Wyróżniona praca dyplomowa absolwenta PSME

Zastosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami w gabinecie lekarza medycyny estetycznej – prawo pacjenta do leczenia odpowiadającego wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej a odpowiedzialność cywilna lekarza wynikająca z terapii *off-label*

Off-label drugs use in the aesthetic medicine practitioner's office – patient's right to treatment according to current medical knowledge and physician's liability resulting from off-label treatment

Krzysztof Jacek Kaczyński

Streszczenie

Wielu lekarzy medycyny estetycznej w swojej codziennej praktyce zapewne wielokrotnie stosuje leki we wskazaniach pozarejestracyjnych (*off-label*). W przypadku leczenia poważnych chorób, stwarzających zagrożenie życia pacjenta, istnieje wiele argumentów za włączeniem terapii, która mimo braku rejestracji jest skuteczna, a często bywa ostatnią nadzieją na ratunek. Dostępne są obszerne publikacje na ten temat. Leczenie takie znajduje też odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw naukowych. Ale czy tak samo jest w medycynie estetycznej? Na jakie wytyczne i których towarzystw naukowych powoła się lekarz medycyny estetycznej? Jakim obowiązkom podlega, jak powinien prowadzić dokumentację medyczną, by w razie takiej sytuacji czuć się komfortowo i bezpiecznie i nie obawiać się roszczeń prawnych? Celem niniejszej pracy jest analiza sytuacji prawnej i próba znalezienia odpowiedzi na powyższe pytania. Autor dokonuje przeglądu przepisów prawnych oraz dostępnych publikacji w zakresie prawa pacjenta i obowiązków lekarza, jak i jego odpowiedzialności podczas terapii *off-label*.

Słowa kluczowe: wskazania pozarejestracyjne, rekomendacje towarzystw naukowych, sytuacja prawna, prawa pacjenta, obowiązki lekarza, eksperyment medyczny.

Summary

Probably many aesthetic medicine practitioners in their daily practice repeatedly use drugs in off-label indications. In treating life-threatening illnesses, there are many arguments for the inclusion of therapy which, despite the lack of registration, is effective and often the last hope for patients. Comprehensive publications are available on this subject as well as the recommendations of the scientific societies. But does these publications and recommendations apply to aesthetic medicine? What guidelines and of which associations will the aesthetic medicine practitioners follow? What obligations do aesthetic medicine practitioners have to follow and how they should keep medical records in order to feel comfortable and safe in any legal claim? The purpose of this paper is to analyze the legal situation and to try to find answers to the above questions. The author reviews legislation and available publications on the patient's rights and physician obligations and responsibilities during off-label therapy.

Keywords: off-label indications, scientific recommendations, legal situation, patient's rights, physician's obligations, medical experiment.

Wstęp

Wielu lekarzy w swojej codziennej praktyce zapewne wielokrotnie spotkało się z sytuacją, kiedy potrzeba leczenia pacjenta zgodnie z aktualnymi wskazaniami wiedzy medycznej wymagała od nich zastosowania leku niezgodnego z zarejestrowaną ulotką (*off-label*). W przypadku leczenia ze wskazań życiowych jest wiele argumentów za włączeniem terapii, która mimo braku rejestracji jest skuteczna, a często bywa ostatnią nadzieją na ratunek. W takiej sytuacji lekarz może też w przypadku ewentualnych roszczeń łatwiej przytoczyć argumenty broniące jego decyzję. Jest to zapewne także łatwiejsze w leczeniu chorób onkologicznych albo terapii chorób dziecięcych, kiedy dany lek był badany na dorosłych, a dawkowanie zostało opracowane wyłącznie dla tej populacji pacjentów. **Ale czy tak samo będzie w medycynie estetycznej? Na jakie wytyczne i których towarzystw naukowych powoła się lekarz medycyny estetycznej? Czy z pomocą przyjdzie mu jego ubezpieczyciel? Jak powinien prowadzić dokumentację medyczną, by w razie takiej sytuacji czuć się komfortowo i bezpiecznie oraz być spokojnym o ewentualne odszkodowanie?**

Celem niniejszej pracy jest analiza sytuacji prawnej oczami lekarza zajmującego się medycyną estetyczną i próba znalezienia – poprzez przegląd dostępnego piśmiennictwa oraz przepisów prawnych i komentarzy ekspertów – odpowiedzi na powyższe pytania. Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami, potocznie zwanymi *off-label*, jest od lat przedmiotem wielu dyskusji, publikacji czy kontrowersji i sporów toczących się między ekspertami. Ważne jest, by lekarz praktykujący medycynę estetyczną miał wyrobiony pogląd na te kwestie i by pogląd ten opierał się na faktach, a nie stereotypach.

Definicja *off-label*

W polskim prawie autor nie odnalazł definicji zastosowania leku poza zarejestrowanymi wskazaniami (albo w tzw. wskazaniach pozarejestracyjnych lub niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego – ChPL). W publikacjach można spotkać się z określeniem *off-label*, czyli „poza etykietą" [45], którego znaczenie pośrednio wynika z definicji charakterystyki produktu leczniczego (art. 11) oraz zasad reklamy, która ma być zgodna z ChPL (art. 54 i 56), zawartych w *Prawie farmaceutycznym* [94]. **Stosowanie leku niezgodnie z ChPL jest więc użyciem go *off-label*.**

Odniesienia do terapii – ale nie definicji – *off-label* możemy znaleźć też w art. 4 *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty* [93], który to zawiera stwierdzenie, że lekarz ma wykonywać zawód zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co oznacza zdaniem ekspertów szerszą definicję niż stosowanie leku *in-label* [45]. W art. 40. ust. 1. tzw. *Ustawy refundacyjnej* można znaleźć zapis pośrednio odnoszący się do definicji *off-label* jako użycia leku „w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego" [96].

Mimo że autor nie odnalazł definicji terapii *off-label* w Dyrektywie 2001/83/EC w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi [16], to definicja leczenia *off-label* wynika z przepisów *Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE* [17]. Dokument ten nakłada na państwa członkowskie obowiązek „zbierania informacji (...) ze stosowania produktu poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (...)". Zgodnie z Europejską Agencją Leków (European Medicines Agency – EMA) [19] o zastosowaniu leku *off-label* mówimy w sytuacji, kiedy lek jest celowo (umyślnie) użyty do celów medycznych niezgodnie z ChPL (aneks I wytycznych EMA w sprawie dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – ang. *good pharmacovigilance practices*).

Masełbas i Członkowski, definiując *off-label*, wyróżniają 4 przypadki:

- **stosowanie leku w inny sposób lub z użyciem innej drogi podania niż wymienione w charakterystyce,**
- **stosowanie leku zgodne z zarejestrowanym wskazaniem, ale u pacjentów, dla których nie ustalono dawkowania,**
- **stosowanie leku we wskazaniu niezarejestrowanym w charakterystyce, ale dobrze udokumentowanym w piśmiennictwie,**
- **stosowanie leku w niezarejestrowanym nowym wskazaniu, dla którego istnieją naukowe podstawy pozwalające zakładać, że lek będzie w tym wskazaniu bezpieczny i skuteczny** [49].

Luty definiuje *off-label* nieco szerzej, **uznając za *off-label* podanie leku we wskazaniu niezarejestrowanym w charakterystyce produktu, populacji pacjentów niewymienionej lub wykluczonej w charakterystyce produktu leczniczego, wbrew ostrzeżeniom o interakcjach, inną drogą podania, wbrew środkom ostrożności lub szczególnym ostrzeżeniom, w odmiennych schematach dawkowania** [49]. Przykładem użycia leku *off-label* będzie więc zastosowanie preparatu zarejestrowanego u dorosłych a podanego grupie pediatrycznej czy podanie leku ciężarnej przy braku takich wskazań bądź wbrew przeciwskazaniom. Innym przykładem terapii *off-label* będzie zastosowanie leku na terenie kraju członkowskiego EU we wskazaniu terapeutycznym, które jest zarejestrowane np. w USA, ale nie w tym kraju [42].

