

Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики

Сергей Руджерович Гиляревский*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В статье представлен мировой опыт назначения лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции, т.е. назначения препаратов «off-label». Приводятся данные об истории изменения тактики использования препаратов и подходов к решению проблемы назначения «off-label» в Соединенных Штатах Америки и некоторых странах Европы, а также в целом в Европейском Союзе. Рассматриваются причины, по которым врачи вынуждены использовать препараты по показаниям, выходящим за пределы инструкции, прилагаемой к препарату. Отражено мнение экспертов об условиях, обеспечивающих максимальную безопасность применения лекарственных средств «off-label», в частности, обсуждается обоснованность получения информированного согласия пациента. Следует отметить, что статья не касается российского регулирования назначений терапии «off-label», а описывает зарубежную практику использования лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции. Кроме того, в статье приведены результаты некоторых недавно завершённых рандомизированных клинических исследований по оценке эффектов прямых пероральных антикоагулянтов для того, чтобы продемонстрировать необходимость уточнения эффективности и безопасности препаратов, применяемых в узко определенных клинических ситуациях. Результаты таких исследований уточняют показания к применению препаратов, которые в последующем указываются в инструкции к ним.

Ключевые слова: назначения off-label, назначения on-label, прямые пероральные антикоагулянты, ивабрадин, апиксабан, ривароксабан.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):324-334. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14

Off-Label Medicines Use: Complex Problem of Modern Clinical Practice

Sergey R. Gilyarevskiy*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

World experience in off-label medicines use is presented in the article. Data on the history of changes in tactics and approaches to solve the problem of medicines off-label use in the USA and some European countries, as well as in the European Union as a whole, are presented. The reasons, why doctors should use medicines off-label, are discussed. The expert opinion on the conditions ensuring the maximum safety in off-label medicines use is presented. In particular, the validity of obtaining patient informed consent is discussed. The article does not apply to the Russian regulation regarding "off-label" therapy but describes the foreign practice related to off-label medicines use. In addition, the results of some recently completed randomized clinical trials evaluating the effects of direct oral anticoagulants are presented in order to demonstrate the need to clarify the effectiveness and safety of medicines used in certain clinical situations. The results of such studies clarify the indications for the drug use, which are subsequently entered into the summary of product characteristics.

Keywords: off-label use, on-label use, direct oral anticoagulants, ivabradine, apixaban, rivaroxaban.

For citation: Gilyarevskiy S.R. Off-Label Medicines Use: Complex Problem of Modern Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):324-334. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

*В Англии все разрешено, кроме того, что запрещено
В Германии все запрещено, кроме того, что разрешено
Во Франции все разрешено, даже то, что запрещено
В Советском Союзе все запрещено, даже то, что разрешено*
Старый советский анекдот

Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача
Парацельс

Введение

Поводом для написания данной статьи стали неоднократно услышанные мнения коллег о том, что назначение лекарственных препаратов по показаниям,

не указанным в инструкции к применению препарата, надо рассматривать как ошибочное и может быть основанием для наказания врача. Такое мнение не соответствует нормативным актам, принятым в Российской Федерации, которые в определенных случаях допускают назначение лекарственных препаратов, не включенных в стандарты лечения [1]. Кроме того, уже в процессе завершения работы над статьей появилась информация о срочном одобрении регуляторными органами США применения известных противомаларийных препаратов хлорохина и гидроксихлорохина для лечения пациентов с COVID-19 [2]. Причем, такое одобрение не опиралось на результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ), а лишь на мнение экспертов, которое основывалось на ограниченном опыте эмпирического использования таких, в целом относительно небезо-

Received/Поступила: 05.04.2020

Accepted/Принята в печать: 13.04.2020

пасных средств, в период пандемии COVID-19, и, как это ни удивительно, на мнению влиятельного политического деятеля. Очевидно, что результаты небольшого ($n=62$) рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), но без использования плацебо в контрольной группе, которые были размещены в не-рецензируемом информационном источнике, не могут считаться доказательством эффективности применения гидроксихлорохина при COVID-19 [3].

Для ответа на вопрос, насколько обосновано такое мнение (причем, часто высказываемое публично), необходимо ответить на несколько вопросов, в частности: 1) какова классификация и определение случаев применения лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, одобренных регуляторными органами (т.е. «off-label»); 2) насколько распространена практика такого применения лекарственных препаратов; 3) каковы преимущества и риск применения препаратов в отсутствие формальных показаний; 4) какова мировая практика назначения лекарственных препаратов «off-label».

Следует отметить, что статья не касается Российского регулирования назначений терапии «off-label», а описывает зарубежную практику использования лекарственных препаратов в отсутствие формальных показаний, указанных в инструкции к ним.

Классификация и определение применения лекарственных препаратов в отсутствие формально одобренных показаний

Как обычно определяют назначения медицинских продуктов в отсутствие одобренных показаний (т.е. назначение «off-label»)? Под использованием медицинского продукта или вмешательства «off-label» понимают его применение «в ситуациях, когда такой продукт намеренно используется с медицинскими целями, но не соответствует одобренной регуляторными органами информации о нем» [4].

Считается, что препарат или устройство применяется по показаниям, не указанным в инструкции по его применению и/или не одобренным регуляторными органами («off-label») в тех случаях, когда их используют при более тяжелых стадиях заболевания (т.е. его прогрессировании) или другом заболевании у пациентов, возраст и пол которых не соответствует указанным в инструкции к препарату, а также при применении не тем способом или не в тех дозах, которые были одобрены регуляторными органами [5]. В большинстве стран мира, включая США, применение препаратов «off-label» признано законным, и во многих случаях принципиально важно для больного.

Известно, что в США исторически была сформирована наиболее строгая система регуляции, направленная на защиту потребителей медицинской про-

дукции [6]. Такая система осуществляется Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA).

