drug, off-label drug, children.



В настоящее время серьезной проблемой фармакотерапии в педиатрии является использование лекарственных средств (ЛС) с неустановленной для детей эффективностью и безопасностью, так называемых неразрешенных ЛС («*unlicensed*») и разрешенных к применению, но используемых с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров («*off label*»). Такая ситуация складывается как в условиях стационара, так и амбулаторной практике [1, 2]. Так, по данным зарубежных исследований, в Европе на долю «*unlicensed*» и «*off label*» приходится около 46% всех назначений ЛС детям, находящимся на стационарном лечении [3]. Аналогичная ситуация отмечается и в амбулаторной практике — до 66% назначений ЛС в Германии были отнесены к указанным выше категориям [2]. В Австралии в отделении интенсивной терапии новорожденных назначения ЛС из категории «*unlicensed*» составили 11%, «*off label*» — 47% [4]. В то же время известно, что применение ЛС у детей по незарегистрированным показаниям, без учета возрастных ограничений и с отклонениями от рекомендованного режима использования увеличивает риск нежелательных лекарственных реакций и других осложнений фармакотерапии [5–9].

Как показывают отдельные «пилотные» исследования Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, проблема «*unlicensed*» и «*off label*» назначений ЛС в Российской Федерации достаточной актуальна для системных антимикробных препаратов, однако распространенность данного явления для других групп ЛС у детей до настоящего времени остается мало изученной. В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы изучить частоту применения нелегализованных и используемых с нарушениями инструкции ЛС у госпитализированных детей различных возрастных групп г. Смоленска.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 1 января по 30 июня 2006 г. на базе многопрофильного детского городского стационара г. Смоленска проводилось одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование. В исследование были включены дети, госпитализированные в отделение патологии новорожденных (ОПН) (возраст 1–30 дней), терапевтические отделения детей раннего возраста (1 мес — 3 г.) —

(ТО) № 1, младшего и среднего возраста (4–13 лет) — ТО № 2 и старшего возраста (14–17 лет) — ТО № 3, которым во время стационарного лечения назначалось хотя бы одно ЛС.

Отбор историй болезни (карта стационарного больного, форма № 003-У), соответствующих критериям включения, проводили по журналу регистрации пациентов, госпитализированных в соответствующие отделения стационара. Анализ историй болезни и листов врачебных назначений выполняли 2 раза в неделю. На каждого пациента заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта (ИРК). В ИРК вносились все назначавшиеся в процессе госпитализации ЛС с указанием режима дозирования, пути введения, длительности приема, специальности врача, назначившего лечение. Кроме того, для каждого назначения ЛС определялись показания к применению. В ситуациях, когда в истории болезни указывалось несколько заболеваний, которые могли быть поводом для назначения ЛС, показания уточнялись в беседе с лечащим врачом пациента.

Критерии, согласно которым лекарственные назначения относились к категориям «*unlicensed*» и «*off label*», представлены в табл. 1. Оценка принадлежности ЛС к той или иной категории проводилась независимо двумя исследователями. Источником информации о ЛС являлись листок-вкладыш компании-производителя и Государственный Реестр ЛС 2005 г.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000. ЛС кодировались в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical «Анатомическая, терапевтическая, химическая») классификацией, показания к применению ЛС — согласно Международной классификации болезней-10. Статистическая обработка данных проводилась в системе SAS (программный пакет SAS института США, версия 8.2). Описательная статистика выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 -квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Различия в показателях считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Таблица 1. Критерии принадлежности лекарственных назначений к категориям «*unlicensed*» и «*off label*»

Unlicensed	Off label
Использование незарегистрированных в России ЛС, включая препараты, импортированные из других стран, где их применение разрешено	Применение ЛС по незарегистрированному показанию
Использование взрослых лекарственных форм зарегистрированных ЛС, не разрешенных к применению у детей	Использование ЛС с нарушением инструкции по применению (неверная доза, кратность применения, путь введения)
Неправильное использование разрешенной ЛФ (приготовление суспензии или раствора путем измельчения твердых ЛФ, за исключением растворимых таблеток)	Назначение ЛС при наличии противопоказаний
Применение химических субстанций в качестве ЛС	Использование ЛС без учета возрастных ограничений
Применение ЛС, изготовленных в местной аптеке (неофициальная пропись)	

Примечание.

ЛФ — лекарственные формы; ЛС — лекарственные средства.





РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализирована фармакотерапия 469 пациентов, в том числе в ОПН — 95, ТО № 1 — 94, ТО № 2 — 156 и ТО № 3 — 124 случая. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 2. Средний возраст пациентов соответствовал профилю отделений, в ОПН и ТО № 3 преобладали мальчики (55,8 и 53,2%), а в ТО № 1 и ТО № 2 — девочки (55,3 и 55,8%), однако, различия не были статистически достоверными.