Dopuszczalność terapii *off-label* w prawie

Zgodnie z art. 37 *Deklaracji helsińskiej* „podczas leczenia pacjenta tam, gdzie sprawdzone interwencje nie istnieją lub też okazały się nieskuteczne, lekarz (...) może zastosować interwencję o nieudowodnionej skuteczności, jeśli (...) daje ona nadzieję na ratowanie życia, przywrócenie zdrowia lub przyniesienie ulgi w cierpieniu" [99]. *Kodeks etyki lekarskiej* (art. 6) daje lekarzowi „swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze", ale nie wolno mu „posługiwać się metodami uznanymi przez naukę za szkodliwe, bezwartościowe lub nie zweryfikowanymi naukowo" (art. 57) [92]. W myśl *Ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty* (art. 4) lekarz ma wręcz „obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej (...), zgodnie z zasadami etyki zawodowej" [93].

Dopuszczalność terapii *off-label* w piśmiennictwie

Prawa lekarza do terapii *off-label* nie neguje stanowisko ministra zdrowia [26]. Luty wskazuje na brak w polskim prawie bezpośredniego przepisu zakazującego terapii *off-label* i nakazującego lekarzowi ordynację leku zgodną z ChPL [45]. Zwraca uwagę na zapisy *Prawa farmaceutycznego* (art. 35a ust. 4), które dopuszczają pośrednio takie zastosowanie. Przywołuje też treść tzw. *Ustawy refundacyjnej*, która w art. 40 daje podstawę prawną także do refundacji *off-label*. W swojej analizie idzie jeszcze dalej, zastanawiając się nad ordynacją *off-label* jako prawnym obowiązkiem lekarza.

Terapia *off-label* jako eksperyment medyczny

Zdaniem Zajdel zastosowanie leku w niezarejestrowanym wskazaniu jest dopuszczalne, jeżeli spełnione są następujące warunki:

- **wykorzystanie w trakcie procesu leczenia dostępnych metod terapeutycznych (zarejestrowanych),**
- **nieskuteczność dotychczasowego leczenia,**
- **niezadowalające wyniki leczenia** [110].

Zajdel postuluje, by terapię *off-label* w przypadku braku uzasadnienia jej zastosowania (jw.) uznać za eksperyment medyczny. Eksperyment taki może mieć charakter badawczy lub leczniczy. Luty uważa, że eksperyment należy uznać jako leczniczy, kiedy metoda jest eksperymentalna, nowatorska, nie uważa jednak, że w przypadku terapii *off-label* opartej na aktualnej wiedzy medycznej mamy do czynienia z eksperymentem [45]. Wyraża też wątpliwość co do potrzeby uzyskiwania pisemnej zgody pacjenta na terapię *off-label* w sytuacji, gdy na podstawie aktualnej wiedzy medycznej taka terapia nie niesie dodatkowego ryzyka dla pacjenta ponad ryzyko wynikające z normalnego zastosowania leku. W przypadku takiej terapii zdaniem Zyśka [111] i innych ekspertów powinno używać się terminu *soft-label*. Zdaniem Narodowego Funduszu Zdrowia o terapii zgodnej z aktualną wiedzą medyczną świadczy spełnienie jednego z poniższych warunków – w innych przypadkach mamy do czynienia z eksperymentem:

- terapia jest oparta na produktach leczniczych mających odpowiednie wskazania w ChPL,
- terapia jest oparta na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej, opisanej w aktualnych podręcznikach z dziedziny farmakologii lub danej specjalności medycznej,
- terapia jest oparta na wiarygodnych dowodach naukowych, opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych, potwierdzających skuteczność i zasadność wybranego postępowania [90].

Prawo pacjenta do leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną a odpowiedzialność lekarza wynikająca z terapii *off-label*

Zgodnie z *Ustawą o prawach pacjenta* **pacjent ma bezwzględne prawo do leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną** [95]. Należy pamiętać, że nieodzownym elementem leczenia jest prawo pacjenta do informacji oraz do decyzji o wyborze leczenia. Jego decyzja – czyli zgoda – powinna być wyrażona na piśmie, a jest wręcz obowiązkowa, gdy dana procedura medyczna niesie podwyższone ryzyko dla pacjenta.

Według Barcikowskiej-Szydło lekarz, który prowadzi praktykę lekarską, zobowiązuje się do leczenia pacjenta w zakresie określonym umową pomiędzy nim a pacjentem [4]. Umowa nie musi być oczywiście w formie pisemnej i najczęściej jest w formie ustnej. Lekarz zobowiązuje się do leczenia pacjenta i zobowiązany jest do dołożenia należytej staranności w tym procesie. Lekarz może odpowiadać za brak staranności, natomiast nie może odpowiadać za rezultat leczenia. Brak należytej staranności świadczy o niewykonaniu lub nienależytym wykonaniu obowiązków lekarza, co pociąga za sobą odpowiedzialność kontraktową z art. 471 *Kodeksu cywilnego* (k.c.) [92].

W przypadku odpowiedzialności kontraktowej pacjent nie ma obowiązku wykazania, że wina leży po stronie lekarza. To lekarz musi uwolnić się od odpowiedzialności i wykazać, że za powstanie szkody nie ponosi winy ani umyślnej, ani nieumyślnej. Serwach podkreśla, że

jednym z zasadniczych obowiązków lekarza oprócz udzielania świadczeń zdrowotnych jest obowiązek informacji [77]. Zgodnie z wyrokiem Sądu Apelacyjnego w Gdańsku [104], lekarz prowadzący praktykę lekarską zawiera z pacjentem swego rodzaju umowę o świadczenie usług medycznych, która podlega przepisom o zleceniu (art. 750 k.c.) [92]. Obowiązkiem lekarza jest dołożenie należytej staranności, natomiast lekarz nie odpowiada za wynik leczenia. Jedyną winę, jaką lekarzowi można przypisać, jest nienależyte wykonanie świadczenia zdrowotnego, czyli brak właściwej staranności.

Zgodnie z wyrokiem Sądu Apelacyjnego w Warszawie [106] występujące po zabiegu korekty grzbietu nosa objawy takie jak upośledzenie zmysłu węchu, wyciek z nosa, a niebędące błędem lekarskim, nie mogą być przyczyną odpowiedzialności odszkodowawczej lekarza czy kliniki, o ile został spełniony przed zabiegiem obowiązek informacyjny. Co może być ciekawe, wyrok ten dotyczy zabiegu wykonanego na życzenie pacjentki, tj. bez wskazań zdrowotnych, co sprawia trudność natury prawnej co do kwalifikacji tej czynności jako świadczenia zdrowotnego. Taka kwalifikacja jest niezmiernie ważna dla określenia legalności działania lekarza (obejmując obowiązek udzielania wyczerpujących informacji oraz uzyskanie zgody na zabieg). Zdaniem sądu [106] ważne jest, by formularz zgody pacjenta na zabieg zawierał informacje na temat możliwych skutków zabiegu, w tym powikłań po zabiegu.

