

Leczenie trombolityczne przy użyciu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (r-tPA) — stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej

Opracował zespół w składzie: Tomasz Jakimowicz*, Zbigniew Krasiński, Maciej Niewada, Grzegorz Borowski, Włodzimierz Hendiger*, Arkadiusz Jawień, Tomasz Zubilewicz*, Zbigniew Gałązka*, Michał Goran Stanisic*, Wacław Kuczmik*, Stanisław Przywara*, Paweł Wierzchowski*, Andrzej Wojtak*, Piotr Andziak* **

*Członkowie Zarządu PTCHN

**Konsultant krajowy w dziedzinie chirurgii naczyniowej

Dokument uzyskał akceptację konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii naczyniowej prof. dr hab. n. med. Piotra Andziaka oraz Zarządu Towarzystwa w składzie: prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz — Prezes; prof. dr hab. n. med. Tomasz Jakimowicz — Sekretarz Generalny; dr n. med. Andrzej Wojtak — Skarbnik; prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gałązka — Prezes Elekt; prof. dr hab. n. med. Wacław Kuczmik; dr hab. n. med. Michał Goran Stanisic; dr hab. n. med. Stanisław Przywara; dr n. med. Włodzimierz Hendiger; dr n. med. Paweł Wierzchowski

Spis treści

1. Wstęp	1
2. Wskazania do leczenia fibrynolitycznego w chorobach tętnic i żył obwodowych	1
2.1. Ostre niedokrwienie kończyn	2
2.2. Zakrzepica żył głębokich	2
3. Przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych	2
4. Metody i technika leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych	3
4.1. Sposoby leczenia trombolitycznego	3
4.2. Leki trombolityczne — ujęcie farmakologa	4
5. Monitorowanie i warunki bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego	5
6. Powikłania leczenia fibrynolitycznego	6
7. Wczesne i odległe wyniki leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych	6
8. Podsumowanie	6

Acta Angiol 2022; 28, 1: 1–7

1. Wstęp

Leczenie trombolityczne ma obecnie zastosowanie w leczeniu zakrzepicy tętnic wieńcowych, zakrzepicy tętnic mózgowych oraz w masywnej zatorowości płucnej z niestabilnością hemodynamiczną. Od wielu lat

leczenie trombolityczne stosuje się również u chorych z ostrym niedokrwieniem kończyn oraz zakrzepicą żył głębokich. O ile w trzech pierwszych wskazaniach leki fibrynolityczne mogą być podawane dożylnie, o tyle w dwóch pozostałych są podawane w sposób celowany przez cewnik bezpośrednio do lub w okolicę skrzepliny.

Adres do korespondencji: Tomasz Jakimowicz, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej UCK WUM, e-mail: tomj@wum.edu.pl

Od wielu lat jedynym dostępnym w Polsce lekiem fibrynolitycznym jest alteplaza — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (r-tPA, *recombinant tissue plasminogen activator*). Jednak zarejestrowana charakterystyka produktu leczniczego nie opisuje jego podawania w leczeniu niedokrwienia kończyn.

2. Wskazania do leczenia fibrynolitycznego w chorobach tętnic i żył obwodowych

Przedmiotem tego opracowania jest przedstawienie metod stosowania r-tPA poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wskazania i zasady stosowania tego leku zgodnie ze wskazaniami nie będą omawiane.

2.1. Ostre niedokrwienie kończyn

Ostre niedokrwienie kończyn (ALI, *acute limb ischemia*) i zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) to jednostki chorobowe z nagłym początkiem, wymagające pilnego leczenia, ponieważ mogą być przyczyną poważnych powikłań i zagrażają bezpośrednio utratą kończyny a nawet życia chorych.

Ostre niedokrwienie kończyn charakteryzuje się nagłym wstrzymaniem dopływu krwi do tkanek i wiąże z ryzykiem utraty kończyny oraz stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Najczęściej ALI jest spowodowane zatorom lub zakrzepicą tętnic. Zakrzep może powstać w zmienionej miażdżycowo tętnicy, w tętniaku tętnicy obwodowej, w implantowanym uprzednio stencie lub pomoście naczyniowym, rzadziej w obrębie rozwarstwienia bądź urazu tętnicy. Wymaga postępowania diagnostycznego i wdrożenia leczenia w trybie pilnym. Ostre niedokrwienie kończyn jest rozpoznawane wówczas, gdy czas trwania objawów jest krótszy niż 2 tygodnie.

Klasyfikacja kliniczna ostrego niedokrwienia kończyn zaproponowana przez Rutherforda (TASC II) [1], wyróżnia cztery kategorie:

I — przeżycie kończyny nie jest bezpośrednio zagrożone,

Ila — przeżycie kończyny granicznie zagrożone, istnieje możliwość uratowania kończyny w przypadku wdrożenia szybkiego leczenia;

IIb — przeżycie kończyny bezpośrednio zagrożone, wymagające natychmiastowej interwencji;

III — obejmuje niedokrwienie nieodwracalne. Odsetek amputacji spowodowanych ALI wynosi 10–15%, a powiązana z nim śmiertelność 30-dniowa sięga 15–25% [2].

W przypadku niedokrwienia w kategorii Ila i IIb, rewaskularyzację należy wykonać natychmiast (w ciągu 6 godzin) [3, 4], aby zmniejszyć ryzyko progresji do stopnia III. Tromboliza może być także procedurą

wstępną do operacji pomostowania tętniczego, jak ma to miejsce na przykład w przypadku zakrzepicy tętniaka tętnicy podkolanowej i naczyń podudzia.

2.2. Zakrzepica żył głębokich

Zakrzepica żył głębokich w odcinku biodrowo-udowym stwarza wyjątkowe zagrożenie wystąpienia wczesnych i odległych powikłań. Najgroźniejszym wczesnym powikłaniem DVT jest zatorowość płucna, stanowiąca bezpośrednie zagrożenie życia. Częstość występowania zatorowości płucnej ocenia się na 50–100/100 000, a na śmiertelny zator tętnicy płucnej wykrywany podczas autopsji na 50/100 000 w ciągu roku. Wykazano, że prawie 1/3 przypadków zatorowości płucnej kończy się zgonem w ciągu pierwszych kilku godzin od chwili wystąpienia objawów. Jest to zwykle okres, w którym nie można podjąć właściwego leczenia. Natomiast w przypadkach, w których odpowiednio wcześniej postawiono właściwe rozpoznanie i rozpoczęto właściwe leczenie śmiertelność wynosiła jedynie około 7% [5]. Poważnym odległym powikłaniem zatorowości płucnej jest przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). Jest ono rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem zatorowości płucnej. Stwierdza się je u około 4% chorych po przebytej chorobie. Kolejnym istotnym odległym powikłaniem DVT w odcinku biodrowo-udowym jest zespół pozakrzepowy stwierdzany u 20–30% chorych, którzy przebyli ten rodzaj zakrzepicy. Coraz większa liczba doniesień sugeruje, że zespół pozakrzepowy stwierdza się znacznie częściej, jeśli zakrzepica dotyczy odcinka biodrowo-udowego, a chory jest leczony jedynie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Aby zmniejszyć ryzyko wczesnych i odległych powikłań w tych przypadkach należy rozważyć możliwość zastosowania celowanej trombolizy [5].

Wskazaniami do leczenia trombolitycznego w przypadku DVT są:

1) bolesny obrzęk siniczny kończyny (*phlegmasia cerulea dolens*),

2) ostra, proksymalna, masywna i objawowa DVT kończyn dolnych u wszystkich chorych,

3) zakrzepica w odcinku biodrowo-udowym u młodych pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia i wysokim ryzykiem powikłań odległych zakrzepicy, wynikających z niedrożności naczyń lub zespołu pozakrzepowego,

4) ostra objawowa zakrzepica żyły pachowej i/lub podobojczykowej związana z zespołem górnego otworu klatki piersiowej (TOS, *thoracic outlet syndrome*).

Tabela 1. Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego ostrego niedokrwienia kończyn

Bezwzględne
Incydent naczyniowo-mózgowy [w tym TIA (<i>transient ischaemic attack</i>)] w ciągu ostatnich dwóch miesięcy
Czynna skaza krwotoczna
Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego (< 10 dni)
Operacja neurochirurgiczna (wewnątrzczaszkowa, rdzeniowa) w ciągu ostatnich trzech miesięcy
Uraz czaszkowo-mózgowy w ciągu ostatnich trzech miesięcy
Ruchoma skrzepina w lewym sercu
Nieodwracalne niedokrwienie kończyn (ciężkie zaburzenia czucia i sztywność mięśni)
Względne duże
Resuscytacja krążeniowo-oddechowa w ciągu ostatnich 10 dni
Poważna operacja pozanaczyniowa lub uraz w ciągu ostatnich 10 dni
Biopsja w ciągu ostatnich 10 dni
Niekontrolowane nadciśnienie: ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg.
Przebicie naczyń niepoddającego się uciskowi
Guz wewnątrzczaszkowy
Niedawna operacja oka
Względne małe
Niewydolność wątroby, zwłaszcza z koagulopatią
Ciężka niewydolność nerek
Bakteryjne zapalenie wsierdza
Ciąża
Cukrzycowa krwotoczna retinopatia
Trombocyty < 100 000 / mm ³ , stężenie protrombiny < 50%

3. Przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego

Tromboliza jest przeciwwskazana u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia. Ze względu na to, że choroba nowotworowa oraz podeszły wiek nie zostały jednoznacznie określone jako czynniki wykluczające z leczenia, nie stanowią one jednoznacznego przeciwwskazania do trombolizy, ale zawsze trzeba rozważyć podwyższone ryzyko krwawienia. Przeciwwskazania do trombolizy podzielono na bezwzględne, względne duże i małe (tab. 1) [5, 6].