Тем не менее, в последние годы FDA в целом в меньшей степени проявляет ограничительные функции [7]. Регуляторная деятельность FDA направлена на достижение баланса между предоставлением врачам свободы применять тактику, основанную на клиническом суждении, и на ограничение возможностей производителей медицинской продукции влиять на тактику врачебных назначений [7].

Следует отметить, что FDA определенно отказывается от регулирования использования лекарственных препаратов или устройств «off-label» [8], таким образом, FDA не имеет полномочий для регулирования клинической практики и поэтому не регулирует применение вмешательств «off-label» [9]. После одобрения FDA применения лекарственного препарата по определенным показаниям с юридической точки зрения оно может использоваться в США по любым показаниям [10,11].

Как часто врачи назначают препараты «off-label»?

Назначение препаратов «off-label» широко распространено, составляя 10-20% от всех выписанных лекарств [12]. Частота такого назначения намного выше в педиатрической и геронтологической практике [12-14]. Вероятность назначения лекарств «off-label» может быть выше у пациентов с угрожающими жизни заболеваниями или с терминальной стадией заболевания, т.е. в тех случаях, когда альтернативные тактики, одобренные регуляторными органами, ограничены или отсутствуют [12,13].

Имеются данные о том, что 21% часто применяемых препаратов назначаются в отсутствие формальных показаний, т.е. «off-label» [15]. В некоторых группах пациентов частота такого назначения может быть даже выше. Например, по данным одного исследования, 78,9% детей выписывались из педиатрического стационара хотя бы с одним назначением лекарственного препарата «off-label» [16]. В педиатрическом отделении неотложной помощи частота применения «off-label» достигала 26,2% [17]. Имеются также данные о высокой частоте применения «off-label» антидепрессантов, противосудорожных препаратов и нейролептиков; причем, с увеличением возраста отмечается увеличение такой частоты [18]. Сообщалось также, что в отделениях интенсивной терапии 36,2% пациентам препараты назначались «off-label» [19].

Следует отметить, что такие часто применяемые препараты, как β -адреноблокаторы, нередко назначают «off-label»; при этом специалисты чаще назначают β -адреноблокаторы в отсутствие официальных

показаний по сравнению с врачами общей практики [20]. При лечении головной боли частота выписанных «off-label» препаратов достигала 47% [21].

Результаты исследования, выполненного во Франции [22], свидетельствовали о том, что в дерматологической практике 14% препаратов назначали «off-label»: наиболее частыми основаниями для такого назначения становились воспалительные заболевания кожи или заболевания, обусловленные реакциями гиперчувствительности. Наиболее часто назначаемыми «off-label» препаратами были местно применяемые кортикостероиды и метотрексат, 70% из указанных препаратов назначались в отсутствие достаточно убедительных доказательств [22].

Регулирование назначения лекарственных препаратов «off-label» в некоторых странах мира

Как указывалось ранее, FDA не запрещает врачам назначать препараты «off-label» [23], и конгресс США продолжает предоставлять юридические основания для предотвращения непосредственного влияния FDA на клиническую практику [23]. Несмотря на то, что многие судебные иски, инициированные пациентами, обосновываются тем, что при назначении врачом препарата «off-label» не было получено информированное согласие пациентов, закон обычно встает на сторону врача, так как отсутствует юридическая обязанность информировать пациента о наличии у препарата одобренных регуляторными органами показаний к применению [13,23,24]. В связи с этим необходимо помнить, что в случае назначения «off-label» официальная информация о соотношении риска и пользы при использовании определенного вмешательства отсутствует [23].

В Европе назначение препаратов «off-label» также не регулируется законами [25]. Европейское законодательство, как и законодательство США, регулирует только распространение медицинских продуктов на рынке, но не применение таких продуктов в клинической практике, которое лишь в отдельных странах находится в компетенции регуляторных органов или включено в квазиправовые документы или рекомендации по надлежащей клинической практике [26]. Таким образом, и в Европе решение о назначении препаратов как по одобренным показаниям (т.е., «on-label»), так и назначение «off-label» принимается на уровне взаимодействия между пациентом и врачом. Правила профессиональной деятельности (как закрепленные законом, так и квазиправовые) не предусматривают ограничения врачей в назначении препаратов только по официально одобренным показаниям («on-label»), так как во многих случаях такое ограничение приведет к конфликту с профессиональными обязанностями [26]. Следовательно, в клинической прак-

тике на национальном уровне применение препаратов «off-label» обычно считается этичным и юридически приемлемым, но с определенными ограничениями [27].

В Соединенном Королевстве к продаваемым на фармацевтическом рынке и назначаемым лекарственным препаратам применяют термины «лицензированные», «нелицензированные» и назначаемые «off-label» [28]. Нередко врачи недостаточно точно понимают такие термины. Действительно, для выхода на рынок все лекарственные препараты в Соединенном Королевстве должны быть одобрены к применению регуляторными органами (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Получение такого одобрения для применения по определенным показаниям позволяет использовать препарат «on-label», т.е. по показаниям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата (SmPC – Summary of Product Characteristics). Назначение лицензированного препарата не по одобренным показаниям в Соединенном Королевстве, как и других странах, обозначается как назначение «off-label». Если препарат не получил официального одобрения, его обозначают как нелицензированное. Практикующие врачи в Соединенном Королевстве могут назначать лекарственные препараты как указанные в краткой характеристике лекарственного препарата (т.е. «on-label»), так и не указанные в таком документе («off-label») [28]. Более того, врачи в этой стране могут назначать и нелицензированные препараты, если они лицензированы в какой-нибудь стране, или если они произведены в Соединенном Королевстве лицензированным производителем как препараты, предназначенные для «специальных» целей. Таким образом, назначение нелицензированных препаратов или назначение лицензированных препаратов «off-label» врачом, имеющим право назначать терапию, не считается незаконным. Несмотря на то, что назначение нелицензированных препаратов ограничено специальными условиями, такие ограничения не касаются назначения «off-label» лицензированных препаратов. Таким образом, врачи в этой стране должны разграничивать понятия «нелицензированный» лекарственный препарат и «лицензированный», но назначаемый «off-label» [28].