W przypadku roszczenia pacjenta to na pozwanym lekarzu spoczywa obowiązek udowodnienia uzyskania świadomej zgody pacjenta co do przebiegu leczenia, ryzyka związanego z zabiegiem oraz możliwych powikłań po zabiegu. **Zakres udzielanych przez lekarza informacji powinien być uzależniony od rodzaju zabiegu, a w przypadku braku wskazań zdrowotnych (wskazania estetyczne) powinien być szczególnie wyczerpujący.** W przeciwnym razie zdaniem sądu lekarz odpowiada za winę polegającą na niedoinformowaniu pacjenta o możliwych następstwach zabiegu [106]. Zgodnie z wyrokiem Sądu Apelacyjnego w Łodzi lekarz ma też obowiązek poinformować pacjenta o proponowanych i alternatywnych metodach leczenia, a sam wybór metody leczenia należy do pacjenta [105]. Swoją decyzję pacjent powinien wyrazić w formie pisemnej.

Zabiegi poza podmiotami leczniczymi a odpowiedzialność lekarza

Jeżeli lekarz świadczy usługi lecznicze poza podmiotami leczniczymi, czyli nie w gabinecie lekarskim, np. wykonuje zabiegi medycyny estetycznej w salonie kosmetycznym, zdaniem Klimka należy mieć na uwadze fakt, że salon kosmetyczny nie jest podmiotem prowadzącym działalność leczniczą [33]. Wykonanie zabiegu na kliencie właściciel salonu kosmetycznego zwykle zleca profesjonaliście, jakim jest lekarz (mamy więc do czynienia z dwoma podmiotami, do których klient-pacjent może kierować roszczenia). Zdaniem Klimka, **jeżeli podczas zabiegu doszło do rozstroju zdrowia, to obowiązek zadośćuczynienia za zabieg leży po stronie lekarza**. Jeżeli do szkody doszło na skutek zaniedbań po stronie właściciela salonu kosmetycznego, to w takiej sytuacji będzie on odpowiadał na zasadach ogólnych, nie mogąc przerzucić odpowiedzialności na lekarza.

Zdaniem Klimka **dodatkowe ubezpieczenie – rozszerzone o procedury estetyczne – może nie zostać wypłacone, jeżeli podczas zabiegu zastosowane metody nie były zgodne z zasadami sztuki lekarskiej lub zasadami dla zabiegów medycyny estetycznej** [33]. Rodzi się więc pytanie, jak zinterpretuje ten zapis ubezpieczyciel, jeżeli zabieg nie był wykonywany w podmiocie leczniczym? W ogólnych warunkach ubezpieczenia PZU szkody będące następstwem zabiegów chirurgii plastycznej lub zabiegów kosmetycznych, wykonywanych bez wskazań medycznych oraz szkody powstałe w związku z wykonywaniem eksperymentów badawczych lub badań klinicznych są wyłączone z podstawowego ubezpieczenia [58]. Nie będzie więc miał ochrony ubezpieczyciela lekarz posiadający podstawową polisę OC, który wykonuje zabiegi estetyczne z użyciem terapii *off-label* noszącej znamiona eksperymentu medycznego, czyli niemieszczącej się w definicji stosowania leku zgodnego z aktualną wiedzą medyczną.

Uprawnienia do wykonywania zabiegów medycyny estetycznej – trudności interpretacyjne

Ostatnio trwa dyskusja na temat uprawnień do wykonywania zabiegów medycyny estetycznej. Szczególnie, że coraz częściej słyszy się o wykonywaniu tzw. lekarskich czynności nieleczniczych przez kosmetologów. Mimo że nie istnieje prawna definicja zabiegu medycyny estetycznej, to dostępne w Polsce przepisy posługują się definicją świadczenia zdrowotnego [93, 112–114].

Analiza przepisów poddaje w wątpliwość twierdzenie, że skoro zabieg wykonywany jest z powodów estetycznych, to nie jest on świadczeniem zdrowotnym. Kluczowy element stanowi odwołanie się do definicji zdrowia i ocena, na ile defekt kosmetyczny jest dla pacjenta tylko defektem kosmetycznym, a na ile już chorobą. Analiza systemu kodów ICD–9, czyli *Międzynarodowej klasyfikacji procedur*

medycznych (www.icd9.pl), dostarcza wiele przykładów na to, że zabiegi medycyny estetycznej są procedurami medycznymi (np. kod 86.02 oznacza usunięcie defektu skóry przez wstrzyknięcie lub tatuaż i obejmuje wstrzyknięcie materiału wypełniającego, wprowadzenie materiału wypełniającego). *Ustawa o wyrobach medycznych* definiuje, kto może używać wyrobów medycznych (definicja profesjonalnego użytkownika, który jest osobą będącą świadczeniodawcą – art. 2 ust. 1 pkt 26) [112].

Przegląd ulotek wyrobów medycznych jednoznacznie pokazuje, że osobą uprawnioną do użytkowania tych wyrobów jest albo lekarz, który przeszedł specjalistyczne przeszkolenie, albo autoryzowany personel zgodnie z lokalnymi przepisami. **Dogłębną analizę sytuacji prawnej przeprowadził Kaczyński [115], który zabiegi medycyny estetycznej klasyfikuje jako świadczenia zdrowotne (w przypadku występowania wskazań medycznych) lub jako lekarskie czynności i zabiegi nielecznicze (w przypadku braku wskazań medycznych). Kaczyński, podobnie jak Sopliński [83], wskazuje na brak uprawnień kosmetologów i kosmetyczek do przeprowadzania tego rodzaju zabiegów.**

Wybrane przykłady terapii *off-label* w medycynie estetycznej

Toksyna botulinowa

Toksyna botulinowa jest jednym z najczęściej stosowanych leków w gabinecie medycyny estetycznej. Botox to preparat, który ma najwięcej wskazań estetycznych, podczas gdy np. NeuroBloc i Xeomin takich wskazań nie otrzymały (tab. 1).
Wskazania neurologiczne w większości przypadków (wyjątek może stanowić leczenie migreny) są poza obszarem zainteresowania lekarzy medycyny estetycznej, którzy na co dzień nie pracują z pacjentami neurologicznymi (tab. 2).

Podręczniki opisują wiele wskazań i miejsc iniekcji dla zastosowania toksyny, m.in. są to: zmarszczki gładzizny czołowej, poziome zmarszczki czołowe, zmarszczki okołooczodołowe, bruzdy nosowe, zmarszczki okolicy ust, fałd bródkowy i „skóra pomarańczowa brody", zmarszczki poziome i pionowe szyi. Wiele z nich jest jednoznacznym przykładem zastosowań toksyny botulinowej *off-label*, co upoważnia do stwierdzenia, że toksyna botulinowa w praktyce lekarza medycyny estetycznej stosowana

Tabela 1. Toksyna botulinowa: wskazania „estetyczne". Źródło: opracowanie własne na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i ulotek informacyjnych dla pacjentów

Wskazanie	Azzalure	Bocouture	Botox	Dysport	NeuroBloc	Vistabel	Xeomin
Zmarszczki gładzizny czoła (pionowe zmarszczki pomiędzy brwiami)	TAK	TAK	TAK			TAK	
Zmarszczki w okolicy bocznych kącików oczu (kurze łapki)		TAK	TAK			TAK	
Nadmierna potliwość pach			TAK	TAK			

Tabela 2. Toksyna botulinowa: wskazania neurologiczne. Źródło: opracowanie własne na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i ulotek informacyjnych dla pacjentów

Wskazanie	Azzalure	Bocouture	Botox	Dysport	NeuroBloc	Vistabel	Xeomin
Kurcz powiek			TAK	TAK			Tak
Kręcz szyi			TAK	TAK	TAK		Tak
Stopa końska u dzieci			TAK	TAK			
Ogniskowe przykurcze stawu skokowego			TAK				
Połowiczy kurcz twarzy			TAK	TAK			
Spastyczność ogniskowa kończyn górnych			TAK	TAK			
Profilaktyka bólów migrenowych			TAK				
Nietrzymanie moczu (idiopatyczna nadreaktywność pęcherza, po urazach kręgosłupa, w przebiegu stwardnienia rozsianego)			TAK				

jest szeroko *off-label* (choć w większości przypadków w tzw. *soft-label*).