4. Metody i technika leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

Leczenie zabiegowe pacjentów z ALI może obejmować chirurgiczną tromboembolektomię albo wewnątrznaczyniową przezcewnikową trombolizę celowaną (CDT, *catheter-directed thrombolysis*) i/lub tromboaspirację. Należy wybrać technikę, która zapewni najszybsze przywrócenie przepływu tętniczego

przy najmniejszym ryzyku dla pacjenta. Tromboliza przezcewnikowa może zapewnić szybkie przywrócenie ukrwienia zagrożonej kończyny, szczególnie w przypadku świeżych zmian zakrzepowych, zakrzepicy pomostów naczyniowych i zakrzepicy w stencie [7, 8]. Ogromną zaletą trombolizy jest to, że w przeciwieństwie do chirurgicznej trombektomii, która usuwa zakrzep jedynie z dużych tętnic, tromboliza powoduje lizę skrzepu zarówno w dużych, jak i małych tętnicach oraz w łożysku tętniczo-kapilarnym.

4.1. Sposoby leczenia trombolitycznego

I. Tromboliza farmakologiczna to podawanie leków o działaniu trombolitycznym bez użycia mechanicznych urządzeń do trombektomii i jest podzielona na następujące podkategorie:

a) tromboliza ogólnoustrojowa odnosi się do trombolitycznego podawania leku przez cewnik dożylny umieszczony z dala od chorej kończyny (obecnie metoda zarzucona — nie będzie omawiana w ramach niniejszego dokumentu);

b) tromboliza przepływowa (*flow-directed thrombolysis*) odnosi się do trombolitycznego podawania

leku przez cewnik dożylny umieszczony w obwodowej części niedokrwionej kończyny, z użyciem opasek uciskowych lub bez, w celu skierowania leku do układu żylnego głębokiego;

c) przezcewnikowa tromboliza celowana (CDT, *catheter-directed thrombolysis*) dotyczy podawania leku trombolitycznego przez cewnik infuzyjny który jest umieszczony wewnątrz zakrzepu (w tętnicy lub żyły). Po założeniu cewnika prowadzony jest powolny wlew leku trombolitycznego do zakrzepu (przez cewnik, zwykle z wieloma otworami bocznymi np. typu Fountain). Przezcewnikowa tromboliza celowana wspomagana ultradźwiękami odnosi się do podawania leków trombolitycznych przez cewnik infuzyjny, który jednocześnie emituje energię fal ultradźwiękowych do skrzepliny (np. EkoSonic catheter; EKOS, Bothell, WA, USA).

2. Przecskórna trombektomia mechaniczna (PMT, *percutaneous mechanical thrombectomy*) to stosowanie wewnątrznaczyniowych urządzeń mechanicznych, które umożliwiają usuwanie skrzepliny poprzez fragmentację, macerację i/lub aspirację, bez podawania leku trombolitycznego (nie będzie omawiana ze względu na charakter dokumentu).

3. Farmakomechaniczna CDT (PDCT, *pharmacomechanical CDT*) odnosi się do rozpuszczania i usuwania skrzepliny poprzez jednoczesne stosowanie farmakologicznej CDT i PMT. Farmakomechaniczna CDT obejmuje kombinację technik, w tym stosowanie cewników infuzyjnych z wieloma bocznymi otworami, technikę pulsacyjnego rozpylania płynu w skrzeplinie ręcznie lub za pomocą urządzenia (np. AngioJet Rheolytic Thrombectomy System; Medrad, Warrendale, Pensylwania) z/lub bez izolacji segmentowej (odcinkowej) przy użyciu balonów zamontowanych na cewniku (np. Trellis Peripheral Infusion System; Covidien, Mansfield, Massachusetts). Powszechnie stosowane wspomagające techniki wewnątrznaczyniowe obejmują trombektomię aspiracyjną (użycie strzykawki do odsysania skrzepliny z żyły przez cewnik, urządzenie lub koszulkę), macerację balonową (użycie balonu do angioplastyki do maceracji lub fragmentacji skrzepliny), angioplastykę balonową i stentowanie.

4.2. Leki trombolityczne — ujęcie farmakologa

W przeszłości jako pierwszy środek fibrynolityczny stosowano pośredni, niespecyficzny dla fibryny aktywator plazminogenu — streptokinazę. Jej stosowanie zostało zaniechane ze względu na małą skuteczność, wzmożone ryzyko powikłań krwotocznych i silnie alergizujący charakter.

Jedynym niespecyficznym aktywatorem plazminogenu zarejestrowanym w Polsce do leczenia niedokrwienia kończyn jest urokinaza, obecnie jednak niedostępna

w Polsce, co mogłoby wykluczyć dużą grupę pacjentów z leczenia niedokrwienia kończyn czy zakrzepicy żyłnej metodą trombolizy.

Lekiem powszechnie dostępnym służącym do leczenia niedokrwienia mózgu, serca i zatoru tętnicy płucnej, ale niemającym w swoim wskazaniu zatoru i zakrzepu naczyń obwodowych jest r-tPA — alteplaza. Stosowana powszechnie na całym świecie, znajduje się w wytycznych wielu towarzystw naukowych, pomimo braku formalnej rejestracji. Dodatkowym argumentem za stosowaniem alteplazy jest fakt wycofania urokinazy z użycia między innymi w USA. Alteplaza jest obecnie najczęściej stosowanym i — co należy podkreślić — jedynym dostępnym w Polsce lekiem trombolitycznym. Jest ona specyficznym dla fibryny środkiem, który preferencyjnie aktywuje plazminogen związany z fibryną (tj. związany z zakrzepem — *clot-bound*). Jej wyższa specyficzność wobec fibryny ma tę zaletę, że powoduje zmniejszenie układowych powikłań krwotocznych.

Jest glikoproteiną (proteazą serynową), uzyskiwaną techniką rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomików chińskich, która w działaniu jest tożsama z endogennym tkankowym aktywatorem plazminogenu (nowe leki trombolityczne tzw. III generacji mają zmodyfikowaną strukturę względem t-PA i dzięki temu zmodyfikowane właściwości farmakologiczne, np. dłuższy czas działania) [9]. Alteplaza ulega aktywacji po połączeniu z fibryną i bezpośrednio aktywuje plazminogen do plazminy trawiącej białka skrzepliny, w tym głównie fibrynę. Zakrzep jest zbudowany z monomerów fibryny usieciowanych poprzez boczne łańcuchy lizyny, które mają wysokie powinowactwo do plazminogenu. Powinowactwo alteplazy do plazminogenu związanego z fibryną warunkuje jego aktywację głównie w obrębie skrzepu i skutkuje mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych w porównaniu z klasycznymi lekami fibrynolitycznymi o działaniu nieswoistym dla fibryny (streptokinaza, urokinaza). Względne powinowactwo do fibryny powoduje, że alteplaza umiarkowanie zmniejsza stężenie fibrynogenu we krwi, co skutkuje niewielkim uogólnionym działaniem fibrynolitycznym. Niedobór plazminogenu i podwyższone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu mogą zmniejszać działanie alteplazy.

Alteplaza to pierwszy r-tPA zarejestrowany do leczenia świeżego zawału serca (1987 rok), ostrej masywnej zatorowości płucnej (1990 rok), ostrego udaru niedokrwinnego mózgu (1996 rok) i przywrócenia drożności wkłucia centralnego lub innych cewników naczyniowych (2001) [10]. Obecnie lek ten w Polsce jest zarejestrowany w pierwszych trzech wskazaniach; nie jest zarejestrowany do stosowania w ostrym niedokrwieniu kończyn (warto odnotować, że charakterystyki produktów leczniczych dla alteplazy są różne

dla poszczególnych krajów UE i nie obowiązuje jeden wspólny dokument). Alteplaza jest stosowana w iniekcjach dożylnych lub dotętniczych. Dane farmakokinetyczne pochodzą głównie z badań prowadzonych w świeżym zawałe serca, co może mieć znaczenie w przypadku innych populacji chorych, szczególnie w starszym wieku. Model farmakokinetyczny jest dwukompartментowy. Okres półtrwania leku jest krótki — u zdrowych ochotników wynosi jedynie 3–6 minut w fazie alfa (głównie odpowiadającej dystrybucji) i 26–40 minut w fazie beta (głównie odpowiadającej eliminacji) [11–13]. Oznacza to, że po podaniu w bolusie, stężenie alteplazy w osoczu jest praktycznie nieoznaczalne po upływie 40 minut [14]. Stąd utrzymanie jej dłuższego działania wymaga podania w ciągłym wlewie dożylnym [15].