В некоторых европейских странах (в частности, в Бельгии, Италии, Франции, Испании, Швейцарии и Венгрии) приняты специальные нормативные акты, регулирующие применение препаратов «off-label» и имеются подходы надлежащей клинической практики к такому использованию препаратов или соответствующие клинические рекомендации, включая подходы к возмещению затрат на приобретение препаратов, назначаемых «off-label» [26]. Создание таких документов направлено на улучшение знаний об эффективности

и безопасности применения препаратов, назначаемых «off-label». Кроме того, такие документы должны поддерживать фармацевтические компании в намерении расширять лицензирование препаратов сразу после получения результатов исследований. В странах, где не разрабатываются подходы к определению тактики применения вмешательств, назначаемых «off-label», главным аргументом для оправдания инертности по отношению к такой проблеме, становится точка зрения о том, что назначение препаратов «off-label» должно касаться только взаимоотношений врача и пациента, и в нем не должны принимать участие регуляторные органы и органы системы здравоохранения [25].

Авторы обзора, посвященного этическим и правовым аспектам применения препаратов «off-label», считают обоснованным промежуточное решение проблемы такого применения лекарств, которое состоит в следующем [27]: 1) создание согласованного перечня препаратов, которые можно использовать «off-label» (такой перечень должен быть основан на имеющихся научных данных и может регулироваться Европейским медицинским агентством и создаваться при участии представителей разных стран, входящих в Европейский союз); 2) оценка и одобрение использования определенных препаратов «off-label» членами официальных экспертных групп (такая практика принята во Франции).

Почему врачи назначают препараты «off-label»?

Имеется несколько оснований, по которым врачи назначают препарат «off-label». Во-первых, препарат может быть не изучен и, соответственно, не одобрен к применению в определенной популяции пациентов (например, у детей, лиц старческого возраста или беременных) [13]. По данным одного исследования частота назначения β -адреноблокаторов «off-label» достигала 52%; причем, наиболее часто таким образом назначали β -адреноблокаторы кардиологи [20]. Во-вторых, при развитии угрожающих жизни заболеваний или терминальной стадии заболевания врач стремится назначать любое лечение, которое в такой сложной и недостаточно изученной ситуации представляется логичным и доступным, независимо от того, имеется ли официальное одобрение для его использования в такой ситуации [11]. В-третьих, в тех случаях, когда применение препарата, относящегося к определенному классу, было одобрено в определенной клинической ситуации, врачи нередко используют другой препарат, относящийся к такому же классу, в отсутствие формального одобрения к его использованию по таким же показаниям [29]. Кроме того, если патоморфологические и патофизиологические характеристики двух заболеваний сходны, врач может использовать препарат, одобренный к применению для

одного из таких заболеваний, и для лечения другого (например, для лечения как сахарного диабета, так и метаболического синдрома; лечения таких психических заболеваний, как повышенная тревожность, так и посттравматических расстройств) [29].

Роль информирования пациента при назначении «off-label»

По мнению ряда экспертов в обязанности врача входит предоставление лишь клинической информации, а объяснение пациенту сложностей получения регуляторными органами одобрения к применению препарата по определенным показаниям при назначении препарата «off-label» приведет лишь к затруднениям принятия клинического решения, при котором учитывается мнение пациента [23, 24].

Тем не менее, ряд экспертов предполагает, что при назначении препарата или применении устройства «off-label» большое внимание следует уделять информированию пациента. В целом представляется обоснованным при назначении любого лечения «off-label» объяснять пациенту риск и пользу, связанную с назначением, а также указывать на возможные альтернативные подходы к лечению имеющегося заболевания.

В Португалии в 2014 г. регуляторным органом здравоохранения (Portuguese Health's Direction – DGS) были приняты рекомендации, указывающие на необходимость получения письменного информированного согласия во всех случаях назначения лекарственных препаратов «off-label» [30], причем, при получении такого согласия пациент должен быть информирован о возможных преимуществах терапии и рисках, связанных с ее применением, а также о причинах, по которым врач назначает препарат «off-label» и не назначает одобренный к применению лекарственный препарат. Информация должна быть понятно отражена в медицинской документации для обеспечения защиты как пациента, так и врача.

Пример клинически оправданного использования препаратов «off-label»

Одним из примеров клинически оправданного «off-label» применения препаратов в кардиологии можно привести данные об использовании ивабрадина при заболеваниях, тактика лечения которых недостаточно разработана. К таким заболеваниям можно отнести так называемую несоответствующую синусовую тахикардию – НСТ («inappropriate sinus tachycardia»), которая встречается редко и проявляется в чрезмерном увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) как реакции, не соответствующей выраженности провоцирующего фактора. В таких случаях в качестве стандартной терапии обычно применяют β -адреноблокаторы или недигипиридиновые антагонисты кальция, а также в от-

дельных случаях выполняют вмешательство, направленное на модуляцию синусного узла [31]. Если НСТ развивается у лиц молодого возраста, во многих случаях отмечается непереносимость гипотензивного эффекта стандартной терапии. Кроме того, прием β -адреноблокаторов может вызвать нарушение сексуальных функций и повышенную утомляемость. Имеется несколько описаний серии случаев применения ивабрадина «off-label» при НСТ, а также небольшое число РКИ по оценке его использования, в которое было включено малое число пациентов [32-44]. Первое клиническое наблюдение использования ивабрадина при НСТ было опубликовано в 2008 г. [32], в нем были представлены данные об эффектах приема ивабрадина у женщины 30 лет с НСТ, при которой предшествующее применение β -адреноблокаторов или недигипиридиновых антагонистов кальция было неэффективно. Использование ивабрадина приводило к снижению ЧСС со 101 до 76 уд/мин, эффект терапии оказался устойчивым. В последующем появилось сообщение об использовании ивабрадина у пациента с НСТ и непереносимостью β -адреноблокаторов [33]. В этом случае прием ивабрадина также приводил к существенному снижению ЧСС со 100 до 63 уд/мин. В обоих случаях для достижения максимального эффекта потребовалось применение ивабрадина в суточной дозе 15 мг. Описано успешное использование ивабрадина у пациента с НСТ после трансплантации почки [36], при этом в таком случае отсутствовали приемлемые альтернативы снижения ЧСС, так как прием β -адреноблокаторов был неэффективен, а использование антагонистов кальция невозможно из-за лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией. В последующем были опубликованы более крупные серии случаев, в которых также была отмечена эффективность использования ивабрадина при НСТ [37-41].