Finasteryd

Finasteryd jest kompetencyjnym inhibitorem 5-α-reduktazy typu II, zlokalizowanym głównie w mieszkach włosowych, prostacie, pęcherzykach nasiennych, najądrzach. Związek ten blokuje przemianę testosteronu do jego aktywnego metabolitu dihydrotestosteronu, który odgrywa istotną rolę w miniaturyzacji mieszków włosowych. Finasteryd został zarejestrowany do leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w dawce 5 mg oraz łysienia u mężczyzn w dawce 1 mg na dobę [22, 64]. Mimo iż nie otrzymał rejestracji w leczeniu łysienia u kobiet, istnieją dane potwierdzające jego skuteczność w tej populacji. O ile dawka 1 mg na dobę wydaje się nieskuteczna, to istnieją doniesienia potwierdzające skuteczność dawki 5 mg [62, 109].

Dutasteryd

Dutasteryd jest silniejszym inhibitorem reduktazy niż finasteryd, hamującym aktywność 5-α-reduktazy typu I i typu II. Jest stosowany w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego [2], ale nie ma rejestracji w leczeniu łysienia. W dawce 0,5 mg na dobę powoduje większy spadek stężenia dehydrotestosteronu w osoczu (90%) w porównaniu do finasterydu (70%). Istnieją dowody potwierdzające skuteczność dutasterydu w leczeniu łysienia u mężczyzn – wzrost średniej liczby włosów o 12,2/cm^2 w porównaniu do 4,7/cm^2 dla placebo [21]. Olsen i wsp. wykazali skuteczność dutasterydu dla dawek 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg na dobę w porównaniu do 5 mg finasterydu lub placebo, uzyskując poprawę odpowiednio u 17, 38, 48 i 56% w porównaniu do 41% w grupie finasterydu i 0% w grupie placebo [59]. Dane nt. stosowania dutasterydu w łysieniu kobiet są ograniczone (pojedyncze przypadki zostały opisane w piśmiennictwie) [10, 60].

Spironolakton

Spironolakton wskazany jest w leczeniu zastoinowej niewydolności serca, marskości wątroby, wodobrzusza i pierwotnego hiperaldosteronizmu, ale nie został zarejestrowany w terapii łysienia [84]. Od lat stosowany jest *off-label* w leczeniu trądziku, hirsutyzmu oraz łysienia u kobiet. Spironolakton działa jak antyandrogen, zmniejszając produkcję testosteronu oraz skutecznie blokując receptory androgenowe w tkankach docelowych [66]. Istnieje wiele doniesień na temat skuteczności stosowania spironolaktonu w łysieniu u kobiet i mężczyzn [79, 108]. Przyjmowanie spironoloaktonu w dawce 200 mg na dobę hamuje wypadanie włosów o 50,0–62,9% oraz zwiększa odsetek włosów w fazie anagenu.

Ketokonazol

Ketokonazol jest syntetyczną pochodną imidazolu wykazująca działanie przeciwgrzybicze i jest zarejestrowany do leczenia łupieżu i łojotokowego zapalenia skóry [57]. Badania z użyciem 2-proc. ketokonazolu w formie szamponu u mężczyzn z łysieniem wykazały zwiększenie gęstości włosów i zwiększenie odsetka włosów w fazie anagenu [63].

Melatonina

Melatonina to silny antyoksydant i modulator wzrostu. W badaniach klinicznych zaobserwowano znamienną statystycznie redukcję łysienia (np. w jednym badaniu u 54,8% pacjentów po 3 mies. i u 58,1% pacjentów po 6 mies. zaobserwowano wzrost gęstości włosów o 29% i 41% ($p < 0{,}001$). Poprawę obserwuje się częściej u kobiet [23]. Obecnie melatonina zarejestrowana jest w zaburzeniach snu.

Metformina

Metformina jest chętnie stosowana jako lek na odchudzanie ze względu na jej korzystny wpływ na insulinooporność, uwrażliwienie obwodowych komórek na działanie insuliny, hamowanie wątrobowej produkcji glukozy, hamowanie lipogenezy w komórkach tłuszczowych oraz hamowanie apetytu [29]. Ostatnio jej wskazania zostały poszerzone o stan przedcukrzycowy i zespół policystycznych jajników [87].

Liraglutyd

Liraglutyd to analog GLP-1 stosowany w celu uzyskania kontroli glikemii w monoterapii u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, oraz w skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi lekami i (lub) z insuliną bazową w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii [101].

Opublikowane wyniki badań dotyczą utraty wagi u pacjentów, którzy nie są chorzy na cukrzycę, czyli populacji *off-label*. Jedno z badań wykazało spadek wagi o 6,7% na mies. przy średnim czasie terapii 2,98 ± 2,71 mies. [72]. W innym badaniu wykazano, że kombinacja 1000 mg metforminy 2 razy dziennie z 1,2 mg liraglutydu prowadziła do utraty 6,2 ± 2,4 kg w porównaniu do 3,8 ± 3,5 kg u otyłych pacjentek z PCOS przyjmujących 1,2 mg liraglutydu [31]. Utratę wagi powyżej 5% obserwowano u 59,1% stosujących terapię skojarzoną oraz u 42,9% przyjmujących monoterapię.

Hormon wzrostu

Zdaniem Samarasa i wsp. hormon wzrostu (ang. *growth hormone* – GH) jest szeroko stosowany w medycynie przeciwstarzeniowej [70]. Poziom GH

spada z wiekiem głównie z powodu zmniejszonego wydzielania przez przysadkę, co w konsekwencji prowadzi do spadku insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1. Uważa się, że hormon wzrostu ma działanie przeciwstarzeniowe, choć niektórzy autorzy w to powątpiewają z powodu niewystarczających danych naukowych [70].

Według tych samych autorów zarówno zbyt wysoki, jak również zbyt niski poziom GH i IGF-1 mają wpływ na skrócenie długowieczności. Obniżony GH może wpływać na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, obniżenie gęstości mineralnej kości i rozwój osteoporozy. Stosowanie GH prowadzi do spadku tkanki tłuszczowej i zwiększenie masy mięśniowej. Suplementacja GH u osób starszych jest nadal kontrowersyjna i wymaga dalszych badań (funkcje poznawcze w chorobie Alzheimera), brak jest też danych nt. bezpieczeństwa wieloletniego stosowania go u osób starszych. Wskazaniem do stosowania u dorosłych GH *in-label* jest leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu [70].

Testosteron

Testosteron to hormon męski, ale występujący również u kobiet. U mężczyzn jest produkowany przez komórki Leydiga, a u kobiet powstaje głównie z DHEA. 44% testosteronu związana jest z SHBG (*sex hormone binding globulin*), 50% z albuminami, 4% z globuliną wiążącą kortykosteroidy, a 2 % występuje w formie niezwiązanej [70]. Całkowity testosteron spada z wiekiem, 0,4–1% rocznie, czego wynikiem jest jego niedobór u 20% mężczyzn w wieku powyżej 60. i 30–50% w wieku powyżej 80. roku życia [70]. Występowanie andropauzy rośnie z wiekiem i osiąga 5% populacji pacjentów w wieku 70–79 lat [41].

