

Zarejestrowane wskazania leków a praktyka medyczna

Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami jest powszechną i prawidłową praktyką lekarską na całym świecie. W opracowaniach dotyczących tego problemu wskazuje się, że w taki sposób przepisywane i stosowane jest około 20% wszystkich leków, ale w niektórych specjalnościach (np. pediatria, położnictwo) jest to nawet 80% i więcej. Deklaracja Helsińska WMA wskazuje, że lekarze za zgodą poinformowanego pacjenta muszą mieć swobodę wyboru leczenia jeżeli oceniają, że typowe leczenie nie jest skuteczne, a nowy lek lub nowe zastosowanie znanego leku dają nadzieję na uratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub zmniejszenie cierpienia. Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami bywa zalecane w standardach postępowania i odwrotnie – leki zarejestrowane w danym wskazaniu nie muszą być polecane jako standardowe postępowanie.

Pozorna sprzeczność pomiędzy praktyką a wskazaniami rejestracyjnymi wynika z odmiennych mechanizmów rejestracji produktów leczniczych oraz mechanizmów tworzenia zasad postępowania w praktyce medycznej. Przy rejestracji leku nie ocenia się wszystkich jego możliwych zastosowań/wskazań, ponieważ dopiero na podstawie rejestracji lek wchodzi na rynek i jest po raz pierwszy zastosowany u człowieka, a więc nie wiadomo jakie może mieć jeszcze zastosowania. Rejestracja leku jest oparta na tzw. badaniu confirmacyjnym, w którym po raz pierwszy ocenia się skuteczność leku w chorobie w której ma być stosowany. Badanie to przeprowadza się w sposób bardzo rygorystyczny na dużej grupie pacjentów i na koszt producenta. Tak rodzi się „wskazanie”. Przepisywanie leku zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jest więc zastosowaniem „evidence based medicine” (EBM) w praktyce.

Z różnych powodów zarejestrowany lek może nigdy nie mieć rejestracji dodatkowych wskazań, nawet pomimo istnienia dobrej jakości badań. Może to wynikać z polityki marketingowej producenta. Innym przykładem są nowe wskazania dla leków, które są już generykami. Producenci generyków z reguły nie są w stanie sfinansować badań w nowych wskazaniach ani procesu rejestracji. Zarejestrowane produkty lecznicze mają oficjalny (urzędowy) dokument opisujący m. in. wskazania, w których stosowanie tego leku zostało przebadane, potwierdzono skuteczność, określono działania niepożądane, zwany charakterystyką produktu leczniczego. Dokument ten nie ma charakteru wytycznych dla praktyki medycznej, jest raczej podsumowaniem wiedzy na temat leku zgromadzonej podczas procesu rejestracji i uzasadniającej pozytywną decyzję o zarejestrowaniu.

W odróżnieniu od rejestracji produktu leczniczego, która z oczywistych względów charakteryzuje tylko tenże produkt, zasady postępowania w praktyce koncentrują się na problemie klinicznym i ustala się je w oparciu o bardzo zróżnicowane, liczne źródła informacji. Ogólną zasadę zawiera ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry, która mówi iż lekarze powinni wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej. W epoce EBM jako aktualna wiedza najwyższej cenione są badania randomizowane i metaanalizy, ale również mniej pewne źródła, jak badania obserwacyjne, opinie ekspertów, doświadczenie zespołowe i indywidualne są źródłem wiedzy. Lekarze spotykają się więc z bardzo zróżnicowanymi sytuacjami – od stosowania leku, który jest zarejestrowany do leczenia danej choroby i polecany do stosowania w tej sytuacji, poprzez stosowanie leku, który nie jest w tym wskazaniu zarejestrowany (i być może nigdy nie będzie), ale jest powszechnie stosowany i zalecany w danej sytuacji, do stosowania leku wyłącznie na podstawie pojedynczych doniesień, opinii eksperta lub zespołu, czy wręcz tylko na podstawie znajomości patofizjologii. W miarę opierania się na coraz słabszych dowodach wzrasta ryzyko niepowodzenia, niepotrzebnego stosowania, działań niepożądanych i również ryzyko odpowiedzialności. W Deklaracji Helsińskiej zaleca się informowanie pacjenta i uzyskanie jego zgody kiedy lek ma być zastosowany w niestandardowy sposób. Podejmowanie decyzji w tak złożonych sytuacjach jest istotą wykonywania zawodu zaufania publicznego, a ograniczanie zakresu możliwych działań wyłącznie np. do zarejestrowanych wskazań byłoby w bardzo licznych sytuacjach szkodliwe dla pacjentów.

Odrębnym zagadnieniem powinno być finansowanie farmakoterapii przez płatnika. Ze względu na specjalne zadania publiczne i wszechobecny niedostatek środków płatnicy mają prawny i moralny obowiązek dbania o optymalne wydatkowanie tych środków. Mogą więc postanowić, że będą płacić tylko za stosowanie leku w ściśle określonych wskazaniach, np. wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego, albo we wskazaniach ograniczonych. Taka decyzja musi być jasno i zrozumiale przekazana przez płatnika pacjentom, muszą oni wiedzieć że w wielu sytuacjach będą musieli płacić 100% za przepisane leki. Ważny jest też sposób realizacji tej decyzji. W momencie przepisywania leku lekarze muszą się kierować przede wszystkim aktualną wiedzą medyczną i wprowadzanie nacisków (np. zagrożenia karą finansową) na stosowanie innych zasad na pewno będzie odbywało się ze szkodą dla pacjentów. Dlatego najlepiej jest jeżeli refundacja, czyli przekazanie pieniędzy, odbywa się po wystawieniu i zrealizowaniu recepty.