Нельзя не отметить также результаты двух перекрестных РКИ по оценке эффектов ивабрадина при НСТ и 1 РКИ по оценке сочетанного применения при НСТ ивабрадина и β -адреноблокатора [42-44]. В ходе выполнения всех трех исследований были отмечено положительное влияние на ЧСС и клинические проявления НСТ применения ивабрадина как изолированно, так и в сочетании с β -адреноблокатором. Несмотря на отсутствие в инструкции показаний к применению ивабрадина при НСТ, в 2015 г. в рекомендации общества аритмологов ивабрадин с классом рекомендаций IIa был включен в перечень возможных подходов к лечению НСТ [45].

Рекомендации по подходам к оценке обоснованности терапии «off-label»

Педиатры при назначениях препаратов или вмешательств «off-label», а также решении вопроса об

обоснованности таких назначений рекомендуют соблюдать следующие условия [46]. Далее представлены наиболее важные из таких рекомендаций.

- Практикующий врач, назначающий препарат, отвечает за принятое решение о том, какой препарат и в какой дозе пациент должен его применять, а также с какой целью.

- Такое решение должно основываться на информации, содержащейся в инструкции к препарату (если доступно), или других данных, доступных для врача.

- Использование препарата как при наличии одобренных показаний, так и в их отсутствие должно основываться на достаточно убедительных научных данных, экспертных медицинских оценках или опубликованных в литературе данных, когда это возможно.

- Применение препарата «off-label» не может считаться неправильным или цель использования не может считаться исследовательской, если назначение препарата основано на достаточно убедительных научных данных, экспертных медицинских оценках или данных, опубликованных в литературе.

- Медицинские учреждения и финансирующие организации не должны ориентироваться на инструкцию к препарату как на единственный критерий, определяющий обоснованность включения препарат в формуляры или возмещения средств, связанных с его применением [46].

В любом случае основная цель применения определенного вмешательства «off-label» состоит в возможном достижении преимуществ терапии у конкретного больного. Решение вопроса о том, у каких пациентов обосновано такое использование терапии, зависит от профессиональной оценки клинической ситуации. Таким образом, в настоящее время, по мнению экспертов [26], термин «off-label» не означает неправильного, незаконного или противопоказанного применения препаратов, а также использования их с исследовательской целью. Клиническое решение о тактике терапии должно всегда основываться на имеющихся лучших доказательствах и учете важности эффектов для данного конкретного пациента [46].

Вредные и опасные последствия применения препаратов «off-label»

Несмотря на то, что применение препарата «off-label» не может априорно считаться врачебной ошибкой, есть случаи, когда использование препаратов «off-label» может считаться необоснованным и/или небезопасным. Например, применение «off-label» фенфлурамина-фентермина приводило к увеличению частоты развития повреждения клапанов сердца [47,48].

Очевидно, что не менее клинически значимые отрицательные последствия могут быть обусловлены не

только применением лекарственного препарата не по показаниям, но и использованием ошибочных доз препаратов, назначаемых по одобренным показаниям (т.е. «on-label»). В случае использования не одобренных к применению доз такое назначение также обозначают как «off-label».

Одним из убедительных примеров таких последствий, связанных с использованием необоснованно сниженных доз препарата, можно считать данные об увеличении риска развития неблагоприятных исходов при применении низких доз прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), которые следует отнести к назначению или применению «off-label». Приведем несколько примеров отрицательных последствий такого назначения ППОАК.

Недавно на Тайване было выполнено обсервационное исследование, цель которого состояла в сравнении риска развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и суммарного показателя клинических преимуществ терапии у лиц монголоидной расы с фибрилляцией предсердий (ФП), которым назначали необоснованно сниженные дозы ривароксана (т.е. «off-label») и дозы, соответствующие одобренным (т.е. «on-label») [49]. В исследование в целом было включено 2214 пациентов с ФП 20 лет и старше, которые принимали ривароксан. Анализ частоты развития неблагоприятных исходов выполняли в 2 группах: 1) в группе тактики назначения препарата «on-label» (n=1630), в которой доза ривароксана соответствовала дозам, применяемым в РКИ ROCKET-AF или J-ROCKET; 2) в группе тактики назначения препарата «off-label» (n=584), в которой доза ривароксана 10 мг 1 р/сут назначалась при расчетной скорости клубочковой фильтрации более 50 мл/мин. Результаты исследования свидетельствовали о том, в группе «off-label» по сравнению с группой «on-label» существенно почти в 3 раза увеличивался риск развития ишемического инсульта (стандартизованное отношение риска [ОР] 2,75 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,62 до 4,69; $p < 0,001$). Следует также отметить отсутствие статистически значимых различий между группой «off-label» и группой «on-label» по частоте развития внутричерепных кровоизлияний (стандартизованное ОР 0,62 при 95%ДИ от 0,32 до 1,20; $p = 0,213$). Результаты оказались устойчивыми и при выполнении анализа с учетом предпочтительного применения низкой дозы ривароксана [49].