Niski poziom testosteronu skutkuje obniżeniem masy mięśniowej i siły, występowaniem objawów osteoporozy oraz zaburzeń funkcji poznawczych [21, 71]. Suplementacja testosteronem jest korzystna przy leczeniu sarkopenii, sprzyja także zwiększeniu gęstości mineralnej kości i poprawie zapamiętywania [86, 70].

Dane nt. wpływu testosteronu na rozwój raka prostaty są sprzeczne. I choć ostatnio autorzy zgadzają się, że suplementacja testosteronem nie ma wpływu na rozwój tej choroby, to należy kontrolować PSA [53, 70, 97], a suplementację należy prowadzić pod kontrolą stężenia wolnego testosteronu, szczególnie kiedy całkowity testosteron jest w dolnej granicy normy. Użycie *in-label* testosteronu dotyczy wyłącznie hipogonadyzmu.

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DHEA to steroidowy prohormon produkowany przez nadnercza i przekształcany w tkankach docelowych w androgeny i estrogeny. Poziom DHEA w surowicy spada z wiekiem i może osiągać w wieku 70–80 lat 10–20% normy ludzi młodych [70]. Znaczenie DHEA w produkcji hormonów steroidowych rośnie z wiekiem. U kobiet w wieku postmenopauzalnym produkcja estrogenu przez jajniki dramatycznie spada, a nadnercza stają się jedynym źródłem estrogenów wytwarzanych właśnie z DHEA [15, 70].

Pomimo że u mężczyzn produkcja testosteronu przez jądra trwa do późnej starości, to jego poziom w surowicy dramatycznie spada z wiekiem. Dlatego znaczenie DHEA jako substratu do produkcji testosteronu rośnie wraz z upływem lat. Zdaniem Valentiego i wsp. [100] i Samarasa i wsp. [70] spadek DHEA z wiekiem może mieć wpływ na masę mięśniową, siłę mięśni, motorykę, ryzyko upadków oraz gęstość mineralną kości zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Brak jest przekonujących danych nt. wpływu DHEA na funkcje poznawcze [69], natomiast zależność pomiędzy niskim poziomem DHEA a objawami depresji zostały dobrze udokumentowane [51, 70]. Dane nt. zależności pomiędzy DHEA a ryzykiem sercowo-naczyniowym są niespójne, mimo to jak podają Samaras i wsp. [70] oraz inni autorzy [27, 28], badania wykazały, że wraz ze spadkiem stężenia DHEA wzrasta ryzyko miażdżycy, zawału [30] i śmiertelność sercowo-naczyniowa [78].

DHEA pełni ważną funkcję w utrzymaniu funkcji seksualnych u obojga płci. Niski jego poziom wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń erekcji oraz obniżenia popędu płciowego u kobiet [5, 14, 70]. Suplementacja DHEA ma pozytywny wpływ na masę mięśniową, siłę oraz sprawność. DHEA również wpływa pozytywnie na gęstość mineralną kości (BMD), zarówno u kobiet jak i mężczyzn, oraz na nastrój i funkcje seksualne, zmniejsza także objawy menopauzalne w okresie perimenopauzy oraz wczesnej postmenopauzy [70]. Zdaniem Labriego i wsp. podanie dopochwowe wpływa pozytywnie na leczenie atrofii śluzówki pochwy [36].

Większość badań potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa DHEA. Zgłaszane były jedynie delikatne objawy niepożądane, takie jak: łagodny trądzik, łojotok, obrzęki kostek [40, 70, 89]. Podsumowując, DHEA wywierał pozytywny wpływ na skórę [6], nie mając jednocześnie wpływu na hormonalnozależne nowotwory (piersi, prostaty) [15, 55], a badania na zwierzętach wykazały nawet, że DHEA hamuje rozwój guzów tkanki limfatycznej, płuca, jelita grubego, wątroby i skóry [74, 75]. Zastosowanie *in-label* DHEA to uzupełnienie jego niedoboru.

Progesteron

Wielu ekspertów anti-aging [54, 70, 81, 82] docenia zalety bioidentycznego progesteronu w odróż-

nieniu od jego syntetycznego odpowiednika, którego działanie na tkanki docelowe jest trudne do kontrolowania. Bioidentyczny progesteron, wytwarzany przez bataty lub soję, jest szeroko dostępny na całym świecie w formach zmikronizowanych [80]. Zdaniem Sites [80] całkowita dawka 200 mg dziennie przez 12 dni w ciągu miesiąca skutecznie hamuje niekorzystny wpływ estradiolu na endometrium.

Doustny bioidentyczny progesteron – w połączeniu z estradiolem – poprawia jakość snu w lepszym stopniu niż syntetyczny octan medroksyprogesteronu [52, 70], a z badań na zwierzętach wynika, że może korzystnie wpływać na kości [73]. Obserwuje się też pozytywny efekt na ciśnienie krwi. Profil bezpieczeństwa jest lepszy w przypadku progesteronu pochodzenia roślinnego [43, 54, 70]. Wydaje się, że nie zwiększa on ryzyka zakrzepowo-zatorowego w taki stopniu jak progesteron syntetyczny [12]. Istnieją doniesienia [24, 70] o mniejszym ryzyku raka piersi. Eksperci zajmujący się medycyną przeciwstarzeniową preferują więc stosowanie progesteronu pochodzenia naturalnego.

Estradiol

Estradiol jest najsilniejszym wśród estrogenów. Wiele czynników warunkuje jego skuteczność, m.in.: droga podania, dawkowanie, wiek pacjentki [13, 70]. Formy transdermalne estradiolu są wygodną i tak samo skuteczną jego postacią jak forma doustna, a badania potwierdzają ich lepszy profil bezpieczeństwa. Estradiol transdermalny nie podlega tzw. efektowi pierwszego przejścia, co minimalizuje indukcję czynników krzepnięcia przez wątrobę oraz korzystnie wpływa na profil lipidowy [43, 70]. Pod względem wpływu na ciśnienie krwi nie potwierdzono przewagi formy transdermalnej nad doustną [70, 76].

Estradiol transdermalny poprawia funkcję endotelium u kobiet postmenopauzalnych cierpiących na chorobę naczyń wieńcowych [10] oraz może mieć lepsze działanie profilaktyczne na miażdżycę [39]. Zarówno postać transdermalna, jak i bioidentyczna wydają się bardziej bezpieczne niż formy doustne i syntetyczne [43, 61].

Estriol

Estriol znajduje szerokie zastosowanie w medycynie anti-aging jako hormonalna terapia zastępcza. Jest on nieodwracalnym produktem końcowym metabolizmu estradiolu i estronu (podczas gdy estradiol może zostać wstecznie przekształcony do estronu) [80, 13]. Estriol jest słabym estrogenem, tj. 7 razy słabiej wiąże się z receptorem ER-α oraz 5 razy słabiej z receptorem ER-β w porównaniu do estradiolu. Receptory ER-α znajdują się głównie w jajnikach, endometrium oraz komórkach raka piersi, a receptory ER-β są głównie w płucach, jelicie cienkim, nerkach, kościach, mózgu i śródbłonku naczyń [70]. Stosowanie estriolu w medycynie przeciwstarzeniowej wynika więc z faktu jego słabszego działania i związanego z tym większego bezpieczeństwa terapii.

Należy pamiętać, że estriol w formie doustnej wywiera efekt proliferacyjny na endometrium [47, 98]. Lyytinen i wsp. nie wykazali związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy krótkoterminowym i długoterminowym (powyżej 5 lat) stosowaniem estriolu a występowaniem raka piersi [47].