Wydaje się możliwe wprowadzenie systemu, w którym decyzję o wyborze konkretnego leku o określonym poziomie odpłatności podejmuje lekarz wspólnie z pacjentem w momencie wystawiania recepty. Umożliwiają to wielkie systemy informatyczne, których zorganizowanie jest jednak trudnym, kosztownym i długotrwałym procesem. Nawet jeżeli taki system istnieje i działa poprawnie, problemem pozostają liczne sytuacje, w których nie ma dostępu do systemu, a wystawienie recepty jest konieczne. Problemem jest także zapewnienie wystarczającego czasu na wyjaśnienie pacjentowi złożonej sytuacji i ułatwienie wyboru.

Wystarczającym zabezpieczeniem przed niewłaściwym stosowaniem leków są ogólne zasady postępowania w praktyce lekarskiej i przewidziana odpowiedzialność za ich łamanie. Organizacja preskrypcji powinna służyć pacjentom i realizować zasadę autonomii każdego z uczestników tego procesu. Lekarz musi mieć możliwość zastosowania leku, który w danej sytuacji jest najbardziej wskazany ze względów medycznych, pacjent musi mieć informację o kosztach leczenia i możliwość wyboru, płatnik może decydować o finansowaniu w taki sposób, aby zapewnić ubezpieczonym dostęp przynajmniej do podstawowych w danej sytuacji klinicznej leków.

Przy okazji ciągle powracających z inicjatywy płatników dyskusji o preskrypcji niezgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi powraca też zagadnienie, czy takie stosowanie leków jest „eksperymentem medycznym”. Jak wskazano powyżej, jest to normalne wykonywanie zawodu, codzienna, uzasadniona praktyka. Sprawa jest jednak bardziej skomplikowana, gdy mamy do czynienia z całkiem nowym zastosowaniem, niemającym dobrego uzasadnienia albo uzasadnienie bardzo słabe. Deklaracja Helsińska wskazuje, że o ile to możliwe, takie stosowanie powinno odbywać się w ramach badania, czyli działania mającego strukturę poznawczą (cel, metoda, materiał, wyniki). W pojedynczych przypadkach nie można więc mówić o eksperymencie, ale w przypadku dużego ryzyka, niepewności, jeżeli to tylko możliwe celowe jest zasięgnięcie opinii ekspertów (konsylium), porady komisji etycznej, opinii prawnej itp., a przede wszystkim uzyskanie zgody pacjenta.

Kolejnym zagadnieniem jest sprawa formułowania zasad postępowania w stosowaniu leków. Opisana wyżej praktyka opierania się na aktualnej wiedzy medycznej może być skonkretyzowana w formie poradnika farmakoterapeutycznego, który powinien być połączeniem wiedzy klinicznej, farmakologicznej, farmakoekonomicznej, przepisów prawa i stanowić zbiór zaleceń dotyczących stosowania leków w określonych sytuacjach klinicznych. Choć poszczególne zalecenia mogą być i są przedmiotem dyskusji, oficjalny poradnik farmakoterapeutyczny (jak np. British National Formulary w Wielkiej Brytanii) jest uznawany za bardzo dobre źródło aktualnej wiedzy medycznej. Zawsze podkreśla się, że sformułowane w poradnikach zasady należy dostosować do sytuacji konkretnego pacjenta i że zawsze istnieją sytuacje, w których właściwe postępowanie będzie polegało na odstąpieniu od zaleceń poradnika.

Podsumowując można stwierdzić, że:

1. Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami jest normalną i powszechną praktyką i służy dobru pacjentów, a administracyjne ograniczanie preskrypcji do zarejestrowanych wskazań byłoby dla pacjentów szkodliwe.
2. W stosowaniu leków należy postępować zgodnie z powszechnie uznaną ustawową zasadą wykonywania zawodu zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.
3. Najlepszym (ale nie jedynym) źródłem aktualnej wiedzy medycznej w zakresie farmakoterapii mógłby być tworzony przez niezależnych ekspertów poradnik farmakoterapii.
4. Stosowanie wszystkich ogólnych zasad postępowania formułowanych jako standardy, wytyczne czy opcje terapeutyczne musi być dostosowane przez lekarza do indywidualnej sytuacji pacjenta, co w praktyce oznacza, że w większości sytuacji standardowe postępowanie będzie właściwym, ale dość często zdarzają się też sytuacje, w których postępowanie standardowe byłoby niewłaściwe.
5. Kiedy tylko to jest możliwe, nowe metody leczenia i nowe zastosowania znanych leków i metod powinny odbywać się w ramach zaplanowanego badania, aby można było uzyskać wartościowe doświadczenie pozwalające na formułowanie zasad postępowania.

Romuald Krajewski