Z uwagi na budowę alteplaza jest metabolizowana w wątrobie z wytworzeniem rozpuszczalnych w wodzie niskocząsteczkowych frakcji, które są następnie usuwane z moczem. Metabolizm w dużym stopniu zależy od przepływu wątrobowego, jednak brakuje informacji o następstwach tego faktu dla dawkowania alteplazy. Nitrogliceryna, istotnie rozkurczając naczynia żylne i tym samym zwiększając przepływ wątrobowy, może zmniejszać skuteczność działania alteplazy [16].

Równoczesne stosowanie leków przeciwkrzepliwych, przeciwplatekcyjnych lub innych zwiększających ryzyko zaburzeń krzepnięcia będzie zwiększało ryzyko powikłań krwotocznych w przypadku leczenia alteplazą. Przeciwwskazania do stosowania alteplazy są zależne od wskazań do jej użycia i związane z ciężkością stanu klinicznego/rokowaniem oraz spodziewanymi korzyściami z zastosowania leczenia w kontekście możliwych działań niepożądanych oraz powikłań. Warto podkreślić, że również sposób użycia tego leku fibrynolitycznego może mieć wpływ na ograniczenia w podawaniu tj. podawanie ogólne jest bardziej niebezpieczne od CDT.

Powikłania krwotoczne są głównym działaniem niepożądanym alteplazy; ciężkie działania niepożądane, w tym objawowy krwotok śródmózgowy, są dość rzadkie (około 1%) i zależą oczywiście od dawki leku i wielu innych czynników wpływających na hemostazę. Reakcje anafilaktyczne są rzadkie (w trakcie produkcji powstają niewielkie ilości gentamycyny, która też może być przyczyną reakcji alergicznej) i najczęściej prowadzą się do obrzęku jamy ustnej, w tym obrzęku naczynioruchowego (prawdopodobnie w mechanizmie uwolnienia kinin zależnego od plazminy) oraz hipotonii. Z reguły objawy te dobrze reagują na leczenie lekami przeciwhistaminowymi oraz glikokortykosteroidami, jednak obrzęk naczynioruchowy może zagrażać życiu i wymagać intubacji chorego. Nie są dostępne dane immunologiczne wskazujące na długotrwałe wytwarzania

przeciwciał przeciwko cząsteczce rekombinowanego ludzkiego tkankowego aktywatora plazminogenu. Oznacza to, że lek może być wielokrotnie i bezpiecznie pod względem anafilaksji stosowany nawet w krótkich przedziałach czasu.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Actylise®, jedyne go dostępnego produktu zawierającej alteplazę w Polsce, roztwór (po zmieszaniu całego dostępnego w fiolkach zawartych w opakowaniu proszku i rozpuszczalnika; preparaty 10, 20 i 50 mg) zawiera 1 mg alteplazy w 1 ml. Możliwe jest dalsze rozcieńczanie sterylnym roztworem soli fizjologicznej (do rozcieńczania nie należy używać wody do wstrzykiwań ani roztworów węglowodanów do wlewów, np. glukozy, ze względu na wzrost zmętnienia) maksymalnie do stężenia 0,2 mg alteplazy w 1 ml. Leku nie należy mieszać z innymi (także z heparyną) w tej samej fiołce ani w tym samym cewniku. Alteplaza ma okres trwałości 2–3 lata i powinna być przechowywana w warunkach chroniących przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Po otwarciu alteplaza może być przechowywana w temperaturze 2–8°C do maksymalnie 24 godzin.

Protokoły przecewnikowego podawania alteplazy w zatorowości naczyń obwodowych są bardzo różne [17]. Stosowany różny czas trwania wlewu podtrzymującego działanie leku. Używanie mniejszych w dawek leków charakteryzuje się zbliżoną skutecznością, co dodatkowo, przy konieczności dłuższego wlewu, zmniejszało ryzyko powikłań krwotocznych.

Dawkowanie alteplazy

Zalecana dawka rt-PA to 0,5–1,0 mg/h lub rozpoczęcie od maksymalnej dawki wlewu 0,01 mg/kg/h przez cewnik infuzyjny przez 12–24 godziny. W trakcie podawania rt-PA można stosować wlew dożylny subterapeutycznych dawek niefrakcjonowanej heparyny z szybkością 300–500 j./h przez cewnik obwodowy albo przez koszulkę, z pominięciem początkowego bolusa heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*). Prawidłowy czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) powinien być osiągnięty dopiero po zakończeniu CDT.

5. Monitorowanie i warunki bezpieczeństwa leczenia fibrynolitycznego

W trakcie procedury CDT pacjent powinien pozostawać na sali podwyższonego nadzoru celem oceny parametrów życiowych i neurologicznych kończyny. Co 4–6 godzin należy monitorować stężenie fibrynogenu, ze względu na udokumentowany jego bezpośredni

związek z powikłaniami krwotocznymi. Jeśli stężenie fibrynogenu spadnie poniżej 150 mg/dl, należy zmniejszyć wlew r-tPA o połowę, a jeśli poziom spadnie poniżej 100 mg/dl, należy przerwać infuzję. Dodatkowo powinno się również co 4–6 godzin kontrolować poziom hemoglobiny oraz w przypadku stosowania wlewu heparyny — aPTT. Celem jest osiągnięcie subterapeutycznego poziomu aPTT < 50 sekund podczas podawania r-tPA i heparyny. Kontrola arteriograficzna/flebograficzna leczenia trombolitycznego powinna być wykonana po 12–36 godzinach od rozpoczęcia tego leczenia. Możliwe są wówczas następujące opcje:

1. Kontynuacja wlewu alteplazy i kolejna kontrola za 12–36 h.

2. Repozycja/wymiana cewnika (tak, aby „część robocza” znalazła się w pozostałej skrzeplinie) i kolejna kontrola za 12–36 h.

3. Zakończenie leczenia trombolitycznego i następne leczenie przyczynowe: angioplastyka/stentowanie przyczyny zakrzepicy naczynia bądź operacja klasyczna usuwająca tę przyczynę (oraz usunięcie dostępu naczyniowego).

4. Zakończenie leczenia i usunięcie dostępu naczyniowego.

5. Procedura rzadko wymaga kontynuacji powyżej 48 godzin, maksymalnie do 72 h. Po tym czasie infuzja musi zostać przerwana, a cewnik usunięty. Całkowita dawka rt-PA nie powinna przekroczyć 100 mg [18]. Po zakończeniu CDT i usunięciu dostępu stosuje się ręczny ucisk bądź systemy zamykające w celu uzyskania hemostazy, po czym chory pozostaje unieruchomiony w łóżku przez 6–24 godziny. Leczenie przeciwzakrzepowe na poziomie terapeutycznym wznawia się w ciągu 2 godzin po uzyskaniu hemostazy. Jeśli w trakcie CDT stosowano UFH, nie podaje się bolusa. U chorych otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową kontnuuje się dotychczasowy schemat terapii. Antagonistów witaminy K lub bezpośrednie doustne antykoagulanty (w zależności od wskazań) podaje się w tym samym dniu, co usunięcie koszulki.

6. Powikłania leczenia fibrynolitycznego

Głównym powikłaniem po podaniu trombolitycznego jest krwawienie, które może skutkować przerwaniem terapii. Krwawienia występują w 13–30% przypadków, w tym najgroźniejsze krwawienie wewnątrzczaszkowe w 0,4–2,3% [19]. W przypadku ciężkich powikłań krwotocznych stosuje się przetoczenie preparatów krwi, krioprecypitatu, świeżo mrożonego osocza i płytki krwi oraz leki przeciwfibrynolityczne (kwas traneksamowy).

7. Wczesne i odległe wyniki leczenia fibrynolitycznego zakrzepicy tętnic i żył obwodowych

W przypadku ALI w stopniu IIa, CDT ma przewagę nad leczeniem chirurgicznym [20, 21]. W ostatnim czasie również w przypadku kategorii IIb stosowana jest terapia wewnątrznaczyniowa obejmująca oprócz trombolizy miejscowej, PMT. Takie postępowanie daje zbliżone rezultaty rewaskularyzacji z jednocześnie niższym wskaźnikiem śmiertelności 30-dniowej w porównaniu z operacją otwartą [22–24].

8. Podsumowanie

Alteplaza jest nowoczesnym, skutecznym lekiem trombolitycznym i powinna być stosowana w leczeniu miejscowym zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Ze względu na brak powyższego wskazania w charakterystyce produktu leczniczego, do zastosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi konieczne jest uzyskanie odrębnej zgody chorego.

Opinie prawne w przedmiocie dopuszczalności stosowania produktu leczniczego Alteplaza zawarto w załącznikach I i 2.

Konflikt interesów

Brak.

Piśmiennictwo:

1. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, et al. TASC Steering Committee, TASC Steering Committee, TASC II Working Group, TASC II Working Group, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33 Suppl 1(2): S1–75, doi: [10.1016/j.ejvs.2006.09.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024), indexed in Pubmed: [17140820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140820/).
2. Patel NH, Krishnamurthy VN, Kim S, et al. CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. J Vasc Interv Radiol. 2013; 24(1): 3–15, doi: [10.1016/j.jvir.2012.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.09.026), indexed in Pubmed: [23273693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273693/).
3. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017; 135(12): e726–e779, doi: [10.1161/CIR.0000000000000471](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471), indexed in Pubmed: [27840333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840333/).
4. Fluck F, Augustin AM, Bley T, et al. Current Treatment Options in Acute Limb Ischemia. Rofo. 2020; 192(4): 319–326, doi: [10.1055/a-0998-4204](https://doi.org/10.1055/a-0998-4204), indexed in Pubmed: [31461761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461761/).
5. Gloviczki P. Choroby żył i układu limfatycznego. Medipage, Warszawa 2020.

6. Marquis-Gravel G, Tremblay-Gravel M, Lévesque J, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmark approach for femoral artery access in coronary angiography: A randomized controlled trial and a meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*. 2018; 31(4): 496–503, doi: [10.1111/joic.12492](https://doi.org/10.1111/joic.12492).
7. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion, a consensus document. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S337e49.
8. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg*. 1996; 172(2): 105–112, doi: [10.1016/S0002-9610\(96\)00129-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00129-8), indexed in Pubmed: [8795509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8795509/).
9. Jongkind V, Earnshaw JJ, Bastos Gonçalves F, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020; 59(2): 173–218, doi: [10.1016/j.ejvs.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006), indexed in Pubmed: [31899099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899099/).
10. Actilyse. Summary of Product Characteristics. https://www.boehringer-ingenheim.pl/sites/pl/files/documents/poland_pdf/actilyse_20_chpl2019.pdf (15.10.2020).
11. Acheampong P, Ford GA. Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012; 8(2): 271–281, doi: [10.1517/17425255.2012.652615](https://doi.org/10.1517/17425255.2012.652615), indexed in Pubmed: [22248305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248305/).
12. Tanswell P, Seifried E, Su PC, et al. Pharmacokinetics and systemic effects of tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 46(2): 155–162, doi: [10.1038/clpt.1989.120](https://doi.org/10.1038/clpt.1989.120), indexed in Pubmed: [2503283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2503283/).
13. Verstraete M, Bounameaux H, de Cock F, et al. Pharmacokinetics and systemic fibrinolytic effects of recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; 235(2): 506–512, indexed in Pubmed: [4057083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4057083/).
14. Nilsson T, Wallén P, Mellbring G. In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator. *Scand J Haematol*. 1984; 33(1): 49–53, doi: [10.1111/j.1600-0609.1984.tb02209.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1984.tb02209.x), indexed in Pubmed: [6431604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6431604/).
15. Kane I, Sandercock P. Alteplase: thrombolysis for acute ischemic stroke. *Therapy*. 2005; 2(5): 709–716, doi: [10.1586/14750708.2.5.709](https://doi.org/10.1586/14750708.2.5.709).
16. Tanswell P, Seifried E, Stang E, et al. [Recombinant tissue-type plasminogen activator: pharmacokinetics and effect on the hemostasis system of the human]. *Klin Wochenschr*. 1988; 66 Suppl 12(3): 40–49, indexed in Pubmed: [2450222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2450222/).
17. Romeo F, Rosano GM, Martuscelli E, et al. Concurrent nitroglycerin administration reduces the efficacy of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Am Heart J*. 1995; 130(4): 692–697, doi: [10.1016/0002-8703\(95\)90065-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90065-9), indexed in Pubmed: [7572574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7572574/).
18. Ebben HP, Jongkind V, Wisselink W, et al. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 57(5): 667–675, doi: [10.1016/j.ejvs.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.11.018), indexed in Pubmed: [31005512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005512/).
19. Giannakakis S, Galyfos G, Sachmpazidis I, et al. Thrombolysis in peripheral artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 11(4): 125–132, doi: [10.1177/1753944716687517](https://doi.org/10.1177/1753944716687517), indexed in Pubmed: [28164744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164744/).
20. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, et al. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion. *Br J Surg*. 2014; 101(9): 1105–1112, doi: [10.1002/bjs.9579](https://doi.org/10.1002/bjs.9579), indexed in Pubmed: [24965149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965149/).
21. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Tsetis D, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower-limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011; 34(6): 1123–1136, doi: [10.1007/s00270-011-0258-z](https://doi.org/10.1007/s00270-011-0258-z), indexed in Pubmed: [21882081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882081/).
22. Kessel DO, Berridge DC, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1): CD000985, doi: [10.1002/14651858.CD000985.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000985.pub2), indexed in Pubmed: [14973961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973961/).
23. Hage AN, McDevitt JL, Chick JF, et al. Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly. *Semin Intervent Radiol*. 2018; 35(5): 453–460, doi: [10.1055/s-0038-1676321](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676321), indexed in Pubmed: [30728661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728661/).
24. Valle JA, Waldo SW. Current Endovascular Management of Acute Limb Ischemia. *Interv Cardiol Clin*. 2017; 6(2): 189–196, doi: [10.1016/j.iccl.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.12.003), indexed in Pubmed: [28257767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257767/).
25. Ebben H, Jongkind V, Wisselink W, et al. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019; 57(5): 667–675, doi: [10.1016/j.ejvs.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.11.018).

Józefów, dnia 9 grudnia 2020 r.

Prof. Bronisław Sitek

Dr hab. Magdalena Sitek

Mgr Albert Pielak

**Opinia prawna w przedmiocie dopuszczalności stosowania produktu leczniczego
Alteplaza w przypadku zakrzepicy tętnic i żył obwodowych**

1. Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii prawnej jest możliwość dopuszczalności stosowania produktu leczniczego o nazwie Alteplaza w celu leczenia trombolitycznego w przypadku niedokrwienia kończyn dolnych. W temacie możliwości stosowania ww. produktu leczniczego zostało opracowane stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej. Autorami tego stanowiska są prof. T. Jakimowicz, prof. Z. Kasiński, prof. M. Niewada, dr n. med. W. Hendiger, prof. A. Jawień, prof. T. Zubilewicz, którzy niewątpliwie są wybitnymi specjalistami z zakresu chirurgii naczyniowej i farmakologii klinicznej. W przygotowanym stanowisku specjaliści wskazali na sposób działania tego leku i ewentualne zagrożenia w przypadku niedokrwienia kończyn dolnych. W konkluzji stanowiska czytamy: *Alteplaza jest nowoczesnym, skutecznym lekiem trombolitycznym i może być stosowana w leczeniu miejscowym zakrzepicy żyłnej i tętniczej.*

Produkt leczniczy o nazwie Alteplaza jest w Polsce zarejestrowany, a tym samym dopuszczony do obrotu. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej: ChPL) produktu leczniczego o nazwie Alteplaza jest lekiem powszechnie dostępnym służącym do leczenia niedokrwienia mózgu, serca, i zatoru tętnicy płucnej. W dokumencie tym nie ma wskazania do stosowania go w przypadku zatoru i zakrzepu naczyń obwodowych kończyn dolnych. W tym zakresie jego stosowania może być on uznany jako produkt leczniczy zaliczany do kategorii *off-label*.

2. Rejestracja produktów leczniczych a stosowanie produktów leczniczych off-label

Co do zasady produkty lecznicze są dopuszczone do obrotu wówczas, gdy została wydana decyzja o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Taka decyzja

jest poprzedzona procedurą rejestracyjną, w trakcie której weryfikuje się produkt leczniczy pod kątem jego jakości, bezpieczeństwo i skuteczności. Tylko leki zarejestrowane są dopuszczone do obrotu na terenie danego państwa lub obszaru gospodarczego. W przedsiębiorstwach farmaceutycznych za rozpoczęcie procedury rejestracyjnej odpowiadała dział *Regulatory Affairs*. W Polsce rejestracją produktów leczniczych zajmują się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Organizacja i działanie tego urzędu opiera się na przepisach ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 994) (dalej p.f.) oraz dyrektywę 2001/03/WE, mającą na celu ujednolicenie procedur rejestracyjnych w obszarze Unii Europejskiej¹. Zgodnie z przepisami prawa polskiego, proces dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu nie powinien przekraczać 210 dni. Jednak w przypadku leków innowacyjnych rejestracja może zająć od 2 do 5 lat.

Po przeprowadzeniu procedury rejestracyjnej w stosunku do konkretnego produktu leczniczego, w konsekwencji jego stosowania i prowadzenia dalszych nad nim badań klinicznych często odkrywane są nowe jego zastosowania czy przeciwwskazania, nieujęte w ChPL². Tak jest w przypadku produktu leczniczego Alteplaza. Nie można zatem przypisać zarejestrowanym produktom leczniczym i ich właściwościom określonym w ChPL absolutnej pewności i ostateczności co do zakresu jego stosowania. Nie można też z faktu rejestracji leku wyprowadzać też twierdzenia o 100% bezpieczeństwie pacjenta. Uwaga ta jednak nie podważa wartości procedury rejestracyjnej produktów leczniczych, lecz otwiera dyskusję nad możliwością i zasadami dalszego stosowania leków rejestrowanych w nowych przypadkach nieujętych w ChPL oraz nad możliwością stosowania produktów leczniczych niezarejestrowanych – *off-label*.

Zresztą współcześnie w procedurach leczniczych daje się zaważyć coraz częstsze stosowanie produktów leczniczych zarejestrowanych w nowych przypadkach nieujętych w ChPL oraz produktów leczniczych niezarejestrowanych - *off-label*. Praktyka ta jest związana z dynamicznym rozwojem badań medycznych i farmaceutycznych nad dotychczas znanymi i stosowanymi powszechnie oraz nowymi produktami leczniczymi i metodami leczenia. W konsekwencji powstają coraz to nowsze, lepsze i skuteczniejsze produkty lecznicze od tych, które zostały ujęte w rejestrze produktów leczniczych.

¹ M. Krekora, M. Świerczyński, E. Traple. *Prawo farmaceutyczne*, Warszawa 2012, s. 59 n.

² J.M. Ceck, E.D. Azari, *FDA, off-label use and informed consent: debunking myths and miss conceptions*, *Forrd and Drug Law Journal*, nr 53/1998, s. 72; M.Z. Johns, *Informed consent: requiring doctors to disclose off-label prescriptions and conflicts of interest*, *Hasting Law Journal* nr 58/2006-2 E007, s. 976.

W Stanach Zjednoczonych od dawna w literaturze medycznej odnotowuje się aplikowanie produktów leczniczych *off-label* na poziomie około 21% wszystkich przypadków stosowania leków³. Zjawisko to obejmuje również stosowanie produktów leczniczych zarejestrowanych do nowych przypadków klinicznie zbadanych. Ponadto, w wielu przypadkach dochodzi do używania produktów leczniczych spoza rejestru w sytuacji, gdy na dane schorzenie nie został zarejestrowany żaden produkt leczniczy (dotyczy to zwłaszcza chorób rzadko występujących, czyli tzw. chorób sierocych). Według I. Vrancken'a "*off-label prescription is a widely accepted practice*"⁴.

To coraz powszechniejsze zjawisko zauważa w pewnym stopniu polski ustawodawca. W art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 357) polski ustawodawca zezwolił na objęcie refundacją leku poza wskazaniami. Decyzję taką może podjąć minister właściwy do spraw zdrowia, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego w odpowiedniej dziedzinie medycyny. Z kolei w art. 12 tejże ustawy ustawodawca postanowił, że Minister właściwy do spraw zdrowia, podejmuje tę decyzję mając na uwadze uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych.

3. Stosowanie produktów leczniczych z perspektywy zasad konstytucyjnych i ustawowych

Stosowanie rejestrowanych produktów leczniczych do nowych przypadków, nieujętych w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* zawsze wymaga pogłębionej analizy zasad konstytucyjnych i przepisów prawa polskiego pod kątem praw podstawowych. do których należy zaliczyć prawo pacjenta do zdrowia i życia. Z tymi prawami koresponduje obowiązek państwa do zapewnienia każdemu obywatelowi prawa do ochrony zdrowia i życia na jak najwyższym poziomie. W praktyce realizacja tego obowiązku państwa została przełożona na system ochrony zdrowia⁵.

³ Na podstawie badań przeprowadzonych w 2006 na terytorium Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. Zob. R. Dresser, J. Frader, *Off-Label prescribing: a call for heightened professional and government oversight*, Journal of Law, Medicine and Ethics, nr 37/2009, s. 476; M. Kane, *Off-label use: pros and cons*, Albany Law Journal of Science and Technology, nr 19/2009, s. 581-582; I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, European Journal of Health Law nr 22/2015, s. 168. W przypadku niektórych dziedzin medycyny współczynnik ten jest znacznie wyższy. Zob. S.M. Stahl, *Off-label prescribing – best practice or malpractice?*, CNS Spectrum 18/2013, s. 1.

⁴ I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, European Journal of Health Law nr 22/2015, s. 168.

⁵ Postawę organizacji działalności leczniczej w Polsce stanowi ustawa z 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 295).

Na uwagę zasługuje fakt skonstruowania przez ustrojodawcę prawa do ochrony zdrowia, prawa do życia oraz ochrony godności człowieka (o źródłowym charakterze). Konstrukcje te są ściśle ze sobą powiązane. Jak stwierdzono w wyroku Trybunału Konstytucyjnego z dnia 7 stycznia 2004 r. (K 14/03, OTK-A 2004, Nr 1, poz. 1): "Nie ulega wątpliwości, że z art. 30 i 38 Konstytucji wyjątkowo mocno, wręcz nierozdzielnie związany jest art. 68 Konstytucji. Ochrona zdrowia jest ściśle związana z ochroną życia, a prawo do życia z godnością człowieka. Prawo do ochrony zdrowia, to przede wszystkim prawo do zachowania życia i jego obrony, gdy jest zagrożone".

Prawidłowa wykładnia art. 68 ust. 1 Konstytucji RP zasadza się na dostępności, w najszerszym możliwym zakresie, do świadczeń zdrowotnych zgodnych z aktualną wiedzą medyczną. Nie ulega wątpliwości, że zakres przedmiotowy tego prawa jest uwarunkowany ekonomicznymi możliwościami państwa. Stąd ustrojodawca w art. 68 ust. 2 zd. 2 Konstytucji RP stwierdza, że *warunki i zakres udzielania świadczeń określa ustawa*. Takie rozwiązanie w Konstytucji RP jest odzwierciedleniem uregulowań międzynarodowych⁶. Ważne jest tutaj sformułowanie użyte w art. 12 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych, w którym stwierdzono, że *państwa-strony uznają prawo "każdego" do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia fizycznego i psychicznego*. Prawo do zdrowia nie może być zatem utożsamiane z prawem jednostki do przetrwania czy egzystowania, lecz musi to być dążenie państwa, systemu zdrowia i lekarzy do zapewnienia jednostce maksymalnego poziomu ochrony zdrowia w danych warunkach ekonomicznych i naukowych⁷.

Wprost kwestię tę reguluje ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Według art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o Prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 849) *Pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej*. Z kolei w art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 514) (dalej: *uzł.*) ustawodawca stwierdził, że *Lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością*. Z przytoczonych przepisów

⁶ Np. art. 25 Powszechnej Deklaracji Praw Człowieka czy art. 12 Międzynarodowego Paktu Praw Gospodarczych, Społecznych i Kulturalnych.

⁷ M. Piechota, *Konstytucyjne prawo do ochrony zdrowia jako prawo socjalne i prawo podstawowe*, Roczniki Administracji i Prawa 12 (2012), s. 93-104.

Konstytucji RP oraz przepisów ustawowych wynika obowiązek państwa do zapewnienia opieki zdrowotnej każdemu obywatelowi, zaś na lekarza został nałożony obowiązek leczenia pacjentów ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej.

Nie ulega wątpliwości, że prawo do ochrony zdrowia wynikające z art. 68 Konstytucji RP oraz innych powyżej zanalizowanych ustaw może być ograniczane na podstawie art. 31 ust. 3 Konstytucji. Przepisy tego artykułu należy widzieć przez pryzmat wolności prowadzenia badań i stosowania środków leczniczych. Instrumentem ograniczającym tę wolność jest rejestr produktów leczniczych. Zapewnia on jeszcze bezpieczeństwo pacjentom w zakresie stosowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu. Z tej perspektywy dochodzi zatem do zderzenia kilku wartości, tj. bezpieczeństwa pacjenta, prawa do zdrowia i życia pacjenta, a z tym prawem związany jest obowiązek lekarza do leczenia pacjentów ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. Ważenie poszczególnych praw jest zawsze zdaniem trudnym. Borykają się z tym sądy krajowe i Europejski Trybunał Praw Człowieka, a przede wszystkim doktryna.

Niewątpliwie bezpieczeństwo pacjenta jest zawsze powiązane ze stosowaniem sprawdzonych procedur i produktów leczniczych. Jednocześnie, jak zostało to już powyżej wskazane, postęp w naukach medycznych i farmaceutycznych niesie ze sobą coraz to nowsze i skuteczniejsze produkty lecznicze, gwarantujące lepszą jakość leczenia i zdrowia. Naszym zdaniem tego konfliktu wartości nie można jednoznacznie rozstrzygnąć na etapie jednej opinii prawnej. Należy jednak przyjąć, że spośród wszystkich tych praw człowieka na pierwsze miejsce wysuwa się zdrowie i życie pacjenta.

W kontekście opinii Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej można stwierdzić, że stosowania leku Altaplaza poza wskazaniami zawartymi w ChPL, jest zgodne z aktualną wiedzą medyczną.

Konieczne jednak jest wyjaśnienie jeszcze jednej kwestii stosowania leku poza wskazaniami zawartymi w ChPL, czy praktyka stosowania produktu leczniczego *of-label*, nie wpada w reżim eksperymentu leczniczego lub badawczego? Rozwiązanie tej kwestii nie jest jednoznaczne i oczywiste. Trudno jest przeprowadzić rozgraniczenie pomiędzy tym, kiedy stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy leków *off-label* jest leczeniem, a kiedy eksperymentem klinicznym. Wydaje się, że rozstrzygnięcie tego problemu należy szukać w motywacji lekarza (czytaj: w jego wiedzy medycznej) decydującego się na stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami leczniczymi, czyli stosowanie leków *off-label*. Na korzyść takiego stanowiska zawsze przemawiają badania kliniczne i opracowania

naukowe wybitnych specjalistów z danej materii. W przypadku produktu leczniczego Alteplaza za taką podstawę należy uznać stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

W konsekwencji powyższej analizy powstaje pytanie czy prawo pacjenta do zdrowia i życia może być ograniczone poprzez stosowanie tylko produktów leczniczych rejestrowanych? Czy też taka praktyka nie byłaby ograniczeniem wolności badań naukowych? A w końcu, czy taka praktyka nie uniemożliwiłaby lekarzom leczenie pacjentów zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz na jak najwyższym poziomie? Jako kryterium materialne odpowiedzi na postawione pytania można by hipotetycznie wskazać na zdrowie publiczne, wyrażające się w bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jednakże trudno byłoby wartość bezpieczeństwa pacjenta nie zrównoważyć niespotykanym dotąd w historii ludzkości postępem, który dokonuje się w naukach medycznych i farmakologicznych. Zawsze pozostaje pytanie o proporcjonalność i oględność takich rozwiązań. W tej perspektywie generalna norma zakazująca w każdym przypadku stosowania rejestrowanego produktu leczniczego poza wskazaniami w ChPL nie przeszłaby testu proporcjonalności. Proporcjonalność jest metazasadą prawa konstytucyjnego, która pozwala rozstrzygnąć konflikty między konkurującymi wartościami. Pozwala ona unikać rozwiązań skrajnych. Umożliwia ona na ograniczanie władczych ograniczeń co do praw i wolności jednostki⁸. Ta metazasada pozwala zatem lekarzowi na stosowanie takich metod i środków medycznych, które zgodnie z jego przekonaniem i wiedzą medyczną mogą być skuteczne dla procesu leczenia pacjenta, czyli ratowania jego zdrowia i życia.

Ponadto, należy wskazać, że odnośnie do kryterium formalnego, nie istnieje w polskim systemie prawnym ogólny przepis, który zakazywałby stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label*.

4. Rola Charakterystyki Produktu Leczniczego

Z technicznego punktu widzenia Charakterystyka Produktu Leczniczego jest załącznikiem *sui generis* do zezwolenia dopuszczającego produkt leczniczy do obrotu. ChPL jest dokumentem będącym jednym ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej. Na jego podstawie lekarz może podjąć decyzję o przepisaniu leku pacjentowi. Ponadto ChPL stanowi podstawę do refundacji leków dla pacjenta.

⁸ A. Śledzińska-Simon, *Analiza proporcjonalności ograniczeń konstytucyjnych praw i wolności. Teoria i praktyka*, Wrocław 2019, s. 23-24.

Podstawę prawną dla zbudowania ChPL stanowi art. 11 p.f. oraz art. 11 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 roku w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Co do zasady do obrotu dopuszczone są produkty lecznicze, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zgodnie z art. 18a ust. 4 p.f. pozwolenie dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wydaje Prezes Urzędu Rejestracji zgodnie z zatwierdzonymi w trybie procedury zdecentralizowanej raportem oceniającym, Charakterystyką Produktu Leczniczego, oznakowaniem opakowań oraz ulotką w terminie 30 dni od dnia ich zatwierdzenia.

Projekt Charakterystyki Produktu Leczniczego przygotowuje wnioskodawca (art. 10 ust. 2 pkt. 11 p.f.). Zawiera on szereg danych, przede wszystkim: nazwę produktu, moc produktu, skład jakościowy i ilościowy, postać farmaceutyczną, dane kliniczne (w tym w szczególności wskazania do stosowania, dawkowanie, przeciwwskazania, interakcje z innymi produktami leczniczymi, działania niepożądane itd.), właściwości farmakologiczne, dane farmaceutyczne, dane podmiotu odpowiedzialnego (art. 11 ust. 1 p.f.).

To co jest jednak ważne z punktu widzenia niniejszej opinii prawnej to to, że ChPL nie ma charakteru normatywnego, czyli nie jest aktem prawnym ani aktem administracyjnym. Dokument ten stwierdza tylko stan wiedzy o określonym produkcie leczniczym w momencie jego sporządzenia i to tylko w takim zakresie, w jakim wymaga tego ustawodawca w art. 11 ust. 1 p.f. oraz chce podmiot składający wniosek o pozwolenie na wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu.

Można zatem stwierdzić, że Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera dane aktualne na dzień składania wniosku o rejestrację produktu leczniczego. Praktyka kliniczna wykazuje, że aktualna wiedza medyczna niejednokrotnie nie pokrywa się z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Stąd w doktrynie można spotkać się z poglądem, według którego ChPL nie przystaje do aktualnej wiedzy medycznej oraz wytycznych organizacji lekarskich wydanych *ex post*⁹. W konsekwencji, rozdzwięk między aktualną wiedzą medyczną a danymi zawartymi w ChPL musi rzutować na decyzje i czynności lekarza, który jest zobowiązany do permanentnego podnoszenia wiedzy medycznej i w rezultacie tego do stosowania najlepszych metod leczenia pacjenta.

Powyższy tok myślenia znajduje swoje odzwierciedlenie w wyroku Sąd Apelacyjny w Warszawie, zwłaszcza w uzasadnieniu do wyroku z dnia 14 lutego 2014 r., sygn. akt VI ACa

⁹ P. Kwinta, Stosowanie leków poza rejestracją u dzieci, Przegląd Lekarski nr 68/2011, s. 2-3.

1000/13: „Z uwagi na nieustanny postęp wiedzy medycznej lekarz musi dysponować odpowiednią swobodą umożliwiającą mu stosowanie leków w sposób dostosowany do aktualnych osiągnięć medycyny i potrzeb konkretnego pacjenta”. Jeszcze dobitniej wyraził podobny pogląd Sąd Najwyższy w uzasadnieniu do wyroku z dnia 24 listopada 2011 r., sygn. akt. I CSK 69/11, zgodnie z którym lekarz „(..) w żadnym razie nie może być związany sposobem dawkowania leku określonym w charakterystyce produktu leczniczego”¹⁰. W podobnym kierunku podąża Sąd Najwyższy w uchwale z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt: III CZP 58/11, OSNC 2012, Nr 5, poz. 59. Można zatem przyjąć, że wykształciła się klarowna i jednolita linia orzecnicza umożliwiająca lekarzowi stosowanie produktów leczniczych również bez zarejestrowanych wskazań w ChPL czy produktów leczniczych – *off-label*, jeśli badania naukowe nie budzą wątpliwości co do negatywnych skutków takiego produktu.

W świetle powyższych zapatrywań ChPL nie ma bezwzględnej mocy wiążącej i nie petryfikuje sposobu stosowania danego leku. Jest to tylko i wyłącznie element wniosku o rejestrację produktu leczniczego. Jednocześnie nie można odmówić wiążącego charakteru dla stosowania aktualnej wiedzy medycznej, która jest jednym z kryteriów oceny prawidłowego wykonywania zawodu przez lekarza. Status opinii naukowej mogą mieć m.in. wytyczne opublikowane przez Towarzystwa Naukowe, składające się z najwybitniejszych znawców danego tematu. Stąd w art. 56 Kodeksu Etyki Lekarskiej postanowiono, że: *Powinnością każdego lekarza jest stałe uzupełnianie i doskonalenie swej wiedzy i umiejętności zawodowych.*

5. Prawna klasyfikacja działania lekarza stosującego produkty lecznicze *off-label*

Istotne zagadnienie refleksowe stanowi problem klasyfikacji ordynowania produktów leczniczych w innych celach niż te wymienione w ChPL. W ogólnym zarysie można wyróżnić w tym zakresie trzy stanowiska doktryny prawa medycznego.

Według pierwszego stanowiska stosowanie produktów medycznych *off-label* należy traktować jako eksperyment medyczny¹¹, co niesie za sobą restrykcyjne obwarowania prawne związane z dopuszczalnością i przebiegiem eksperymentu. Zgodnie z art. 29 uzl. na

¹⁰ W tym miejscu należy zauważyć, że można rozróżnić wąskie i szerokie rozumienie pojęcia stosowania produktu leczniczego *off-label*. Pierwsze z nich odnosi się do odstąpienia od określonego w ChPL dawkowania. Drugie natomiast zasadza się na rozminięciu się ze wskazaniami do stosowania.

¹¹ S.R. Salbu, *Off label use, prescription, and marketing of FDA-approved drugs: an assessment of legislative and regulatory policy*, Florida Law Review nr 51/1999, s. 204; J. Zajdel, *Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne prawem?* Gazeta Lekarska 2010, nr 12, s. 24.

przeprowadzenie eksperymentu medycznego wymagana jest m.in. zgoda niezależnej komisji bioetycznej.

Drugi pogląd sprowadza się do twierdzenia, że stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* stanowi zwykle świadczenie usług medycznych o charakterze terapeutycznym¹², z czym związane jest stosowanie ogólnego reżimu prawa medycznego.

W literaturze światowej spotyka się jeszcze trzeci pogląd, o wyższym stopniu skomplikowania i trudny *de lege lata* do zaakceptowania na gruncie prawa polskiego. Według tego stanowiska przedmiotowe działanie traktowane jest jako innowacyjna terapia (*innovative therapy*)¹³, która nie kwalifikowana jako eksperyment medyczny, ale też nie jest jednocześnie „zwykłym” świadczeniem zdrowotnym. Ostatnie rozwiązanie musi zostać pominięte w dalszych rozważaniach ze względu na brak pośredniego reżimu między standardowym świadczeniem zdrowotnym a szczególnym świadczeniem zdrowotnym (eksperymentem badawczym lub leczniczym) w prawie polskim.

Należy stwierdzić, że nie jest uprawnione aprioryczne traktowanie stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label* jako eksperymentu leczniczego, co zostało już wcześniej omówione¹⁴. Odmierna konstatacja była by sprzeczna z brzmieniem art. 21 ust. 2 zd. 1 uzł, który stanowi, że eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej.

W przypadku istnienia odpowiednio udokumentowanych badań, leczenie poza wskazaniami nie jest wprowadzaniem nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod w rozumieniu przytoczonego przepisu. Działanie produktu leczniczego w takiej sytuacji powinno zostać potraktowane jako część aktualnej wiedzy medycznej, co wyklucza traktowanie jej jako eksperymentu badawczego czy leczniczego.

Podczas szerokiego użycia klinicznego leku Alteplaza ujawniono pożądane efekty jego działania również w przypadku leczenia zakrzepicy tętnic i żył obwodowych. Dowodem tego jest stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej. W związku z tym nie można

¹² R. Dresser, J. Frader, *Off-Label prescribing: a call for heightened professional and government oversight*, *Journal of Law, Medicine and Ethics*, nr 37/2009, s. 479; A. Siwiec, *Off-label use of medicinal products*, *IUS NOVUM* nr 1/2018, s. 7-17; O. Luty, *Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilnoprawna lekarza cz. II*, *Prawo i Medycyna* nr 2/2014, s. 132-150.

¹³ I. Vrancken, *Off-label Prescription of Medication*, *European Journal of Health Law* nr 22/2015, s. 171-186.

¹⁴ L. Bosek, E. Gałązka, w: *System Prawa Medycznego. Szczególne świadczenia zdrowotne*, t. 2, L. Bosek (red.), Warszawa 2018, s. 61.

zaklasyfikować stosowania przedmiotowego produktu leczniczego poza wskazaniami jako eksperymentu medycznego.

De lege lata powinno się klasyfikować aplikowanie produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL jako udzielenie „zwykłego” świadczenia zdrowotnego, jeżeli jego skuteczność wynika z aktualnej wiedzy medycznej. Tym bardziej, że w innych obszarach stosowania dopuszczonego w ChPL jego działanie jest bardzo podobne, a co wynika ze wcześniej przytoczonego stanowiska Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

Oczywiście powstaje problem kwalifikacji czy dana terapia należy już do aktualnej wiedzy medycznej czy też nie. W razie sporu sądowego kwestia ta powinna być rozstrzygana przez biegłych sądowych. Ciekawe, aczkolwiek nieznane polskiemu systemowi rozwiązanie w tym zakresie przyjęto w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w stanie Kalifornia w odniesieniu do opieki psychiatrycznej, gdzie dla stosowania leków poza wskazaniami w ChPL oraz leków *off-label* wymaga się potwierdzenia takiej możliwości w co najmniej dwóch recenzowanych artykułach naukowych w uznanym piśmiennictwie medycznym (*should be supported by two articles from major peer-reviewed medical journals*)¹⁵.

Dodatkowo, z ordynowaniem produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami wiąże się konieczność odebrania zgody pacjenta na udzielenie świadczenia. Forma wyrażenia zgody uzależniona jest od stopnia ryzyka, które niesie za sobą udzielenie świadczenia zdrowotnego dla pacjenta. W przypadku stosowania leku Alteplaza należy zaznaczyć, że co do zasady, będzie to świadczenie w reżimie art. 34 uzł (stwarzające podwyższone ryzyko dla pacjenta). Konieczne będzie więc, dla celów dowodowych (*ad probationem*), wyrażenie pisemnej zgody przez pacjenta. Zgoda powinna być poprzedzona udzieleniem pacjentowi pełnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu.

Należy opowiedzieć się za wzmocnieniem obowiązku informacyjnego lekarza w przypadku ordynowania produktów leczniczych poza wskazaniami określonymi w ChPL. Warto zauważyć, że jeśli pacjent leczony jest lekiem zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, to swoje informacje może uzupełnić zapoznając się z ulotką załączoną do produktu leczniczego. Pacjent, któremu ordynuje się produkt leczniczy poza wskazaniami zawartymi w ChPL czy produkt leczniczymi *off-label* nie ma takiej możliwości. Lekarz powinien możliwie szeroko

¹⁵ D.A. Willick, *Cautionary tale about off label prescribing*, *California Psychiatrist: The Newsletter of the California Psychiatric Association*, nr 27/2012, s. 3-4.

wypełnić swój obowiązek informacyjny w przypadku stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami czy produktu leczniczego *off-label*.

6. Należyta staranność lekarska

Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należyłą starannością¹⁶.

Obowiązkowi lekarskiemu odpowiada prawo pacjenta do świadczeń zdrowotnych udzielanych z należyłą starannością przez podmioty udzielające świadczeń zdrowotnych w warunkach odpowiadających określonym w odrębnych przepisach wymaganiom fachowym i sanitarnym¹⁷.

Ze względu na fakt, że ustawy prawnomedyczne nie zawierają definicji należytej staranności, w kontekście stosunków tego typu wiążący dla określenia należytej staranności lekarza jest art. 355 kodeksu cywilnego¹⁸, który stanowi, że dłużnik obowiązany jest do staranności ogólnie wymaganej w stosunkach danego rodzaju (należyta staranność). Należyta staranność w przypadku prowadzonej przez dłużnika działalności gospodarczej (czyli podmiotu leczniczego w rozumieniu art. 4 ust. 1 ustawy o działalności leczniczej¹⁹) należy określać przy uwzględnieniu zawodowego charakteru działalności. Ze względu na usytuowanie przepisu kodeksu cywilnego standard należytej staranności ma znaczenie dla pociągnięcia podmiotu do odpowiedzialności cywilnej wynikającej z tytułu zawartej już umowy o świadczenie usług medycznych (odpowiedzialności kontraktowej), jak i odpowiedzialności z tytułu czynu niedozwolonego (odpowiedzialności deliktowej)²⁰.

Przypisanie winy podmiotowi leczniczemu wiąże się z naruszeniem określonego wzorca staranności, który wyznacza prawidłowy model postępowania w konkretnej sytuacji.

¹⁶ Art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, nr 28, poz. 152 ze zm.).

¹⁷ Art. 8 zd. 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. 2009, nr 52, poz. 417 ze zm.).

¹⁸ Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. kodeks cywilny (Dz. U. 1964, nr 16, poz. 93 ze zm.). Odmienne i nietrafnie: G. Głanowski, Umowa o świadczenie zdrowotne, Warszawa 2019, s. 346-347.

¹⁹ Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. 2011, nr 112, poz. 654).

²⁰ M. Sośniak, Należyta staranność, Katowice 1980, s. 169; B. Lewaszkiewicz-Petrykowska, Wina lekarza i zakładu opieki zdrowotnej jako przesłanka odpowiedzialności cywilnej za szkody wyrządzone przy leczeniu, Prawo i Medycyna 1/1999, s. 127; M. Kaliński, w: A. Brzozowski, J. Jastrzębski, M. Kaliński, E. Skowrońska-Bocian, Zobowiązania. Część ogólna, Warszawa 2019, s. 80.

Dopiero ustalenie, że zachowanie podmiotu odbiegało od powszechnie aprobowanego modelu postępowania, oznacza, że nie dołożył on należytej staranności²¹.

Jak podkreśla się w literaturze: "musi to być jednak staranność wysokiego stopnia, oznaczająca, że powstanie wypadku czy innego ujemnego dla pacjenta zdarzenia wyrządzającego mu szkodę było nie do uniknięcia nawet przez najbardziej przezornego, starannego i kwalifikowanego lekarza"²²

Istotne znaczenie dla oceny zachowania lekarza w kontekście jego odpowiedzialności ma wspomniane już kryterium udzielania świadczenia zdrowotnego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Ta zaś nie zawsze jest tożsama ze wskazaniami opisanymi w ChPL. Co więcej, w skrajnych przypadkach można sobie wyobrazić sytuację, w której stosowanie produktu leczniczego zgodnie ze wskazaniami (*on-label*) może być z punktu widzenia aktualnej wiedzy medycznej skutecznie kwestionowane.

Ponadto, w odniesieniu do przesłanki bezprawności, przepisy prawa polskiego zasadniczo nie tworzą względem lekarza obowiązku używania ściśle określonych leków (substancji czynnych lub ich mieszaniny)²³. Nie istnieje jakiegokolwiek rozporządzenie ani akt wyższego rzędu, który nakładałby na chirurga naczyniowego powinność stosowania konkretnych preparatów w stypizowanych sytuacjach klinicznych.

Odpowiedzialność lekarza za stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL czy produktów leczniczych *off-label* jest osłabiona również poprzez wypełnienie obowiązku informacyjnego względem pacjenta i uzyskanie jego świadomej zgody (*informed consent*) na stosowanie nietypowego sposobu leczenia.

Wiedza medyczna lekarza poparta m.in. opiniami towarzystw medycznych oraz zgoda pacjenta na zastosowanie nowego produktu leczniczego w procesie leczenia w dużej mierze przyczyniają się do próby rekonstrukcji wzorca należytej staranności lekarskiej przy ordynowaniu produktów leczniczych poza wskazaniami w ChPL czy produktów leczniczych *off-label* czyli poza zatwierdzoną autoryzacją handlową²⁴, wskazaną w charakterystyce produktu leczniczego²⁵.

²¹ wyrok Sądu Najwyższego z 10.2.2010 r., V CSK 287/09.

²² M. Nesterowicz, Prawo medyczne. Komentarze i glosy do orzeczeń sądowych, Warszawa 2012, s. 42

²³ O. Luty, Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami a odpowiedzialność cywilnoprawna lekarza. Cz. II. Obowiązek zlecenia leku *off-label* i konsekwencje jego niewykonania, Prawo i Medycyna 2/2014, s. 133-134.

²⁴ Zgodnie z definicją zaproponowaną przez The European Medicines Agency (EMA) w dokumencie "Guideline on good pharmacovigilance practices" EMA/876333/2011 ze zm., Annex I Definitions, użycie produktu leczniczego *off-label* odnosi się do sytuacji, w której produkt leczniczy jest intencjonalnie użyty dla celów medycznych, które nie zostały ujęte w warunkach autoryzacji handlowej („Situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the terms of the marketing authorisation.”)

²⁵ Ang. Summary of product characteristic (SmPC)

7. Wnioski końcowe

Rekapituluując, należy stwierdzić, że stosowanie leku Alteplaza w celu leczenia trombolitycznego może być uznane za zgodne z aktualną wiedzą medyczną. O przydatności stosowania tego produktu leczniczego w procesie leczenia niedokrwienia kończyn dolnych może świadczyć stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej.

Stosowanie leku Alteplaza jest realizacją konstytucyjnej zasady prawa każdego pacjenta do zdrowia i życia oraz stosowania ustawowego czy prawno-międzynarodowego wymogu zapewnienia każdemu prawa *do korzystania z najwyższego osiągalnego poziomu ochrony zdrowia fizycznego i psychicznego*. Zjawisko stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami ChPL oraz produktów leczniczych *off-label* jest coraz częściej stosowane w wielu krajach. Polski ustawodawca dopuszcza nawet, w określonych ustawowo przypadkach, refundowanie produktów leczniczych *off-label*. Możliwość stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami czy produktów leczniczych *off-label* potwierdza orzecznictwo Sądu Najwyższego.

Nie można jednak wykluczyć całkowicie odpowiedzialności lekarza za stosowanie produktów leczniczych *off-label*. Jest ona jednak znacząca załagodzona poprzez wykazanie należytej staranności. Do jej wykazania konieczne jest spełnienie się przede wszystkim dwóch przesłanek, tj. poinformowanie pacjenta o stosowaniu przez lekarza produktu medycznego poza wskazaniami ChPL oraz permanentne podnoszenie wiedzy medycznej. Te dwie przesłanki połączone z przekonaniem lekarza o potrzebie ratowania zdrowia, a nawet życia pacjenta mogą być wystarczające do uwolnienia lekarza od odpowiedzialności za stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami ChPL czy produktu leczniczego *off-label*. W tym przypadku znajduje zastosowanie zatem koncepcja rozproszenia odpowiedzialności oparta na przepisach prawa cywilnego oraz na zasadzie proporcjonalności, która jest metazasadą prawa konstytucyjnego.

Stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami w ChPL oraz produktów leczniczych *off-label*, po spełnieniu się wyżej wymienionych przesłanek, nie musi pociągać za sobą odpowiedzialność prawnej (cywilnej lub karnej) podmiotu leczniczego czy lekarza.

Akty normatywne:

ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, nr 28, poz. 152 ze zm.)

ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz. U. 2009, nr 52, poz. 417 ze zm.)

ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. kodeks cywilny (Dz. U. 1964, nr 16, poz. 93 ze zm.)

ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. U. 2011, nr 112, poz. 654 ze zm.)

ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 ze zm.).

ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 994) oraz dyrektywę 2001/03/WE, mającą na celu ujednolicenie procedur rejestracyjnych w obszarze Unii Europejskiej

Kodeks Etyki Lekarskiej

Orzeczenia sądowe:

wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 7 stycznia 2004 r. (K 14/03, OTK-A 2004, Nr 1, poz. 1)

uchwała Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r., sygn. akt: III CZP 58/11, OSNC 2012, Nr 5, poz. 59

Wyrok Sądu Najwyższego z dnia 24 listopada 2011 r., sygn. akt. I CSK 69/11

Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 14 lutego 2014 r., sygn. akt VI ACa 1000/13

dr hab. n. praw. Rafał Kubiak, prof. UŁ

Wydział Prawa i Administracji Uniwersytetu Łódzkiego

Kierownik Katedry Prawa Karnego

Podawanie leku Alteplaza poza wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ocena prawna

Lek Alteplaza nie jest zarejestrowany w Polsce do stosowania w ostrym niedokrwieniu kończyn. Jego podawanie pacjentom będzie więc potraktowane jako leczenie poza wskazaniami tj. off label. Samo ordynowanie leków off label nie prowadzi jednak do odpowiedzialności prawnej lekarza. Jednakże może być potraktowane jako naruszenie tzw. reguł ostrożności (w ujęciu prawa karnego – art. 9 § 2 K.k.) albo należytej staranności (w ujęciu prawa cywilnego – art. 355 § 2 K.c.), a w konsekwencji uzasadniać odpowiedzialność odpowiednio za nieumyślne przestępstwo przeciwko życiu lub zdrowiu pacjenta (jeśli zostaną wyczerpane znamiona któregoś z takich czynów) i odpowiedzialność odszkodowawczą za uszkodzenie ciała lub rozstrój zdrowia (w związku z tzw. niedbalstwem). Wspomniane reguły są ustalone w szczególności w oparciu o wiedzę fachową. W przypadku leków zasadniczo wynikają one z tzw. Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), która wytycza model postępowania medycznego. Stosowanie leku zgodnie z ChPL rodzi zatem domniemanie poprawnego postępowania. W sytuacji więc, gdy pojawią się negatywne skutki dla zdrowia lub życia pacjenta, lekarz co do zasady nie będzie za nie ponosił odpowiedzialności. Jednakże ChPL nie ma charakteru normatywnego, „lecz informacyjny, stwierdzający stan wiedzy o tym środku w określonej chwili” (wyrok Sądu Najwyższego z dnia 29 marca 2012 r., sygn. akt: I CSK 332/11, LEX nr 1214632). Możliwe są, a nawet niekiedy konieczne, od niej odstępstwa. Według bowiem z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2020 r. poz. 514, z późn. zm.), lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, m.in. zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób. Z unormowania tego wynikają zatem dwa wnioski. Po pierwsze lekarz powinien kierować się aktualną wiedzą medyczną, a postępowanie takie będzie wówczas odpowiadało wspomnianym regułom ostrożności/należytej staranności. W przypadku leków wiedza ta nie ogranicza się więc li tylko do ChPL, lecz uwzględnia całokształt doniesień naukowych i praktyki lekarskiej odnośnie do stosowania danego produktu leczniczego. Po drugie, lekarz powinien

wykorzystać leki i metody lecznicze, które są aktualnie dostępne, a adekwatne do stanu pacjenta i jego potrzeb zdrowotnych. Brak dostępności może mieć miejsce, gdy określony lek nie jest w ogóle osiągalny, albo co prawda można go pozyskać, ale zwłoka w oczekiwaniu na jego otrzymanie może spowodować zagrożenie dla życia lub zdrowia pacjenta. Wówczas lekarz może zastosować zastępczy lek, nawet poza wskazaniami.

Dobierając lek, jego dawkowanie itd. lekarz kierunkowo powinien zatem opierać się na ChPL, ale jeśli wymaga tego sytuacja może/powinien odstąpić od stosowania leku zgodnie z jego wskazaniami.

W przypadku leku Alteplaza możliwe jest stosowanie go off label w ostrym niedokrwieniu kończyn. Jest on bowiem zarejestrowany w podobnych schorzeniach (leczenie świeżego zawału serca, ostrej masywnej zatorowości płucnej, ostrego udaru niedokrwienego mózgu). Brak w Polsce innego zarejestrowanego leku o podobnej skuteczności, a ciężkie działania niepożądane są rzadkie (około 1%). Lek ten jest zatem rekomendowany przez fachowe gremium tj. Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej, które swe stanowisko oparło na doniesieniach naukowych i praktyce klinicznej w innych państwach. Należy jednak podkreślić, że wyłączenie odpowiedzialności nie następuje w tym wypadku a priori. Każdorazowo lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować o konieczności zaordynowania tego leku. Potencjalne błędy lekarza mogą bowiem go obciążać i prowadzić do odpowiedzialności.

Poza tym samo działanie lege artis (zgodnie z aktualną wiedzą medyczną) nie jest wystarczające dla legalności takiej procedury. Konieczne jest bowiem ponadto uzyskanie skutecznej prawnie zgody pacjenta, która powinna być w szczególności objaśniona. Lekarz jest więc zobligowany do poinformowania pacjenta m.in. o braku innych produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w tym wskazaniu i w konsekwencji możliwości leczenia lekiem Alteplaza stosowanym off label.

Zachowanie tych warunków powinno znacząco ograniczyć możliwość odpowiedzialności lekarza.