Wnioski

Stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami jest od lat przedmiotem wielu dyskusji [91]. Zainteresowanie tym tematem znacznie wzrosło, kiedy minister zdrowia wprowadził refundację preskrypcji *off-label*. Z ogólnie dostępnych danych wynika, że preskrypcja *off-label* w Stanach Zjednoczonych dochodzi do 21% przepisywanych leków [65].

Nie ma spójnych przepisów dotyczących preskrypcji *off-label* w Unii Europejskiej [32]. We Francji ordynacja *off-label* nie jest zakazana, jednak władze muszą wydać zgodę (maksymalnie do 3 lat) i zanim lekarz zaleci taką terapię, musi sprawdzić skuteczność dostępnych alternatyw. Terapię *off-label* dopuszcza prawo węgierskie pod warunkiem, że stosunek korzyści do ryzyka będzie korzystniejszy niż w przypadku *in-label* [32]. We Włoszech terapia *off-label* jest od 1998 r. zabroniona [32] poza wyjątkami (np. brak dostępnej skutecznej metody leczniczej, zgoda pacjenta, dostępne dane naukowe). Terapia *off-label* jest dopuszczalna w Hiszpanii oraz w Austrii, Niemczech i Wielkiej Brytanii [32].

W gabinecie lekarza medycyny estetycznej spotykamy się na co dzień z innowacyjnymi technologiami medycznymi czy terapiami, z których część może nosić znamiona eksperymentu medycznego. **Ważne jest, żeby umieć odróżnić granicę pomiędzy terapią off-label, ale mieszczącą się w definicji aktualnej wiedzy medycznej, a eksperymentem medycznym.** Należy pamiętać, że w przypadku eksperymentu medycznego wymagana jest zgoda komisji bioetycznej oraz rozszerzenie ubezpieczenia OC.

Kluczowym elementem terapii *off-label* jest możliwość powołania się na rekomendacje/wytyczne towarzystw naukowych skupiających lekarzy zajmujących się medycyną estetyczną. Pomimo że towarzystwa takie istnieją od kilku dekad, autor, dokonując przeglądu piśmiennictwa, nie znalazł rekomendacji/wytycznych,

które dopuszczałyby terapię *off-label* we wskazaniach estetycznych i na które lekarz medycyny estetycznej mógłby się powołać.

Definicja *off-label*

Przegląd prawa europejskiego i polskich przepisów w zakresie definicji *off-label*, prowadzi do następujących wniosków:

- ani w polskim, ani w europejskim prawie nie ma definicji *off-label*;
- w piśmiennictwie można spotkać się z szeroką definicją *off-label* jako każdego zastosowania leku przekraczające zapisy ChPL;
- część ekspertów wyróżnia *soft-label* jako zastosowanie leku niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego, ale mające poparcie w dowodach EBM (Evidence Based Medicine) [48];
- należy dostrzegać różnicę w perspektywie prawnej terapii *off-label* pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a lekarzem (tab. 3 i 4).

W zakresie dopuszczalności terapii *off-label* oraz spełnienia warunków, jakie w trakcie takiej terapii należy spełnić, eksperci jednoznacznie podkreślają, że:

- lekarz ma prawo do wyboru rodzaju farmakoterapii;
- nie ma prawnego zakazu do ordynacji leków *off-label*;
- terapia *off-label* jest dopuszczalna po wyczerpaniu dostępnych możliwości terapeutycznych lub braku zadowalających efektów leczenia;
- nieodzownym elementem terapii *off-label* jest uzyskanie świadomej zgody pacjenta, choć gdy nie występuje zwiększone ryzyko związane z leczeniem, uzyskanie takiej zgody może nie być konieczne;
- terapia *off-label* nie zawsze nosi znamiona eksperymentu medycznego.

Obowiązki lekarza i zakres odpowiedzialności podczas terapii *off-label* a prawa pacjenta

Lekarz w procesie leczenia zawsze powinien kierować się dobrem pacjenta, ma przy tym obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, normami etycznymi i należytą starannością, a jeżeli sprawdzone interwencje nie istnieją lub nie przyniosły skutku, może zastosować leczenie o nieudowodnionej skuteczności. Istotnym elementem jest zgoda pacjenta. Jej uzyskanie powinno być świadome i wyrażone na piśmie, szczególnie w sytuacjach, kiedy przyjęta metoda leczenia stwarza podwyższone ryzyko.

Leczenie eksperymentalne jest dopuszczalne, ale wymaga oprócz zgody pacjenta także zgody Komisji Bioetycznej, w szczególności gdy niesie ono znamiona eksperymentu badawczego. Należy pamiętać, że pacjent ma prawo do leczenia zgodnego z aktualną wiedzą medyczną oraz do pełnej informacji na temat zakresu leczenia, alternatywnych metod terapii, ryzyka i możliwych powikłań związanych z leczeniem.

Tabela 3. Perspektywa podmiotu odpowiedzialnego w zakresie off-label. *Źródło: opracowanie własne oraz na podstawie Łanda 2012*

Perspektywa podmiotu dpowiedzialnego		Wymogi prawne
In-label	Zgodne z ChPL	Reklama zgodna z ChPL
Off-label	Niezgodne z ChPL	Zakaz reklamy niezgodnej z ChPL
Obowiązek zbierania informacji o zastosowaniu leku *off-label*		

Tabela 4. Perspektywa lekarza w zakresie off-label. *Źródło: opracowanie własne oraz na podstawie Łanda 2012*

Perspektywa lekarza		Wymogi prawne
In-label	Zgodne z ChPL	Zastosowanie leku przy wykorzystaniu aktualnej wiedzy medycznej
Off-label	Niezgodne z ChPL	
	Dostępne dane EBM	
	Prawo do raportowania do MAH (analogicznie jak działanie niepożądane) [Tzw. *soft-label*]	
	Niezgodne zChPL	Eksperyment medyczny (leczniczy lub badawczy)
	Brak wystarczających danych EBM	
	Prawo do raportowania do MAH lub do URPL (analogicznie jak działanie niepożądane)	
	Wymóg zgody Komisji Bioetycznej	

Dyskusja

W procesie leczenia w gabinecie medycyny estetycznej – szczególnie kiedy stosujemy terapie *off-label* – należy spełnić wymagania prawne wynikające z omówionych przepisów. Kluczowym elementem jest rzetelne prowadzenie dokumentacji medycznej i udokumentowanie wypełnienia obowiązku informacyjnego, jaki spoczywa na lekarzu.

Niedoinformowanie pacjenta i uzyskanie zgody, która nie będzie zgodą świadomą, może mieć poważne konsekwencje dla lekarza. **Zaproponowana terapia *off-label* musi mieć poparcie w EBM. Dlatego ważne jest, by towarzystwa naukowe działające w obszarze medycyny estetycznej wydawały rekomendacje szczególnie tam, gdzie leki stosowane są *off-label*.** W Wielkiej Brytanii Brytyjska Agencja Nadzoru nad Lekami i Produktami Ochrony Zdrowia (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) nie zaleca stosowania leków niezarejestrowanych w sytuacji, kiedy dostępny jest lek zarejestrowany w danym wskazaniu [50]. Brytyjska Izba Lekarska (General Medical Council – GMC) kwestie *off-label* porusza w *Prescribing guidance*, dając swoim lekarzom wytyczne w zakresie do terapii *off-label* [25].

Inicjatywa opracowania wytycznych/rekomendacji przez Polskie Towarzystwo Medycyny Estetycznej i Anti-Aging w obszarach, które dziś budzą wątpliwości natury interpretacyjnej, jest kolejnym istotnym krokiem w kierunku uporządkowania rynku medycyny estetycznej [116].