Сходные результаты были получены и в ходе выполнения обсервационного исследования «случай-контроль» RENO [50]. В группу случая было включено 713 пациентов с ФП, у которых в период применения ППОАК развилось острое нарушение мозгового кровообращения ишемической природы (ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового крово-

обращения – ПНМК у 641 и 72 пациентов, соответственно; в 63,9% случаев причина нарушения мозгового кровообращения была обусловлена эмболией из полостей сердца; медиана возраста 80 лет). В группу контроля было включено 700 пациентов с ФП, которые не переносили инсульт или ПНМК в период приема ППОАК (медиана возраста 72 года). По данным многофакторного анализа, назначение «off-label» низких доз ППОАК более чем в 3 раза увеличивало вероятность развития осложнений, обусловленных ишемией (отношение шансов [ОШ]=3,18 при 95%ДИ от 1,95 до 5,85), причем, риск развития таких осложнений был выше при применении необоснованно сниженных доз.

Результаты недавно выполненного систематического анализа обсервационных исследований по оценке эффектов ППОАК подтверждают мнение о высокой частоте назначения ППОАК «off-label», обусловленной применением необоснованно сниженных доз, а также о неблагоприятных последствиях такого назначения [51]. В анализ были включены данные 75 исследований, в которых большая часть участников применяли ППОАК с целью профилактики развития инсульта при ФП. У части пациентов ППОАК применяли в дозах, соответствующих рекомендуемым, а у части (до 25-50% пациентов в некоторых исследованиях) – в необоснованно высоких или необоснованно сниженных дозах, т.е. «off-label». Прием ППОАК в необоснованно завышенных дозах сопровождался увеличением общей смертности и утяжелением кровотечений. Причем, наиболее неблагоприятные последствия применения необоснованно завышенной дозы чаще отмечались при применении ривароксана (увеличение риска развития тяжелых кровотечений и инсульта и/или эмболий в сосуды большого круга кровообращения). В то же время назначение необоснованно сниженной дозы апиксабана сопровождалось увеличением риска развития ишемического инсульта почти в 5 раз. Таким образом, «off-label» использование ППОАК, состоящее в назначении доз, не соответствующих рекомендуемым, не позволяет достичь оптимального эффекта от приема ППОАК, сопровождаясь увеличением риска развития инсульта, кровотечений или других нежелательных явлений [51].

Современные и будущие тенденции в уменьшении частоты применения «off-label» прямых пероральных антикоагулянтов

Несмотря на очевидную невозможность выполнения крупных РКИ ППОАК, результаты которых станут основанием для официальных показаний к их использованию при всех сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), сопровождающихся повышенным риском образования тромбов и развития тромбоэмболических осложнений, круг таких показаний все время сужается.

Соответственно, уменьшается число клинических ситуаций, при которых применение препаратов, относящихся к такому классу, будет считаться использованием «off-label».

Далее коротко будут обсуждены результаты РКИ, которые позволили расширить показания к приему ППОАК, или, наоборот, отказаться от их применения по показаниям, которые ранее считались «off-label».

В течение нескольких лет в клинической практике применяли ривароксабан с целью профилактики тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), несмотря на отсутствие показаний. Результаты обсервационного исследования, включавшего 26 пациентов с АФС, свидетельствовали о том, что при продолжительности наблюдения, медиана которого достигала 19 мес (межквартильный диапазон от 8 до 29 мес), применение ривароксабана сопровождалось приемлемой эффективностью и безопасностью [52].

Более того, в ходе выполнения исследования II/III фазы, включавшего 116 пациентов с АФС и тромбозами в анамнезе, которое выполнялось для проверки гипотезы о том, что прием ривароксабана по 20 мг 1 р/сут (или по 15 мг 1 р/сут при снижении клиренса креатинина до уровня менее 50 мл/мл) не менее эффективен по сравнению с варфарином по влиянию на эндогенный тромбиновый потенциал, в группе ривароксабана увеличения риска развития тромботических осложнений отмечено не было [53]. Несмотря на то, что основная гипотеза исследования не была подтверждена, авторы сделали вывод о том, что прием ривароксабана в таких случаях можно считать приемлемой альтернативной стандартной терапии варфарином.

Наконец, в ходе выполнения открытого РКИ III фазы, выполненного для проверки гипотезы о не менее высокой эффективности приема ривароксабана по сравнению с варфарином по влиянию на риск тромбозов, в которое было включено 190 пациентов с АФС и тромботическими осложнениями, отмечена отчетливая тенденция к увеличению риска развития повторных тромбозов почти в 2 раза в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина в течение 3 лет наблюдения [54]. Так, частота развития тромбозов в группе ривароксабана и группе варфарина составляла 11,6 и 6,3%, соответственно (ОР=1,83, 95%ДИ от 0,71 до 4,76), инсульт развился у 9 пациентов в группе ривароксабана, и ни у одного пациента в группе антагониста витамина К – АВК (скорректированное ОР 19,0; 95% ДИ от 1,12 до 321,9). Тяжелые кровотечения в группе ривароксабана и группе АВК развились у 6,3 и 7,4% пациентов, соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,30 до 2,46).

На основании результатов этого исследования в европейских клинических рекомендациях по тактике

лечения эмболии легочной артерии применение ривароксабана при АФС соответствует III классу рекомендаций, т.е. определенно считается неэффективным [55]. Приведенный пример указывает на важность получения доказательств клинической эффективности любого вмешательства при решении вопроса об обоснованности внедрения его в клиническую практику.

Несмотря на применение ППОАК в клинической практике у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, в том числе, у пациентов, находящихся на гемодиализе, в большинстве стран мира применение ППОАК «off-label» началось практически одновременно с началом их использования в клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Несмотря на одобрение экспертами FDA применения апиксабана по 5 мг 2 р/сут у пациентов, находящихся на гемодиализе, имеющихся доказательных данных явно недостаточно для того, чтобы основания для такой тактики считать строго научно обоснованными. Формально тактика применения апиксабана изучалась в ходе выполнения небольшого РКИ RENAL-AF trial (RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation). В исследование предполагалось включить 762 пациентов с ФП, которые находились на хроническом гемодиализе, но исследование было прекращено досрочно в связи с ограниченным финансированием после включения 154 пациентов. Результаты, позволяющие предположить сходную частоту развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в группе апиксабана и группе варфарина, были доложены на научных сессиях Американской коллегии кардиологов в 2019 г. [56], но не были опубликованы в рецензируемом журнале. Очевидно, что недостаточная статистическая мощность исследования RENAL-AF не позволяет считать его результаты доказательной основой применения ППОАК у пациентов, находящихся на гемодиализе. Следует также отметить, что в исследовании отсутствовала контрольная группа с применением плацебо, что не позволяло ответить на вопрос о сравнении эффектов приема антикоагулянтов по сравнению с отсутствием терапии.