Наиболее частой причиной госпитализации новорожденных в ОПН (табл. 3) являлись перинатальные повреждения центральной нервной системы (ЦНС) (38,1%), среди которых преобладали гипоксически-геморрагические поражения ЦНС (41,3%), родовые травмы (39,1%) и гипоксически-ишемические поражения ЦНС (19,6%). Бактериальные инфекции новорожденных оказались на втором месте (20,8%), среди них наиболее часто регистрировались пневмонии (64%) и инфекции кожи и мягких тканей (16%), реже — сепсис и острый гематогенный остеомиелит (по 4%).

В ТО № 1 основными причинами госпитализации были аллергические болезни (20,6%), бактериальные инфекции (17,5%), среди которых преобладали инфекции мочевых путей (76,5%); далее следовали патология желудочно-кишечного тракта (14,4%), конъюгационная желтуха и перинатальные поражения ЦНС (по 8,2%).

Основными поводами для госпитализации детей в ТО № 2 оказались заболевания желудочно-кишечного тракта (34,6%), среди которых преобладали дисфункция гепатобилиарной системы (35,7%), обострения хронического (35,7%) и острый гастрит (28,6%). Далее по частоте

убывания следовали вегетативная дисфункция (25,3%), бактериальные инфекции (15,4%), аллергические заболевания (бронхиальная астма, обструктивный бронхит, крапивница) — 9,8%.

В ТО № 3 с одинаковой частотой госпитализировались дети с вегетативной дисфункцией (33%) и патологией желудочно-кишечного тракта (33%), среди которой наибольшую долю составили обострение хронического гастрита (75%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (22,7%) и эзофагит (2,3%). Кроме того, в 20% случаев госпитализация детей была связана с патологией почек и мочевых путей.

Распределение показаний к назначению ЛС представлено на рис. В 40,3% случаев фармакотерапия назначалась детям по поводу основного заболевания (что прослеживается практически во всех отделениях, кроме ОПН, где ее частота оказалась наименьшей — 26,2%). В ОПН превалировало назначение ЛС по поводу сопутствующей патологии (30,4%), высоким был удельный вес ЛС, назначавшихся с целью профилактики (см. табл. 3).

Анализ назначений ЛС показал, что в большинстве случаев они производились лечащими врачами отделений (85,8%), реже — дежурными врачами (4,9%), неврологами (7,0%) и врачами консультантами (гинеколог, дерматолог, оториноларинголог) — 1,7%.

При оценке медикаментозной терапии оказалось, что доля «*unlicensed*» назначений ЛС составила в среднем 34,4%, наиболее высоким этот показатель был в ОПН и ТО № 3 (рис.). Значительно чаще регистрировалось «*off label*» использование ЛС — в среднем их доля среди всех лекарственных назначений составила 54% (см. рис.). При анализе «*off label*» назначений ЛС по возрастам

Таблица 2. Распределение госпитализированных пациентов по полу и возрасту в отделениях детского многопрофильного стационара г. Смоленска

	ОПН (абс. число/%)	ТО № 1 (абс. число/%)	ТО № 2 (абс. число/%)	ТО № 3 (абс. число/%)
Девочки	42/44,2%	52/55,3%	87/55,8%	58/46,8%
Мальчики	53/55,8%	42/44,7%	69/44,2%	66/53,2%
Возраст (Mean ± SD)	2,6 ± 1,3 дней	2,4 ± 2,9 мес	10,5 ± 3,0 лет	16,0 ± 1,5 лет
Всего	95	94	156	124

Примечание.

ОПН — отделение патологии новорожденных; ТО — терапевтическое отделение.

Таблица 3. Распределение фармакотерапии в зависимости от показаний в отделениях детского многопрофильного стационара г. Смоленска

Фармакотерапия по показаниям	Отделения				
	ОПН (%)	ТО № 1 (%)	ТО № 2 (%)	ТО № 3 (%)	Всего (%)
Основное заболевание	26,2	35,8	42,5	61,0	40,3
Сопутствующее заболевание	30,4	18,9	18,5	24,3	23,6
Симптоматическое лечение	22,4	26,0	23,8	6,2	19,8
Профилактика	20,2	19,1	14,7	7,8	15,7
Не указано	0,6	0,2	0,5	0,6	0,6

Примечание.

ОПН — отделение патологии новорожденных; ТО — терапевтическое отделение.