Obszar działań lekarza medycyny estetycznej jest obecnie przedmiotem bardzo ożywionej i szerokiej dyskusji między ekspertami z dziedziny medycyny i prawa, którą podsumowali Kordus i Śpiewak [35].

Kontakt do autora:
kjkaczynski@gmail.com.

Piśmiennictwo

1. Adamopoulos D.A. i wsp., *Beneficial effect of spironolactone on androgenic alopecia*, Clin. Endocrinol. 1997(6), s. 759–760.
2. *Avodart* (charakterystyka produktu leczniczego); www.leki-informacje.pl (dostęp: 25.09.2016).
3. *Azzalure* (charakterystyka produktu leczniczego); www.galderma.pl (dostęp: 25.09.2016).
4. Barcikowska-Szydło E., *Odpowiedzialność cywilna lekarza*, Miesięcznik „Puls" 2003(3); www.oil.org.pl (dostęp: 25.09.2016).
5. Basar M.M. i wsp., *Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function*, Urology 2005(3), s. 597–601.
6. Baulieu E.E. i wsp., *Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000(8), s. 4279–4284.
7. Bazzano A. i wsp., *Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting,* Acad. Pediatr. 2009(2), s. 81–89.
8. Blümel J.E. i wsp., *Effects of transdermal estrogens on endothelial function in postmenopausal women with coronary disease*, Climacteric 2003(1), s. 38–44.
9. *Bocouture* (ulotka dla pacjenta – luty 2015).
10. Boersma I.H. i wsp., *The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia*, Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2014 (6), s. 521–525.
11. *Botox* (charakterystyka produktu leczniczego); www.leki-informacje.pl (dostęp: 25.09.2016).
12. Canonico M. i wsp., *Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study*, Circulation 2007(7), s. 840–845.
13. Cirigliano M., *Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence*, J. Womens Health (Larchmt) 2007(5), s. 600–631.
14. Davis S.R. i wsp., *Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women*, JAMA 2005(1), s. 91–96.
15. Davis S.R., Panjari M., Stanczyk F.Z., *Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011(6), s, 1642–1653.
16. *Dyrektywa 2001/83/EC w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*; http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083 (dostęp: 25.09.2016).
17. *Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*; http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX:32010L0084 (dostęp: 25.09.2016).
18. *Dysport* (charakterystyka produktu leczniczego), www.leki-informacje.pl (dostęp: 20.09.2016).
19. EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Annex I (Rev 3)*; 15 April 2014.
20. Emmelot-Vonk M.H. i wsp., *Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial*, JAMA 2008(1), 39–52.
21. Eun H.C. i wsp., *Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study*, J. Am. Acad. Dermatol. 2010(2), s. 252–258.
22. *Finasteryd Teva* (charakterystyka produktu leczniczego); www.leki.urpl.gov.pl (dostęp: 20.09.2016).
23. Fischer T.W. i wsp., *Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia*, Int. J. Trichology 2012(4), s. 236–245.
24. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F., *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study*, Breast Cancer Res. Treat. 2008(1), s. 103–111.
25. General Medical Council, *Good practice in prescribing and managing medicines and devices*; www.gmc-uk.org/guidance (dostęp: 20.09.2016).
26. Gołąbek A., *Odpowiedź Ministerstwa Zdrowia z 16.10.2012*; www.mp.pl/kurier/75635 (dostęp: 20.09.2016).
27. Herrington D.M., *Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1995(774), s. 271–280.
28. Herrington D.M. i wsp., *Dehydroepiandrosterone and cardiac allograft vasculopathy*, J. Heart Lung Transplant. 1996(1), s. 88–93.
29. Hsia Y. i wsp., *Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK*, Br. J. Clin. Pharmacol. 2012(1), w. 135–139.
30. Jankowska E.A. i wsp., *Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival* Circulation 2006(17), s. 1829–1837.
31. Jensterle M., Goricar K., Janez A., *Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: randomized control study*. Exp. Ther. Med. 2016(4), s. 1194–1200.
32. KCE, *Report towards a better managed off-label use of drugs*; https://kce.fgov.be (dostęp: 20.09.2016).

33. Klimek J., *Lekarz udzielający świadczeń w gabinecie kosmetycznym*, Gaz. Lek. 2015(11), s. 7.
34. *Kodeks etyki lekarskiej*; www.nil.org.pl (dostęp: 20.09.2016).
35. Kordus K., Śpiewak R., *Lekarz wobec ordynacji „off-label"*, Prz. Lek. 2015(1), s. 38–41.
36. Labrie F. i wsp., *Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy*, Menopause 2009(5), s. 907–922.
37. Lange K.H. i wsp., *GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002(2), s. 513–523.
38. Laron Z., *Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity?*, Mech. Ageing Dev. 2005(2), s. 305–307.
39. Le Gal G. i wsp., *Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women: the vascular aging (EVA) study*, Atherosclerosis 2003(1), s. 163–170.
40. Legrain S. i wsp., *Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000(9), s. 3208–3217.
41. Leifke E. i wsp., *Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort*, Clin. Endocrinol. 2000(6), s. 689–695.
42. Lenk C., Duttge G., *Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*, Ther. Clin. Risk Manag. 2014(10), s. 537–546.
43. L'Hermite M. i wsp., *Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review*, Maturitas 2008(3–4), s. 185–201.
44. Liu H. i wsp., *Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly*, Ann. Intern. Med. 2007(2), s. 104–115.
45. Luty O., *Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanym wskazaniem a odpowiedzialność cywilna lekarza - cz. I*, Prawo Med. 2014(1), s. 103–123.
46. Luty O., *Zaniechanie zlecenia produktu leczniczego poza zarejestrowanym wskazaniem a odpowiedzialność cywilna lekarza - cz. II*, Prawo Med. 2014 (2), s. 132–150.
47. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O., *Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy*, Obstet. Gynecol. 2006(6), s. 1354–1360.
48. Łanda K., *Rejestracja a refundacja– zbiory logiczne tylko częściowo nakładające się*; www.korektorzdrowia.pl (dostęp: 20.08.2016).
49. Masełbas A., Członkowski A., *Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi*, Przew. Lek. 2008(3), s. 81–87.
50. MHRA, *Guidance note 14. The supply of unlicensed medicinal products ("specials")*; www.gov.uk (dostęp: 20.08.2016).
51. Michael A. i wsp., *Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults*, Biol. Psychiatry 2000(10), s. 989–995.
52. Montplaisir J. i wsp., *Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy*, Menopause 2001(1), s. 10–16.
53. Morales A. i wsp., *Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male*, Aging Male 2002(2), s. 74–86.
54. Moskowitz D., *A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks*, Altern. Med. Rev. 2006(3), s. 208–223.
55. Nair K.S. i wsp., *DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men*, N. Engl. J. Med. 2006(16), s. 1647–1659.
56. *NeuroBloc* (charakterystyka produktu leczniczego – 28.03.2014).
57. *Nizoral* (charakterystyka produktu leczniczego); www.chpl.com.pl (dostęp: 20.08.2016).
58. *Ogólne warunki ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotów leczniczych, osób wykonujących zawód lekarza, pielęgniarki oraz inny zawód medyczny dla klienta indywidualnego, małego i średniego przedsiębiorcy, ustalone uchwałą nr UZ/420/2011 z dnia 27 grudnia 2011 r. Zarządu Powszechnego Zakładu Ubezpieczeń Spółki Akcyjnej*; www.pzu.pl (dostęp: 20.07.2016).
59. Olsen E.A. i wsp., *The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride*, J. Am. Acad. Dermatol. 2006 (6), s. 1014–1023.
60. Olszewska M., Rudnicka L., *Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride*, J. Drug Dermatol. 2005(5), s. 637–640.
61. Opatrny L. i wsp., *Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer*, BJOG 2008(2), s. 169–175.
62. Price V.H. i wsp., *Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia*, J. Am. Acad. Dermatol. 2000(5), s. 768–776.
63. Piérard-Franchimont C. i wsp., *Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia*, Dermatology 1998(4), s. 474–477.
64. *Propecia* (charakterystyka produktu leczniczego); www.msdpl.pl (dostęp: 20.07.2016).
65. Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford R.S., *Off-label prescribing among office-based physicians*, Arch. Intern. Med. 2006(9), s. 1021–1026.
66. Rathnayake D., Sinclair R., *Innovative use of spironolactone as an anti-androgen in the treatment of female pattern hair loss*, Dermatol. Clin. 2010(3), 611–618.
67. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania*, Dz.U. 2015 poz. 2069; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
68. Samaras N. i wsp., *A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial?*, Rejuvenation Res. 2013(4), s. 285–294.
69. Samaras N. i wsp., *A view of geriatrics through hormones. What is the relation between andropause and well-known geriatric syndromes?*, Maturitas 2013(3), s. 213–219.
70. Samaras N. i wsp., *Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review*, Clin. Interv. Aging 2014(9), s. 1175-1186.
71. Sattler F.R. i wsp., *Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009(6), s. 1991–2001.
72. Sauer N. i wsp., *Off-label antiobesity treatment in patients without diabetes with GLP-1 agonists in clinical practice*, Horm. Metab. Res. 2015(8), s. 560–564.
73. Schmidt I.U., Wakley G.K., Turner R.T., *Effects of estrogen and progesterone on tibia histomorphometry in growing rats*, Calcif. Tissue Int. 2000(1), s. 47–52.
74. Schwartz A.G., Pashko L.L., *Cancer prevention with dehydroepiandrosterone and non-androgenic structural analogs*, J. Cell. Biochem. Suppl. 1995(22), s. 210–217.
75. Schwartz A.G., Pashko L.L., *Dehydroepiandrosterone, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and longevity*, Ageing Res. Rev. 2004(2), s. 171–187.
76. Schunkert H. i wsp., *Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women*, Circulation 1997(1), s. 39–45.
77. Serwach M., *Prawo pacjenta do informacji w teorii i praktyce*, Gaz. Lek. 2015(10), s. 26.
78. Shufelt C. i wsp., *DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010(11), s. 4985–4992.

79. Sinclair R., Wewerinke M., Jolley D., *Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens*, Br. J. Dermatol. 2005(3), s. 466–473.
80. Sites C.K., *Bioidentical hormones for menopausal therapy*, Womens Health 2008(2), s. 163–171.
81. Sitruk-Ware R. *Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits*, Menopause 2002(1), s. 6–15.
82. Sitruk-Ware R., *Pharmacological profile of progestins*, Maturitas 2004(1–2), s. 277–283.
83. Sopliński A., *Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia – z upoważnienia ministra – na interpelację nr 5775 w sprawie kontroli gabinetów kosmetycznych oraz zakresu kompetencji kosmetologów i kosmetyczek*; www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/Interpelacja (dostęp: 20.07.2016).
84. *Spironol* (charakterystyka produktu leczniczego); www.leki.urpl.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
85. *Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 38/2012 z dnia 27 marca 2012 r.*; www.aotm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
86. Storer T.W. i wsp., *Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men*, J. Am. Geriatr. Soc. 2008(11), s. 1991–1999.
87. Strojek K. i wsp., *Metformina — nowe wskazania refundacyjne*, Diabet. Klin. 2013(4), s. 120–124.
88. The Writing Group for the PEPI Trial, *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*, JAMA 1995(3), s. 199–208.
89. Traish A.M. i wsp., *Dehydroepiandrosterone (DHEA): a precursor steroid or an active hormone in human physiology*, J. Sex. Med. 2011(11), s. 2960–2982.
90. Tyszka N., *Komunikat w sprawie procedur stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi*; http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali (dostęp: 20.07.2016).
91. Tymiński R., *Off-label, czyli czy lek na zapalenie płuc można stosować na ból pleców?*; www.prawalekarza.pl (dostęp: 20.07.2016).
92. *Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 Kodeks cywilny z późn. zmianami*, Dz.U. z 1964 r. nr 16, poz. 93; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
93. *Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty*, Dz.U. z 1997 r. nr 28 poz. 152; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
94. *Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne*, Dz.U. z 2001 r. nr 126, poz. 1381; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
95. *Ustawa z dnia 6 listopada 2008 o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta*, Dz.U. z 2016 r. poz. 186; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
96. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. z 2011 r. nr 122, poz. 696; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
97. Wald M. i wsp., *Testosterone replacement therapy for older men*, J. Androl. 2006(2), s. 126–132.
98. Weiderpass E. i wsp., *Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study*, Lancet. 1999(9167), s. 1824–1828.
99. WMA, *Deklaracja helsińska*; www.nil.org.pl (dostęp: 20.07.2016).
100. Valenti G. i wsp., *Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span. The InCHIANTI study*, J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2004(5), a. 466–472.
101. *Victoza* (charakterystyka produktu leczniczego); www.ema.europa.eu (dostęp: 20.07.2016).
102. Vigen R. i wsp., *Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels*, JAMA 2013(17), s. 1829–1836.
103. *Vistabel* (ulotka dołączona do opakowania – luty 2015).
104. *Wyrok Sądu Apelacyjnego w Gdańsku z dnia 23 kwietnia 2013*, sygn. ACa 721/12.
105. *Wyrok Sądu Apelacyjnego w Łodzi z dnia 18 września 2013*, sygn. I ACa 355/13.
106. *Wyrok Sądu Apelacyjnego w Warszawie z dnia 7 lutego 2014*, sygn. I ACa 377/13.
107. *Xeomin* (charakterystyka produktu leczniczego); www.leki-informacje.pl (dostęp: 25.07.2016).
108. Yazdabadi A., Green J., Sinclair R., *Successful treatment of female-pattern hair loss with spironolactone in a 9-year-old girl*, Australas. J. Dermatol. 2009(2), a. 113–114.
109. Yeon J.H., *5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011(2), s. 211–214.
110. Zajdel J., *Stosowanie produktów leczniczych „off-label" - eksperyment medyczny czy działanie zgodne prawem?*, Gaz. Lek. 2010(12); www.gazetalekarska.pl (dostęp: 20.06.2016).
111. Zyśk R., *Finansowanie przez NFZ terapii wysoce kosztownych* (prezentacja); www. mz.gov.pl/wwfiles /ma_struktura/ docs/ zal_polski_ 21112007.ppt (dostęp: 20.07.2016).
112. *Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych*, Dz.U. 2010 nr 107 poz. 679; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
113. *Ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej*, Dz.U. 2011 nr 112 poz. 654; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
114. *Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych*, Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135; www.isap.sejm.gov.pl (dostęp: 20.07.2016).
115. Kaczyński K., *Wykonywanie zabiegów medycyny estetycznej przez osoby nieuprawnione – luka w prawie czy nieznajomość prawa?*, Acad. Aesthet. Anti-Aging Med. 2017(1), s.55–61.
116. Mieczkowski D., *Powstają rekomendacje dla medycyny estetycznej*; http://www.rynekestetyczny.pl/powstaja-rekomendacje-dla-medycyny-estetycznej (dostęp: 8.06.2017).