В настоящее время продолжается открытое РКИ AXADIA study (Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease) по сравнительной оценке применения апиксабана или фенпрокоумона (АВК, одобренного к применению в некоторых странах Европы) у пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследование, выполняемое в Германии, предполагалось включить 222 пациента ФП, которые находятся на гемодиализе. Исследование предполагается завершить в июле 2022 г., и его результаты, вероятно, предоставят научные основания для применения апиксабана в такой клинической ситуации [57].

Одна из нерешенных проблем применения антикоагулянтов состоит в тактике их назначения при так называемой субклинической ФП, т.е. при эпизодах ФП, регистрируемых с помощью внутрисердечных, имплантированных или носимых мониторов, которые были подтверждены с помощью регистрации внутрисердечной электрокардиограммы или при просмотре полученных с помощью указанных устройств записей электрокардиограммы [58].

Оптимальная тактика первичной профилактики инсульта остается неизвестной для большинства пациентов с субклинической ФП. В настоящее время продолжаются 2 РКИ, включающие пациентов с субклинической ФП, регистрируемой с помощью имплантированных в сердце устройств, результаты которых предоставят ценную информацию о тактике лечения пациентов с такой ФП. Одно из этих РКИ – ARTESiA (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation) [59]. В это многоцентровое исследование предполагалось включить около 4000 пациентов, которых распределяли в группу приема апиксабана в стандартной дозе, применяемой при ФП, или группу приема аспирина по 81 мг/сут. Эффективность терапии оценивается с помощью основного комбинированного показателя частоты развития инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, которые подтверждаются при наличии или отсутствии признаков инфаркта мозга по данным диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии.

В исследование NOAH-AFNET 6 (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes Trial) [60] с тремя параллельными группами предполагалось включить 3400 пациентов с имплантированными внутрисердечно водителями ритма или дефибрилляторами, которые имеют возможность регистрации эпизодов частого предсердного ритма (около 90% случаев такие эпизоды обусловлены ФП). Пациентов рандомизировали в группу приема ППОАК эдоксабана, группу приема аспирина и в группу отсутствия антитромботической терапии. Основная цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что применение антитромботической терапии приведет к снижению частоты развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, как инсульт или смерть от осложнений ССЗ. Безопасность терапии будет оцениваться по частоте развития тяжелых кровотечений.

Близкой к проблеме применения ППОАК при субклинической ФП можно считать проблему вторичной профилактики так называемого криптогенного инсульта (точнее, инсульта эмболической природы с неустановленным источником). Результаты двух достаточно крупных РКИ NAVIGATE ESUS (New Approach Rivaroxaban

Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source) [61] и RE-SPECT ESUS trial (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate versus Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source) [62] не подтвердили гипотезу о том, что применение ППОАК у пациентов с криптогенным инсультом эффективно для профилактики развития повторного инсульта. Следует отметить, что результаты анализа данных об участниках исследования NAVIGATE ESUS в подгруппе пациентов с увеличением левого предсердия более 4,6 см (9% участников) прием ривароксабана по 15 мг 1 р/сут по сравнению с аспирином сопровождался статистически значимым снижением риска развития повторного инсульта на 74% (ОР 0,26; 95%ДИ от 0,07 до 0,94; $p=0,02$) [63]. В связи с этим представляет большой интерес продолжающееся исследование ARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke), в ходе выполнения которого проверяется гипотеза об эффективности приема апиксабана по 5 мг 2 р/сут по сравнению с приемом аспирина по 81 мг/сут у пациентов с эмболическим инсультом с неустановленным источником и признаками кардиомиопатии предсердий. Последнюю диагностировали при негативной составляющей волны Р более 5000 мкВ×мс в отведении V_1 , увеличении концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 250 пкг/мл и увеличении индекса диаметра левого предсердий 3 см/м² [64]. Следует отметить, что исследование ARCADIA будет первым РКИ, выполненном для проверки гипотезы о том, что применение антикоагулянта будет эффективно для профилактики развития повторного инсульта у пациентов, не имевших подтвержденной ФП, и предсердной кардиомиопатией.

Важной страницей доказательной истории ППОАК стало получение оснований для их использования «on-label» с целью первичной или вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с активными формами рака. Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) относят к частым осложнениям рака, а также его терапии [65].

Лечение больных с ВТЭ, связанных с наличием рака, представляет собой трудную задачу, а риск развития повторных тромбозов и кровотечений у больных раком выше, чем у больных без рака. Оба осложнения влияют на смертность, могут взаимодействовать с лечением рака, а также приводят к увеличению частоты госпитализаций.

Результаты ранее выполненных исследований, включавших больных раком, у которых были ВТЭ, свидетельствовали о том, что частота развития повторных

тромбозов была меньше при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение 6 мес по сравнению с приемом АВК, а риск развития кровотечения был сходным при использовании обеих тактик лечения [66,67]. Следовательно, в течение определенного периода в соответствии с клиническими рекомендациями в таких случаях считалось обоснованным применение НМГ [68,69].

Результаты РКИ Hokusai VTE Cancer [70] по оценке эффективности приема эдоксабана по сравнению с применением далтепарина с целью вторичной профилактики ВТЭ свидетельствовали о том, что прием эдоксабана был не менее эффективен, чем подкожные инъекции далтепарина по влиянию на риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития повторных венозных тромбоэмболий или тяжелых кровотечений. В группе эдоксабана по сравнению с группой далтепарина была меньше частота развития повторных венозных тромбоэмболий, но выше частота развития тяжелых кровотечений.