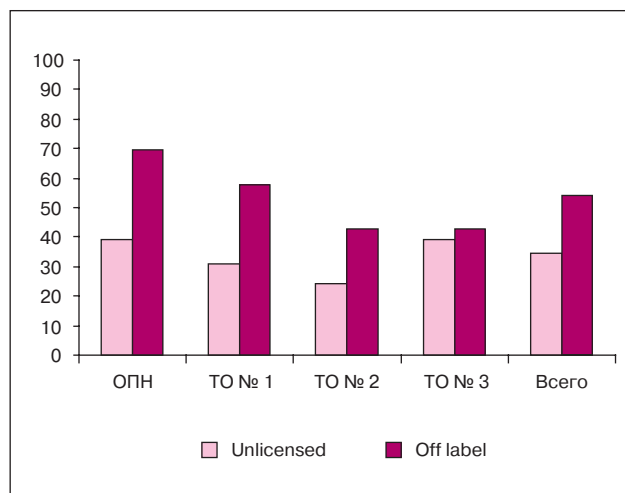
преобладание такой практики выявлено в ОПН (69,7%) и ТО № 1 (57,6%).

В структуре «unlicensed» назначений ЛС лидировало использование ЛС, приготовленных в местной аптеке по неофициальным прописям (72,6%), причем наиболее часто такая практика регистрировалась в ТО № 3, ОПН и ТО № 2 (табл. 4). Кроме того, в отделениях ОПН и ТО № 2 регистрировалось использование неразрешенных к применению лекарственных форм (15,2 и 14,3%, соответственно) и неправильное использование лекарственных форм (12,1 и 21,4%, соответственно).

Наиболее часто назначавшимися группами ЛС в категории «unlicensed» в ТО № 2, ТО № 3 и ТО № 1 являлись антиаритмические ЛС: на их долю приходилось 94, 86 и 66% лекарственных назначений, соответственно, в ОПН «unlicensed» назначения распределялись примерно одинаково между седативными, противодиарейными ЛС и препаратами, восстанавливающими водно-электролитный баланс — по 28, 31, 28%, соответственно.

В категории «off label» назначений во всех отделениях преобладало использование ЛС по незарегистрированным показаниям (табл. 5), например, инъекции витаминов В₁ и В₆, назначение витаминов А и Е, ферментных ЛС, ноотропов и др. Отклонения в режиме дозирования ЛС (низкие/высокие дозы, меньшая кратность введения) регистрировались также во всех отделениях, но в ТО № 2 наблюдались в 1,4 раза чаще, чем в остальных. Кроме того, в ОПН и ТО № 1 использовались ЛС, имеющие возрастные ограничения, причем в ОПН чаще всего это было связано с назначением антимикробных препаратов (меропенем, цефепим, фторхинолоны и др.) (49,3%), а в ТО № 1 — бронхолитиков (фенотерол, фено-

Рис. Доля «unlicensed» и «off label» назначений лекарственных препаратов в отделениях детского многопрофильного стационара г. Смоленска (%)



Примечание.

ОПН — отделение патологии новорожденных;

ТО — терапевтическое отделение.

терол + ипратропиум бромид) и ингаляционных кортикостероидов (флутиказон, будесонид) (12,0%).

Группа «off label» назначений ЛС включала в ОПН: витамины — 96,8% и противосудорожные ЛС — 49,5%; в ТО № 1: витамины (В₁ и В₆) — 56,4%, пробиотики (ЛС, содержащие бифидо- и лактобактерии) — 37,2% и противовирусные

Таблица 4. Распределение «unlicensed» назначений ЛС по категориям в отделениях детского многопрофильного стационара г. Смоленска (%)

Структура категории	ОПН (%)	ТО № 1 (%)	ТО № 2 (%)	ТО № 3 (%)	Всего (%)
Неразрешенная к применению ЛФ	15,2	40	14,3	0	14,3
Неправильное использование ЛФ	12,1	0	21,4	0	13,1
Применение ЛС, изготовленного в местной аптеке	72,7	0	64,3	97	72,6
Применение химической субстанции в качестве ЛС	14,7	60	0	10,7	0

Примечание.

ОПН — отделение патологии новорожденных; ТО — терапевтическое отделение; ЛФ — лекарственная форма; ЛС — лекарственное средство.

Таблица 5. Распределение «off label» назначений ЛС по категориям в отделениях детского многопрофильного стационара г. Смоленска (%)

Структура категории	ОПН (%)	ТО № 1 (%)	ТО № 2 (%)	ТО № 3 (%)	Всего (%)
Незарегистрированное показание	55,6	56,1	50,0	52,9	54,1
Неверный режим дозирования	27,8	31,3	45,7	33,5	32,7
Возрастные ограничения	15,9	12,6	4,3	7,7	11,6
Наличие противопоказаний	0,7	0	0	5,9	1,6

Примечание.

ОПН — отделение патологии новорожденных; ТО — терапевтическое отделение.





ЛС (препараты интерферона) — 23,4%; в ТО № 2: витамины — 59,6%, калия и магния аспарагинат в качестве антиаритмического ЛС — 21,8% и ноотропы (пирацетам, гидрохлорид гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты) — 14%; в ТО № 3: витамины — 41%, ЛС, улучшающие мозговое кровообращение (Циннаризин), и антиаритмические ЛС — 21%.

Как показывает проведенное исследование, практика «*unlicensed*» и «*off label*» назначений ЛС широко распространена среди госпитализированных детей г. Смоленска разных возрастных групп. При этом основная доля назначений ЛС в категории «*unlicensed*», как и в мировой практике, приходится на новорожденных и детей раннего возраста. Одной из причин высокой частоты использования ЛС из местной аптеки, неверного использования готовых лекарственных форм (ЛФ) и применения «взрослых» ЛФ у детей является сохраняющийся дефицит готовых ЛС для данной возрастной группы. Так, цитралевая микстура, применяемая у детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, изготавливается только в местной аптеке. Неправильное использование готовой ЛФ (например, приготовление суспензии из таблеток, в том числе разрешенных к применению только у взрослых) может приводить к непредсказуемому изменению фармакокинетики активных компонентов, неточному дозированию, и, таким образом, оказывать существенное влияние как на эффективность, так и на безопасность ЛС.

Назначения из категории «*off label*» в несколько раз превышали назначения «*unlicensed*» ЛС. Безусловно, существует ряд объективных причин, объясняющих данную ситуацию, одна из которых — редкое проведение клинических и фармакокинетических исследований ЛС у детей, особенно у детей раннего возраста, что ограничивает спектр потенциальных показаний к применению и нередко является причиной возрастных ограничений. В то же время нельзя недооценивать и субъективные факторы, связанные с низкой информированностью врачей о показаниях к применению ЛС, невнимательным отношением к рекомендациям по режиму дозирования, противопоказаниям и возрастным ограничениям.

Широкое использование ЛС по незарегистрированным показаниям, т.е. без надлежащей доказательной базы,

на основании собственного опыта или рекомендаций коллег, к сожалению, является распространенной практикой среди российских врачей. При этом чаще всего в данной категории назначались второстепенные ЛС, не оказывающие существенного влияния на течение и прогноз заболевания. Так, у детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС широко применялись витамины группы В, не обладающие доказанной эффективностью; в ТО № 2 — витамины группы В и С были одними из наиболее часто назначаемых ЛС у пациентов с вегетативной дисфункцией.

Для лечения бактериальных инфекций у детей той же возрастной группы помимо антибиотиков широко использовались свечи интерферона (Виферон). Такая практика необоснованных назначений ЛС не только существенно повышает расходы на лечение, но и подвергает пациентов необоснованному риску развития нежелательных лекарственных реакций и других осложнений фармакотерапии (лекарственные взаимодействия и т.д.).

Высокий процент несоблюдения рекомендованного режима применения — еще одна проблема, выявленная в настоящем исследовании. Так, применение ноотропных средств не соответствовало рекомендациям ни по дозе, ни по кратности применения; нередко эта группа препаратов использовалась без учета возрастных ограничений. Согласно листку-вкладышу компании-производителя, Винпоцетин не должен использоваться у детей до 18 лет ввиду недостаточного числа клинических данных. Однако, в отделении старшего возраста этот препарат являлся одним из ключевых в лечении вегетативной дисфункции. В заключение следует отметить, что выявленные проблемы фармакотерапии в нашем исследовании в очередной раз актуализируют проблему острой нехватки детских ЛФ многих ЛС, а также недостаточного внимания государства и фармацевтических компаний к организации и проведению клинических исследований в педиатрии. В то же время, нельзя недооценивать тот факт, что многие допущенные ошибки являлись потенциально предотвратимыми, что подчеркивает необходимость организации и проведения образовательных программ для врачей-педиатров, а также более активного внедрения в практику стандартов и протоколов лечения больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bucheler R., Schwab M., Morike K. et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study // *BMJ*. — 2002; 324: 1311–1312.
2. Jong G. W., Eland I. A., Sturkenboom M. C. J. et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study // *BMJ*. — 2002; 324: 1313–1314.
3. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries // *BMJ*. — 2000; 320: 79–82.
4. O'Donnell C. P., Stone R. J., Morley C. J. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit // *Pediatrics*. — 2002; 110: e52.
5. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M. J., Saano S. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and

review of the international literature // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2009; 34 (3): 277–87.

6. Turner S., Longworth A., Nunn A. J. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study // *BMJ*. — 1998; 316: 343–5.

7. Turner S., Nunn A. J., Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK // *Pediatr. Perinat. Drug. Ther.* — 1997; 1: 52–5.

8. Turner S., Nunn A. J., Fielding K., Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study // *Acta Paediatr.* — 1999; 88: 965–968.

9. Зырянов С. К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // *Педиатрия*. — 2005; 5: 19–22.