В связи с этим заслуживают внимания недавно опубликованные результаты РКИ по оценке эффективности применения апиксабана (по 10 мг 2 р/сут в течение первых 7 дней с последующим приемом по 5 мг 2 р/сут) по сравнению с применением НМГ далтепарина (по 200 МЕ на 1 кг массы тела 1 р/сут в течение первого мес с последующим применением по 150 МЕ на 1 кг массы тела 1 р/сут) для профилактики развития повторных ВТЭ у пациентов с острым проксимальным тромбозом глубоких вен или эмболии легочной артерии и активной формой рака. В отличие от результатов исследования Hokusai VTE Cancer, данные, полученные в ходе выполнения исследования CARAVAGGIO [71], свидетельствовали не только о не менее высокой эффективности приема апиксабана по сравнению с подкожным введением далтепарина в течение 6 мес, но и об отсутствии увеличения частоты развития тяжелых кровотечений в группе апиксабана, которое было отмечено в группе эдоксабана в исследовании Hokusai VTE Cancer. Повторные ВТЭ в группе апиксабана и группе далтепарина развились у 5,6 и 7,9% пациентов; ОР 0,63 при 9% ДИ от 0,37 до 1,07; $p < 0,001$ для анализа, выполненного для проверки

гипотезы о не менее высокой эффективности применения апиксабана по сравнению с далтепарином). Тяжелые кровотечения в группе апиксабана и группе далтепарина развились у 3,8 и 4% пациентов, соответственно; ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,40 до 1,69; $p = 0,60$). Таким образом, полученные результаты РКИ CARAVAGGIO расширяют показания к применению апиксабана при лечении пациентов с острыми ВТЭ и активной формой рака, а также с целью вторичной профилактики ВТЭ в таких случаях.

Заключение

Оптимальным считается применение лекарственных препаратов по показаниям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата или инструкции по применению препарата, т.е. применение «on-label». Однако имеются клинические ситуации, когда подходы к лечению, эффективность которых доказана в ходе выполнения крупных РКИ, отсутствуют, а вынужденное в таких случаях применение определенного лекарственного препарата может быть официально не одобрено к применению именно при данном заболевании, т.е. применение становится «off-label». Следует помнить, что в большинстве стран мира не запрещено использование препаратов «off-label», хотя считается, что такое применение должно быть обоснованным, а пациент должен быть информирован о возможных последствиях такого применения. Таким образом, представляется обоснованным во всех странах мира привести отношение к назначению препаратов «не по инструкции» (т.е. «off-label») в соответствии с практикой, принятой в большинстве развитых стран.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of the Russian Federation) dated January 14, 2019 No. 4n "On approval of the procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, the procedure for filling out these forms, their accounting and storage" Published on the official online portal of legal information 27.03.19 g. [Cited 04/01/2020]. Available at: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html> (In Russ.) [Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 14 января 2019 г. №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 27.03.19 г. [цитировано 01.04.2020]. Доступно на: <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>].

2. Kalil A.C. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020 Mar 24. DOI:10.1001/jama.2020.4742. [Epub ahead of print].
3. Chen Z., Hu J., Zhang Z., et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>. DOI:10.1101/2020.03.22.20040758.
4. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. [cited by April 01, 2020]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-0.pdf, para VI.A.2.1.2.
5. Bauman N.L., Sandefur C. Restoring Free Speech in Medicine: How state lawmakers can overcome FDA regulations that keep doctors and payers in the dark. Goldwater Institute, at 3, June 6, 2017 [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=2982168>.

6. O'Reilly J., Dalal A. Off label or out of bounds? Prescriber and marketer liability for unapproved uses of FDA-approved drugs. *Ann Health Law*. 2003;12(2):295-324.
7. Mello M., Studdert D.M., Brennan T.A. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1557-66. DOI:10.1056/NEJMe0807695.
8. Code of Federal Regulations. 21CFR312.2. Investigational new drug application [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.2>.
9. Ventola C.L. Off-label drug information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *P T*. 2009;34(8):428-40.
10. Mithani Z. Informed consent for off-label use of prescription medications. *Virtual Mentor*. 2012;14(7):576-81. DOI:10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.
11. Meadows W.A., Hollowell B.D. "Off-label" drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int J Impot Res*. 2008;20(2):135-44. DOI:10.1038/sj.jir.3901619.
12. Fitzgerald A.S., O'Malley P.G. Staying on track when prescribing off-label. *Am Fam Physician*. 2014;89:4-5.
13. Wittich C.M., Burkle C.M., Lanier W.L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-90. DOI:10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
14. Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R., et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. DOI:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.
15. Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford R.S. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6. DOI:10.1001/archinte.166.9.1021.
16. Shah S.S., Hall M., Goodman D.M., et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(3):282-90. DOI:10.1001/archpedi.161.3.282.
17. Qureshi Z.P., Liu Y., Sartor O., et al. Enforcement actions involving Medicaid fraud and abuse, 1996-2009. *Arch Intern Med*. 2011;171(8):785-7. DOI:10.1001/archinternmed.2011.142.
18. Chen H., Reeves J.H., Fincham J.E., et al. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:972-82. DOI:10.4088/jcp.v67n0615.
19. Lat I., Micek S., Janzen J., et al. Off-label medication use in adult critical care patients. *J Crit Care*. 2011;26:89-94. DOI:10.1016/j.jccr.2010.06.012.
20. Lin H.W., Phan K., Lin S.J. Trends in off-label beta-blocker use: a secondary data analysis. *Clin Ther*. 2006;28(10):1736-46. DOI:10.1016/j.clinthera.2006.10.015.
21. Loder E.W., Biondi D.M. Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice. *Headache*. 2004;44:636-41. DOI:10.1111/j.1526-4610.2004.04121.x.
22. Picard D., Carvalho P., Bonnavia C., et al. Evaluation des prescriptions hors AMM en Dermatologie [Assessment off-label prescribing in dermatology]. *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130: 507-10. DOI:AD-05-2003-130-5-0151-9638-101019-ART3.
23. Ratner M. Pfizer settles largest ever fraud suit for off-label promotion. *Nat Biotechnol*. 2009;27(11):961-2. DOI:10.1038/nbt1109-961.
24. Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine. *BMJ*. 2009;338:b217. DOI:10.1136/bmj.b217.
25. Weda M., Hoeberl T., Vervloet M., et al. Study on off-label use of medicinal products in the European (2019) [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1> 10.2875/464022.
26. Schrier L., Hadjipanyis A., Stiris T., et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839-847. DOI:10.1007/s00431-019-03556-9.
27. Lenk C., Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:537-46. DOI:10.2147/TCRM.S40232.
28. Aronson J.K., Ferner R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2615-25. DOI:10.1111/bcp.13394.
29. Stafford R.S. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427-9. DOI:10.1056/NEJMp0802107.
30. França K., Litewka S. Controversies in off-label prescriptions in dermatology: the perspective of the patient, the physician, and the pharmaceutical companies. *Int J Dermatol*. 2019;58:788-94. DOI:10.1111/ijd.14222.
31. Oliphant C.S., Owens R.E., Bolorunduro O.B., Jha S.K. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:337-47. DOI:10.1007/s40256-016-0178-z.
32. Schulze V., Steiner S., Hennersdorf M., Strauer B.E. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report. *Cardiology*. 2008;110:206-8. DOI:10.1159/000111931.
33. Retegui G., Quintero M., Ruiz-Borrell M., Revello A. Ivabradine as a treatment option for inappropriate sinus tachycardia. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:576-88. DOI:10.1016/s1885-5857(09)71843-2.
34. Winum P.F., Cayla G., Rubini M., et al. A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *PACE*. 2009;32:942-4. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02414.x.
35. Settle A., Martino A., Lioy E., Calo L. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:815-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.2009.01699.x.
36. Goyal V.K., Godara S., Sadasukhi T.C., Gupta H.L. Management of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a renal transplant recipient. *Drug Discov Ther*. 2014;8:132-3. DOI:10.5582/ddt.2014.01023.
37. Zellerhoff S., Hinterseer M., Felix Krull B., et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010;382(5-6):483-6. DOI:10.1007/s00210-010-0565-y.
38. Calo L., Rebecchi M., Sette A., et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm*. 2010;7:1318-23. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.05.034.
39. Benezet-Mazuecos J., Rubio J.M., Farre J., et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *PACE*. 2013;36:830-6. DOI:10.1111/pace.12118.
40. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node slow pathway. *PACE*. 2013;36:42-9. DOI:10.1111/pace.12018.
41. Boeken U., Assmann A., Mehdiani A., et al. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia after cardiac surgery: alternative to b-blockers? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:119. DOI:10.1055/s-0031-1297766.
42. Cappato R., Castelvich S., Ricci C., et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1323-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.031.
43. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013;15:116-121. DOI:10.1093/europace/eus204.
44. Ptaszynski P., Kaczmarek K., Ruta J., et al. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:338-44. DOI:10.1177/1074248413478172.
45. Sheldon R.S., Grubb B.P. II, Olshansky B., et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12:e41-63. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
46. Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P., et al. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133:563-7. DOI:10.1542/peds.2013-4060.
47. Connolly H.M., Cray J.L., McGoon M.D., et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997;337:581-8. DOI:10.1056/NEJM199708283370901.
48. Friedman M.A., Woodcock J., Lumpkin M.M., et al. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 1999;281:1728-34. DOI:10.1001/jama.281.18.1728.
49. Cheng W.H., Chao T.F., Lin Y.J., et al. Low-Dose Rivaroxaban and Risks of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019;50:2574-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025623.
50. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V., et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke*. 2019;50(8):2168-74. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025350.
51. Santos J., António N., Rocha M., Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct 20. DOI:10.1111/bcp.14127. [Epub ahead of print].
52. Noel N., Dutasta F., Costedoat-Chalumeau N., et al. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680-5. DOI:10.1016/j.autrev.2015.03.007.
53. Cohen H., Hunt B.J., Efthymiou M., et al.; RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426-436. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
54. Ordi-Ros J., Sáez-Comet L., Pérez-Conesa M., et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15. DOI:10.7326/M19-0291. [Epub ahead of print].
55. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
56. Pokorney S.D. American College of Cardiology Webpage, AHA 2019 Presentation Slides for the RENAL-AF Trial [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=469e5bd88-f4d2bb8ec183e71521637>.
57. Reinecke H., Jurgensmeyer S., Engelbertz C., et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022690.
58. Noseworthy P.A., Kaufman E.S., Chen L.Y., et al. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(25):e944-e963. DOI:10.1161/CIR.0000000000000740.
59. Lopes R.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017;189:137-45. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.008.
60. Kirchhof P., Blank B.F., Calvert M., et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017;190:12-8. DOI:10.1016/j.ahj.2017.04.015.
61. Hart R.G., Sharma M., Mundt H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191-201. DOI:10.1056/NEJMoa1802686.
62. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-17. DOI:10.1056/NEJMoa1813959.

63. Busko M. Rivaroxaban May Reduce Stroke After ESUS With Large Left Atrium [cited by April 01, 2020]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/904151>.
64. Kamel H., Longstreth W.T. Jr, Tirschwell D.L., et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14. DOI:10.1177/1747493018799981.
65. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117:219-30. DOI:10.1160/TH16-08-0615.
66. Lyman G.H., Bohlske K., Falanga A., American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2015;11:e442-e444. DOI:10.1200/JOP.2015.004473.
67. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
68. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313.
69. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., Bauersachs R., et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86. DOI:10.1001/jama.2015.9243.
70. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948.
71. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Mar 29. DOI:10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].

About the Author:

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Сведения об авторе:

Гильяревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО