

# KLINIČKA KARDIOVASKULARNA FARMAKOLOGIJA

## IV izdanje, 2004

UREDNICI

TOMISLAV KAŽIĆ

*Profesor Medicinskog Fakulteta u Beogradu*

MIODRAG OSTOJIĆ

*Akademik SANU*

*Profesor Medicinskog Fakulteta u Beogradu*

Recenzenti

*Prof Dr LJUBICA BOŽINOVIĆ*

*Prof Dr SREĆKO NEDELJKOVIĆ*

Izdaje i štampa

*INTEGRA*

*Beograd, Danila Lekića 8*

*integra-knjige.com*

Za Izdavača

*MILUTIN KAŽIĆ*

Tehnički urednik

*DARKO MANOJLOVIĆ*

Kompjuterska priprema

*TOMISLAV KAŽIĆ*

**ISBN 978-86-908871-7-0**

*Tiraž: 200 primeraka*

*Prethodna izdanja*

*1988, 1992, 1997*

## **AUTORI**

### **Avramović Dragoslav**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za kardiovaskularne bolesti, KC Srbije, Beograd

### **Bukarica Gojković Ljiljana**

Profesor farmakologije, Institut za farmakologiju i kliničku farmakologiju  
Medicinski fakultet, Beograd

### **Elezović Ivo**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za hematologiju, KC Srbije, Beograd

### **Grujić Miodrag**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za kardiovaskularne bolesti, KC Srbije, Beograd

### **Igić Rajko**

Naučni savetnik, Odsek za anesteziju i terapiju bola, Bolnica Cook, Čikago, SAD

### **Kanjuh Vladimir, Akademik**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za patologiju, Beograd

### **Kažić Tomislav**

Bulevar AVNOJa 122/15, Beograd

### **Lepšanović Lazar**

Profesor Medicinskog fakulteta, Klinika za interne bolesti, Novi Sad

### **Ostojić Miodrag, Akademik**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za kardiovaskularne bolesti, KC Srbije, Beograd

### **Prostran Milica**

Profesor Medicinskog fakulteta  
Institut za kliničku farmakologiju, farmakologiju i toksikologiju, Beograd

### **Todorović Zoran**

Profesor farmakologije i kliničke farmakologije,  
Institut za farmakologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Beograd

### **Vasiljević Zorana**

Profesor Medicinskog fakulteta, Institut za kardiovaskularne bolesti, KC Srbije, Beograd

### **Zdravković Mihajlo**

Profesor Medicinskog fakulteta, Klinički centar Zvezdara, Beograd

## TERAPIJA KAO SPOJ NAUKE I PRAKSE

*Tomislav Kažić*

Uloga lekova u medicini se povećava, a u terapiji je ona postala dominantna u meri koja je neopravdano velika. U terapijskom procesu nesumnjivu primarnu ulogu ima savet lekara, ali se u moderno vreme traži nešto što deluje brže i efikasnije; osim toga, savetovanje kao psihoterapijski segment terapijskog postupka ima ograničene domete. Procedure fizikalne medicine imaju još više ograničenja, a hirurško lečenje koliko god bilo efikasno i spektakularno, nije postalo metoda koju bi bolesnik poželeo ili se sa njom identifikovao.

Lek postaje прибежиште modernom čoveku, prečica kojom može brzo i skoro bezbolno da rešava elementarne ili najvažnije zdravstvene probleme: da se sačuva od nekih bolesti, izleči od drugih, da poboljša kvalitet života i vrati radnu sposobnost koju je uskratila bolest. U svetu kojim vladaju racionalizam i laicizam, koji svojim "životnim činjenicama" pritiskaju pojedinca i dok je zdrav, lek stiže iracionalana svojstva kojima se teško odoleva. Tako su lekovi postali deo konfora koji pruža moderno potrošačko društvo. U tom kontekstu, pojedinac od lekova očekuje mnogo više nego što oni mogu da pruže: lekovi ne mogu da vrate mladost, da sačuvaju od poroka (hrana-gojaznost, piće-alkoholizam, droga), niti mogu da usreće čoveka. Svoja očekivanja bolesnik sam ili preko svoje porodice prenosi na lekara, koji je inače izložen raznovrsnim pritiscima. Od lekara farmaceutska industrija traži da propisuje nove i skupe preparate, fondovi socijalnog osiguranja traže da se propisuju pouzdani i jeftini lekovi i što manje, a pritiska ga i vlastita savest i svest o ograničenosti znanja. Male su šanse da lekar-propisivač odoli svim tim pritiscima, i zato u svetu vlada manje ili više neracionalna farmakoterapija. Ona se iskazuje kao polipragmazija i kroz visoke troškove za lekove koji se propisuju na recept ili se troše u bolnicama. U našoj zemlji oni variraju u rasponu od 15-25% ukupne potrošnje u zdravstvu.

Odnos društva, javnosti prema lekovima je ambivalentan. U jednoj prilici: *"Zdravlje je najveće bogatstvo i nema cene koja se ne treba platiti"*, a u drugoj: *"Troškovi lečenja su neprihvatljivo visoki"* itd. Ipak, društvo je realno zainteresovano da deca budu zdrava i napredna, da đaci budu zdravi i dobro uče, da radno sposobni rade i ne idu na bolovanja, da penzioneri boluju manje i da se brže leče. Kad su već lekovi za društvo trošak, i to veliki, i kad se on ne može izbeći, ono je preko svojih najumnijih predstavnika postavilo stroge zahteve pred one koji lekove proizvode i one koji njima rukuju. U farmaceutskoj industriji počinju da važe nova pravila poznata pod akronimnim nazivima:

*GLP: Good Laboratory Practice* – Dobra laboratorijska praksa i

*GMP: Good Manufacturing Practice* – Dobra proizvođačka praksa, a u medicini, da se u proceni efikasnosti lekova obezbedi:

*GCP: Good Clinical Practice* – Dobra klinička praksa.

Društvo odnosno javnost iskazana kroz aktivnosti masovnih medija, pokazuje prema sebi znatno veću toleranciju kad je reč o lekovima. Dozvoljava se ili se bezvoljno kritikuje aktivnost bioenergetičara, travara, vidovnjaka, homeopata i drugih nadri-lekara. Nasuprot tome, u javnosti nema organizovanog adekvatnog povećavanja znanja o lekovima od nastave na svim nivoima do štampe i knjiga, a kad se to čini na TV onda je to više u slavu najviših specijalista nego u korist zdravstvenog obrazovanja.

## **KLINIČKA FARMAKOLOGIJA**

Misao da je ratovanje suviše ozbiljna delatnost da bi se odluke prepustile samo generalima, pripisuje se mnogim velikanima. Parafrazirajući to, zagovornici razvoja kliničke farmakologije imali su na umu još pre 40 godina: *Upotreba lekova je suviše važna za pojedinca, medicinu i društvo da bi se prepustila samo lekarima opšte prakse ili vladinim komisijama.*<sup>1,2</sup>

U današnje vreme klinička farmakologija je dobro definisana naučna disciplina sa posebnim mestom u medicini i širim društvenim značajem. U svetu i kod nas je ona organizaciono ustanovljena kako odgovara konkretnim uslovima i tradiciji, ali pre svega u okvirima medicinskih fakulteta, njihovih klinika i instituta ili u kompleksima farmaceutske industrije. Klinički farmakolozi ovladavaju specifičnim znanjima i veštinama što ih kvalifikuje da ispunjavaju osnovne zadatke u nastavi, istraživačkom radu laboratorija i klinika, zdravstvenoj službi, a uključeni su i u kreiranje i sprovođenje politike i zakonodavstva o lekovima.<sup>3</sup> Oni moraju biti kadri da deluju nezavisno od grupa za pritisak bez obzira da li ih čine istaknuti pojedinci, ili predstavnici farmaceutske industrije odnosno predstavnici vlasti.<sup>4</sup>

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), klinička farmakologija je grana medicine koja ispituje delovanje lekova na čoveka ... uz primenu naučne metodologije. Upravo taj naučni pristup je dugo nedostajao medicini u kojoj je terapija bila prepuštena empiriji, i to u vreme kad su najvažnija naučna otkrića: radioaktivni izotopi, ultrazvuk, kompjuteri, skeneri, magnetne rezonance, imunološke i biohemijske metode, bila preferencijalno primenjivana u medicini (posle eventualne primene u vojne svrhe). Nije se više mogao održati paradoks da se tako važne odluke o zdravlju zasnivaju na utiscima, osećaju, tradiciji, promotivnim aktivnostima farmaceutske industrije pa ni na autoritetima prominentnih profesora.

Zadaci kliničke farmakologije su brojni i raznovrsni:

1. Učestvovanje u uvođenju novih lekova
2. Evaluacija i unapređivanje starih lekova i terapijskih shema
3. Redukcija polifarmacije
4. Praćenje neželjenih dejstava
5. Praćenje upotrebe lekova u širem smislu
6. Praćenje potrošnje lekova
7. Nastava na svim nivoima
8. Učestvovanje u regulativi i zakonodavstvu o lekovima.

Naučni metod koji zahteva etičnost i racionalnost u planiranju, kvantitiranje svake etape u terapijskom postupku, otklanjanje pristrasnosti kroz uključivanje kontrolnih grupa i uvođenje zakonomernosti statistike i epidemiologije podigao je na vrlo visoki nivo kvalitet i snagu zaključnih argumenata kliničkih studija. Kontrolisano, randomizirano, dvostruko slepo, kliničko ispitivanje postalo je osnovni instrument za evaluaciju efikasnosti leka ili terapijskog postupka uopšte. U rezultate takvih studija ugrađena je objektivnost naučnog argumenta koji ima univerzalni značaj i čini da se napuštaju lokalna empirijska iskustva opisivana kao "bečka, beogradska, pariska, minhenska i dr. škola".

## **RACIONALNA TERAPIJA**

Osnovni cilj moderne kliničke farmakologije jeste racionalizacija upotrebe lekova; sve su ostalo su nijanse. Treba pogledati u zdravstvene kartone, bolesničke liste i podatke o potrošnji lekova i uveriti se u težinu i obim problema. To je bio zaključak 1. Evropskog kongresa za kliničku farmakologiju i terapiju iz 1995. Rezultati istraživačkog rada od genetike i farmakokinetike do kliničkih studija svih faza i meta-analiza nisu sami sebi cilj. Oni imaju smisla samo ako mogu da poboljšaju svakodnevnu praksu, da pokrenu lekara terapeuta da lekove propisuje racionalno: pravi lek za pravog bolesnika, u pravi čas, u adekvatnoj dozi, na pravi način i dovoljno dugo.

Propisivanjem leka farmakoterapija počinje formalno, jer se još pri uzimanju anamneze traže podaci o karakteristikama organizma bolesnika važnim za dejstvo lekova: opšte stanje, alergija, bubrezi, jetra i dr. Podaci o ličnosti bolesnika i socijalnim uslovima pružaju uvid o mogućnostima za indukciju placebo efekta, o sposobnosti za redovno sprovođenje terapije, kada se obavlja u ambulantnim uslovima.

Promenu propisivačke prakse je teško izvesti zbog velike inercije u medicinskoj profesiji. Svi se žale na svoje lekare opšte prakse (Englezi, Amerikanci, Francuzi, Italijani, Japanci i dr.) da ne vode dovoljno računa o optimalnoj upotrebi lekova, da propisuju neopravdano veliki broj lekova pa čak i one koje ne poznaju dovoljno. Rezultati uticaja kliničke farmakologije na propisivačku praksu ne zadovoljavaju i zato što su lekari opšte prakse prilično potcenjeni i time povređeni, destimulisani da kritički misle o svojim farmakoterapijskim postupcima, ali i zato što njihove greške i lekovima izazvane katastrofe ostaju neotkrivene ili ne dospevaju u javnost.<sup>2,5</sup> Laurence i Bennett insistiraju da je glavni zadatak kliničke farmakologije da osposobi lekare da bolje propisuju lekove, ali su svesni da "...ni jedna knjiga ne može usaditi osećaj odgovornosti koji moraju imati svi propisivači jer svojim pisaćim priborom preplavljuju stranim hemikalijama tela svojih bolesnika".<sup>6</sup> Uvođenje restriktivnih "pozitivnih" ili "negativnih" lista lekova može da popravi situaciju privremeno, ali ne može da bude zamena za trajni edukativni napor kliničkih farmakologa.

## **ZNAČAJ ZA KARDIOLOGIJU**

Zbog velikog udela u morbiditetu, a naročito u mortalitetu, kardiologija je bila i ostala oblast medicine u kojoj je klinička farmakologija našla najviše prostora za razvoj: od uvođenja novih efikasnih lekova (ACE inhibitori, antagonisti kalcijuma, trombolitici, lekovi protiv hiperlipoproteinemija i dr.), do afirmacije velikih multicentričkih, internacionalnih kliničkih studija (tzv. mega-studije), što iz temelja menja farmakoterapijsku praksu kod velikog broja kardioloških indikacija.

Racionalizacija upotrebe lekova u kardiologiji se pokazala lakše ostvarljivom nego u drugim oblastima neracionalne potrošnje (antibiotici). Za poslednjih 10 godina, u našoj zemlji se propisivanje lekova za bolesti srca i krvotoka mnogo promenilo. Upadljivi su napuštanje opsoletnih lekova i preparata kakvi su dipiridamol (Persantin), dihidroergotoksin (Redergin), rezerpinskih kombinacija za hipertenziju (Brinerdin, Sinepres i dr.), i dolazak novih modernih i efikasnih lekova kao ACE inhibitori i antagonisti kalcijuma.

Iako su pokretačku snagu dali rezultati randomiziranih, duplo slepih kliničkih studija, i mnoge promotivne i edukativne aktivnosti koje su sledile, ipak je presudnu ulogu u ovom zaokretu u našoj zemlji verovatno imala obavezujuća *Lista neophodnih lekova* koji se propisuju na teret zdravstvenog osiguranja, a ne edukacija lekara. Međutim, treba naglasiti da Lista nije formirana administrativno, već su u njenom kreiranju aktivno učestvovali kompetentni terapeuti, klinički farmakolozi, farmakolozi i farmaceuti.<sup>7</sup>

## **KLINIČKE TERAPIJSKE STUDIJE U KARDIOLOGIJI**

Svrha ovog teksta nije da opisuje pojedine vrste kliničkih studija niti kriterijume za terapijske kliničke studije: planiranje, etičnost, randomizaciju, kontrolne grupe, duplo slepu metodologiju, programe praćenja, statističku obradu, planove ispitivanja ili zaključivanje. O tome postoji iscrpna literatura na više mesta.

Za evaluaciju efikasnosti lekova nema bolje metode od kontrolisanog kliničkog ispitivanja. S obzirom na veliku afirmaciju terapijskih kliničkih studija u kardiologiji, ovde će biti prikazano nekoliko studija "koje su potresle svet". One su bile jednostavne po dizajnu, velike po broju uključenih bolesnika, prospektivne po načinu izvođenja, dugotrajne u vremenu. One su bile tako organizovane da ostvare najteže kliničke ciljeve i daju odgovore na najteža pitanja:

1. da li lek smanjuje broj infarkta ili šloga?
2. da li lek smanjuje broj hospitalizacija ili operacija?
3. da li lek smanjuje kardiovaskularni i opšti mortalitet?

Njihovi rezultati su odlučujuće uticali na promenu terapijskih protokola u najvažnijim oblastima kardiologije: ishemijska bolest srca uključujući infarkt miokarda, srčane aritmije, kongestivna insuficijencija srca, hipertenzija i hiperlipoproteinemije (HLP). Oni su afirmisali nove lekove ili za stare lekove otvorili nove indikacije:

1. streptokinaza i.v. postala je lek izbora za akutni infarkt miokarda (ISIS-2),
2. aspirin je afirmisan kao lek u kardiologiji: za terapiju akutnog infarkta i sekundarnu profilaksu infarkta miokarda (ISIS-2),
3. upotreba beta blokatora je potvrđena u primarnoj prevenciji infarkta miokarda kod bolesnika sa hipertenzijom (metoprolol – MAPHY), a proširena na bolesti u kojima su ranije bili kontraindikovani: akutni infarkt miokarda (BHAT i ISIS-1) i kongestivna insuficijencija srca (karvedilol – USCP, bisoprolol – CIBIS II, metoprolol – MERIT-HF),
4. ACE inhibitori postali su kamen temeljac terapije kongestivne insuficijencije srca (CONSENSUS-1 i SOLVD), odnosno efikasni lekovi kod akutnog infarkta miokarda (AIRE),
5. lekovi protiv HLP su afirmisani kao lekovi koji smanjuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (gemfibrozil – HELSINKI), a kasnije i ukupni mortalitet (simvastatin – 4S, pravastatin – WOSCOPS).

S obzirom da ove studije imaju dalekosežni značaj istorijskih bitaka u kojima su lekovi pobeđivali bolest, kao i zbog relativne nepristupačnosti originalne literature, ovde će biti prikazane u nešto širim izvodima. Sličnih kliničkih studija ima na desetine u svakoj oblasti kardiologije, međutim one nisu sve imale jednak uticaj na terapiju. Ograničenje na desetak predstavlja lično opredeljenje autora na koji su dodatno uticali ograničeni prostor i stav da treba primarno prikazati studije o lekovima koji su i kod nas u prometu.

### **BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial)<sup>8,9</sup>** **Beta blokatori posle AIM**

Tip ispitivanja je bila randomizirana, duplo slepa studija uz placebo kao kontrolu.

Godina objavljivanja 1982 i 1983.

Cilj ispitivanja je bio da se kontroliše uticaj beta blokatora na ukupni mortalitet, koronarni mortalitet i naprasnu srčanu smrt.

Posle akutnog infarkta miokarda (AMI), u periodu od 5.-21. dana bolesnici (prosečna starost 55 godina) su dobijali 3 puta dnevno po 60-80 mg propranolola oralno (n = 1916) ili placebo (n = 1921). Period praćenja je bio 2-4 godine.

Ukupni mortalitet u prosečnom periodu praćenja od 25 meseci je bio 7.2% kod lečenih propranololom, a 9.8% u placebo grupi; mortalitet je bio smanjen za 26%, što je bilo statistički značajno ( $p < 0.005$ ). Naprasna srčana smrt je bila smanjena za 28% ( $p < 0.05$ ), a nefatalni i fatalni reinfarkti za 23% ( $p < 0.05$ ).

Zaključak: propranolol (i drugi beta blokatori) smanjuju mortalitet posle infarkta sprečavajući aritmije. Kasnija analiza je pokazala da u tome učestvuje i antihipertenzivno i antiishemijsko dejstvo, naročito kod bolesnika sa visokim rizikom.

### **ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival)<sup>10</sup>** **Prva internacionalna studija o preživljavanju posle infarkta**

Randomizirana, otvorena studija paralelne grupe. Godina objavljivanja 1986.

Cilj studije je bio da se proceni efekt rane beta blokade na koronarni mortalitet u toku prve nedelje posle AMI, i posle dužeg praćenja.

Atenolol intravenski je davan u dozi od 5-10 mg u toku 5 minuta, pa 100 mg/dan oralno u toku 7 dana. Primena atenolola je počela unutar perioda od 12 sati posle tipičnog bola. Lekari su slobodno mogli da koriste drugu potrebnu terapiju, osim beta blokatora u kontrolnoj grupi.

Bolesnika je bilo 16.027, prosečne starosti 58 godina, atenolol je dobijalo 8.037 a kontrolnu terapiju 7.990. Prosečno praćenje je bilo 20 meseci.

U toku prve nedelje (0-7 dana) mortalitet je bio smanjen za 15% kod lečenih atenololom ( $2p < 0.04$ ), a do kraja prve godine praćenja (7.-365. dan) je registrovano dalje smanjenje mortaliteta od 9% (512 prema 558 smrtnih ishoda;  $2p = 0.09$ ). Posle 365. dana je registrovano nesignifikantno povišenje mortaliteta u grupi lečenih atenololom od 8.4% (179 prema 142 smrti;  $2p = 0.07$ ). Primena beta blokade atenololom povećala je potrebu za davanjem digitalisa (5.0% prema 3.4%;  $2p < 0.0001$ ) uglavnom 0. i 1. dana, kad je zapaženo najveće sniženje mortaliteta (121 prema 171 smrtnih ishoda ili smanjenje od 30%).

Zaključak: rana primena atenolola (i.v. pa oralno) može smanjiti mortalitet od AIM kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije za beta blokatore. Ranije je to bilo pokazano u nekoliko manjih studija sa metoprololom u Švedskoj.

### **ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival)<sup>11</sup> Druga internacionalna studija o preživljavanju posle infarkta**

Randomizirana, duplo slepa studija placebo-kontrole. Godina objavljivanja 1988.

Cilj ispitivanja je bio da se proceni efikasnost intravenske streptokinaze i oralnog aspirina, pojedinačno ili u kombinaciji, u bolesnika sa AMI.

Terapija je bila: streptokinaza intravenski 1.5 miliona i.j. u toku 1 sat, i/ili aspirin oralno 162.5 mg/dnevno. Streptokinaza je bila primenjena u toku prvih 24 sata posle tipičnog bola (mediana 5 h). Lekari su mogli da koriste svaku drugu potrebnu terapiju.

Bolesnika je bilo 18.187, svih uzrasta, a 8.592 je dobilo streptokinazu i 8.595 placebo. Period praćenja je bio prosečno 15 meseci, a maksimalno 34 meseca.

Rezultati u monoterapiji su bili sledeći: sama streptokinaza je smanjila mortalitet u toku prvih 5 nedelja za 25% (791 prema 1029 smrti ili 9.2% prema 12%;  $2p < 0.00001$ ), a sam aspirin za 23% (804 prema 1016 smrti;  $2p < 0.00001$ ). Osim toga, aspirin je signifikantno smanjivao nefatalne infarkte za 50% (1.0% prema 2% u placebo grupi), i pojavu šloga za 25% (0.6% prema 0.8% u placebo grupi), dok su bolesnici lečeni streptokinazom morali češće da dobijaju transfuzije krvi zbog krvarenja. Rezultati u kombinaciji streptokinaza + aspirin su pokazali smanjenje mortaliteta za 42% (343 : 568 smrti ili 8.0% prema 13.2%).

Zaključak: posle ISIS-2 studije, intravenska streptokinaza i mala doza aspirina postali su standard u terapiji AIM.

### **MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study)<sup>12,13</sup> Metoprolol u prevenciji ateroskleroze kod hipertoničara**

Randomizirana, otvorena studija sa paralelnim grupama, u okviru primarne prevencije kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Godine objavljivanja 1988 i 1991.

Cilj ispitivanja je bio da se uporede efekti metoprolola i tiazidnih diuretika kao početne terapije hipertenzije, na smanjivanje kardiovaskularnih komplikacija u toku dužeg praćenja.

Terapija je bila metoprolol 200 mg/dan (maksimum), ili hidrohlorotiazid 50 mg/dan (maksimum) ili bendroflumetiazid 5 mg/dan (maksimum), u toku 2.3-10.8 godina.

Bilo je 3.234 bolesnika starih 40-64 godine sa dijastolnim pritiskom od 100-130 mm Hg; 1.609 je dobijalo metoprolol, a 1.625 diuretike.

Ukupni mortalitet je bio niži kod lečenih metoprololom za 22% (65 prema 83 smrtna ishoda;  $p = 0.028$ ). Signifikantno je bio snižen i mortalitet od infarkta i šloga. Rezultati su bili bolji kod pušača nego kod nepušača, jer su pušači izloženi 3 puta većem kardiovaskularnom riziku.

Zaključak: MAPHY studija je doprinela da se beta blokatori učvrste kao lekovi izbora za blagu i umerenu hipertenziju; to je kasnije više puta potvrđeno odlukama nadležnih tela.

### **CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)<sup>14,15</sup> Kooperativna studija Severne Skandinavije o uticaju enalaprila na preživljavanje posle infarkta**

Randomizirana, duplo slepa studija uz placebo kontrole.

Godine objavljivanja 1987 i 1992.

Cilj ispitivanja je bio da se utvrdi efikasnost dodavanja enalaprila standardnoj terapiji u smislu produženja preživljavanja tj. smanjivanja mortaliteta kod teških oblika kongestivne insuficijencije srca (NYHA IV).

Terapija je bila enalapril u rasponu od 2.5 mg/dan do 20 mg dva puta dnevno. Svi bolesnici su dobijali diuretik (furosemid), 94% digoksin, a 50% druge vazodilatatore, uglavnom izosorbid dinitrat. Od 253 bolesnika, 127 je dobijalo enalapril a 126 placebo.

Rezultati su bili sledeći: posle 6 meseci praćenja, mortalitet je bio smanjen kod lečenih enalaprilom za 40% u odnosu na placebo ( $p = 0.002$ ), posle 12 meseci za 31% ( $p = 0.001$ ), a na kraju ispitivanja za 27% ( $p = 0.003$ ). Smanjenje mortaliteta se odnosilo na bolesnike sa progresivnim slabljenjem srca kao pumpe. Studija je bila prekinuta pre vremena iz etičkih razloga, kad je bilo jasno da enalapril signifikantno smanjuje mortalitet, i svi ispitanici su nastavili da dobijaju ovaj lek.

Zaključak: CONSENSUS studija nagovestila je velike mogućnosti ACE inhibitora u terapiji kongestivne insuficijencije srca.

### **SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>16</sup>** **Studije disfunkcije leve komore**

Randomizirana, duplo slepa studija uz placebo-kontrolu.

Godina objavljivanja 1991.

Cilj ispitivanja je bio da se ustanovi da li enalapril dugoročno poboljšava preživljavanje i kod bolesnika sa blažim stepenima kongestivne insuficijencije srca odnosno sa disfunkcijom leve komore (NYHA II i III).

Terapija je bila enalapril 2.5 mg/dan do 5 mg/dan u početku, a posle 2 nedelje se povećavala na 5-10 mg dva puta dnevno.

Od 2.569 bolesnika, 1.285 je dobijalo enalapril, a 1.284 placebo. Prosečno vreme praćenja je bilo 41.4 meseca. Ostala terapija nije bila ograničena, osim ACE inhibitora.

Kod bolesnika sa manifestnom insuficijencijom srca, enalapril je smanjivao mortalitet za 16% (452 prema 510 smrtnih ishoda;  $p = 0.0036$ ). Najveće smanjenje od 22% je bilo kod bolesnika sa progresivnim slabljenjem srca kao pumpe.

Kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore, enalapril je smanjivao za 37% rizik od razvoja manifestne insuficijencije srca, odnosno za 26% manje bolesnika je umrlo ili bilo hospitalizovano u grupi lečenih enalaprilom (613 prema 736 u placebo grupi).

Zaključak: dodavanje enalapрила standardnoj terapiji je signifikantno smanjilo mortalitet i hospitalizaciju zbog dekompenzacije kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom srca i smanjenom ejectionim frakcijom. Posle objavljivanja ovih studija, E. Braunwald je promovisao ACE inhibitore u "kamen temeljac u terapiji srčane insuficijencije".<sup>17</sup>

### **AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy)<sup>18</sup>** **Efikasnost ramiprila u akutnom infarktu**

Randomizirana, duplo slepa studija uz placebo kontrole.

Godina objavljivanja 1993.

Cilj ispitivanja je bio da se ispita efikasnost ACE inhibitora ramiprila kod bolesnika sa visokim rizikom posle AIM kod kojih postoji relativna ili apsolutna kontraindikacija za primenu beta blokatora, a postoje znaci srčane insuficijencije.

Terapija je bila ramipril 2.5 mg ili placebo dva puta dnevno u toku prva 2 dana, pa je doza povećana na 5 mg dva puta dnevno. Bolesnici koji nisu podnosili početnu dozu od 2.5 mg, dobijali su početnu dozu od 1.25 mg dva puta dnevno, pa je ona povećavana na 2.5 mg i 5 mg dva puta dnevno. Ramipril je uvođen od 3.-10. dana posle AIM, kad je bolesnik bio hemodinamski stabilizovan konvencionalnom terapijom.

Nisu bili uključivani bolesnici sa teškom insuficijencijom srca (NYHA IV), kod kojih je primena ACE inhibitora obavezna.

Od 2.006 bolesnika, ramipril je dobijalo 1.014, a placebo 992. Period praćenja je bio najmanje 6 meseci, a u 15 meseci prosečno.

Rezultati su bili sledeći: ramipril je ukupni mortalitet smanjio na 17% sa 23% u placebo grupi, što je smanjenje rizika za 27% (170 prema 222 smrtna ishoda;  $p = 0.002$ ). Rizik od pojave prve naredne komplikacije: teška/progresivna insuficijencija srca, reinfarkt, šlog bio je smanjen za 19%. Smanjenje mortaliteta postalo je signifikantno već posle 30 dana i održavalo se do kraja perioda praćenja.

Zaključak: oralna primena ramiprila efikasno smanjuje rani mortalitet kod bolesnika koji posle AIM imaju kliničke znake insuficijencije srca.

### **CAST (Cardiac Arrhythmia Supression Trial)<sup>19</sup>** **Ispitivanje supresije srčanih aritmija**

Randomizirana studija koja je u početnoj fazi bila otvorena, a u glavnoj fazi duplo slepa uz placebo kontrole. Godine objavljivanja 1987 i 1991.

Cilj ispitivanja je bio da se ustanovi da li supresija asimptomatskih ili blago simptomatskih ventrikularnih aritmija posle AIM smanjuje mortalitet bolesnika sa aritmijama.

Terapija je bila: enkainid 35 mg ili 50 mg tri puta dnevno, flekainid 100 mg ili 150 mg dva puta dnevno, i moricizin 200 mg ili 250 mg tri puta dnevno. Period praćenja je bio prosečno 10 meseci.

Od 1.727 bolesnika, 730 je dobijalo enkainid i flekainid, 272 moricizin, a 725 placebo. Vreme posle AIM: od 6 dana do 2 godine.

Rezultati su bili negativni: ukupni mortalitet je bio znatno veći u grupi lečenih enkainidom i flekainidom nego u placebo prupi (7.7% prema 3.0%), a relativni rizik povećan 2.5 puta. Studija je prekinuta 1989., i nastavljena samo sa moricizinom. U tzv CAST-II studiji je i moricizin povećavao rani mortalitet posle AMI, a nije smanjivao mortalitet dugoročno.

Šokantno negativni rezultati su se najpre tumačili neuobičajeno niskim mortalitetom u placebo grupi (samo 3.0%, a na osnovu ranijih iskustava očekivane vrednosti su od 6-8%), ali su kasnija ispitivanja pokazala da svi antiaritmici I grupe koji usporavaju ventrikularno provođenje deluju proaritmijski u vreme akutne ishemije.

Zaključak: CAST studija je značila prekretnicu upotrebe antiaritmika u supresiji ventrikularnih ekstrasistola. Nove preporuke izostavljaju upotrebu antiaritmika I grupe, a preporučuju beta blokatore, uz individualno lečenje pojedinačnih slučajeva sa visokim rizikom u srazmeri sa težinom kliničke slike.

### **HELSINKI (Helsinki Heart study)<sup>20</sup>** **Helsinška studija**

Randomizirana, duploslepa studija sa gemfibrozilom uz placebo kontrole.

Godina objavljivanja 1987.

Cilj ispitivanja je bio da se ustanovi efekt gemfibrozila na incidenciju koronarne bolesti srca kod asimptomatskih sredovečnih muškaraca sa povišenim vrednostima holesterola.

Terapija je bila gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno ili placebo. Period praćenja je bio prosečno 5 godina.

Bolesnika je bilo 4.081, od kojih je 2.051 dobijalo gemfibrozil, a 2.030 placebo. Starost je bila u rasponu od 40-55 godina, a inicijalne vrednosti holesterola (ukupni holesterol) veće od 200 mg% tj. > 5.2 mmol/l.

U laboratorijskim vrednostima, gemfibrozil je smanjio ukupni holesterol za 11%, LDL-holesterol za 10%, ne-HDL-holesterol za 14% a trigliceride za 43%, dok je HDL-holesterol bio povećan za 10%.

U kliničkim parametrima, gemfibrozil je smanjio za 34% broj nefatalnih i fatalnih infarkta miokarda: nefatalnih infarkta je bilo 37% manje, a fatalnih 26% manje nego u placebo grupi. Međutim, ukupni mortalitet bio nepromenjen (2.19% sa gemfibrozilom prema 2.07 sa placebo; p = NS).

Zaključak: Helsinška studija je proširila mogućnosti za smanjivanje kardiovaskularnog rizika primenom hipolipidemika, ali je pokrenula i neka neprijatna pitanja u vezi sa opasnostima dugoročne terapije. Ostala je dilema zašto nije bilo značajnog sniženja mortaliteta uprkos sniženju kardiovaskularnog mortaliteta za 26%. Srećom, naredne studije iz ove oblasti dale su umirujuća objašnjenja i još bolje rezultate.

#### **4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>21</sup>** **Skandinavska studija sa simvastatinom**

Randomizirana, dvostruko slepa studija uz placebo, u kojoj je ispitivana efikasnost simvastatina u smanjivanju mortaliteta u okviru sekundarne prevencije koronarne bolesti. Godina objavljivanja 1994. Detaljno je opisana u Lekovi protiv hiperlipoproteinemija.

#### **WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)<sup>22</sup>** **Zapadna Škotska studija u prevenciji koronarne bolesti**

Randomizirana, duplo slepa studija uz placebo kontrole, u kojoj je ispitivana efikasnost pravastatina u okviru primarne prevencije koronarne bolesti. Godina objavljivanja 1995. Detaljno je opisana u Lekovi protiv hiperlipoproteinemija.

#### **DIG (Digitalis Investigators Trial)<sup>23</sup>** **Uticaj digitalisa na mortalitet**

Randomizirana prospektivna dvostruko slepa studija uz placebo kontrole. Godina objavljivanja 1996.

Cilj ispitivanja da se proceni uticaj terapije digitalisom na mortalitet kod bolesnika sa hroničnom kongestivnom insuficijencijom srca.

Bolesnika je bilo 7.788 iz 301 centra u SAD i Kanadi. Oni su imali insuficijenciju srca uglavnom ishemijskog tipa (70%), sa ejekcionom frakcijom < 35%, i uzimali su diuretik i ACE inhibitor, pa su randomizirani na digitalis/digoksin ili placebo. Dnevna doza digoksina je bila 0.125 mg - 0.5 mg, a trajanje studije 28-58 meseci, prosečno 37 meseci.

Rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između digitalis i placebo grupe, da je u grupi lečenih digitalisom mortalitet zbog srčane insuficijencije bio nesignifikantno niži, mortalitet zbog srčanih aritmija viši za 12% (NS), kardiovaskularni mortalitet je bio nepromenjen, kao i mortalitet zbog ostalih razloga; nije bilo značajnih razlika ni u ostalim uzrocima mortaliteta.

Uticaj na morbiditet je bio sledeći: ukupan broj hospitalizacija je bio manji kod bolesnika lečenih digoksinom za samo 2%, s obzirom da je to mač sa dve oštrice. Rizik od hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije je bio signifikantno smanjen (mada samo za 6%), kao zbog supraventrikularnih aritmija, ali je bio signifikantno povećan rizik od intoksikacije digitalisom, blago povećan od nestabilne angine i infarkta miokarda (NS), a blago smanjen rizik od šloga.

Zaključak je da terapija digoksinom nema uticaja na mortalitet kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom srca, i da je DIG studija prva u kojoj jedan inotropni lek nije povećao mortalitet. Lekari će i dalje moći da propisuju digitalis za suzbijanje simptoma kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, ali sada bez straha da bi toksičnost digitalisa mogla da poveća mortalitet. Upotreba digitalisa će se možda smanjiti, ako se bude ograničavala na bolesnike kod kojih se simptomi održavaju i posle terapije diuretikom, ACE inhibitorom i beta blokatorom.

### **Odlike i nedostaci mega-studija**

Velike kliničke studije su često neophodne da bi se utvrdila efikasnost terapije. Njihovi rezultati se izražavaju kao verovatnoća/šansa ili rizik da će se neki klinički događaj (izlečenje, hospitalizacija, krvarenje, infarkt, smrt i dr.) desiti u grupi koja dobija novu terapiju u odnosu na kontrolnu grupu. Prema tome, reč je o smanjenju relativnog rizika odnosno o relativnom povećanju šanse. Zatim se podrazumeva da se relativni efekt terapije može generalizovati, tj. da svi lečeni bolesnici, i svi bolesnici koji će tek biti lečeni, mogu da iskoriste taj relativni terapijski efekt koji je kvalitativno pa i kvantitativno sličan ukupnom rezultatu neke kliničke studije.

Da li se mogu rezultati kliničkih studija zaista primeniti na sve bolesnike?

Strogo uzevši, rezultati kliničkih studija su grupni, i oni se ne mogu direktno prenositi na pojedinca; pojedinac ne može uživati u produžavanju preživljavanja za 20% ili smanjenju smrtnosti za 50%, što se dobija analizom grupa sličnih bolesnika. Generalizacija ukupnih rezultata kliničke studije na sve buduće bolesnike slične onima koji su učestvovali u studiji, podrazumeva da se na kraju studije mogu identifikovati grupe sa niskim i visokim rizikom. To je neophodno zato što bi terapija koja prouzrokuje značajno smanjenje rizika kod bolesnika sa inicijalno visokim rizikom, mogla biti neefikasna ili štetna kod bolesnika sa niskim rizikom. Iako ova strategija donosi više koristi nego štete, neki bolesnici sa niskim rizikom se izlažu nepotrebnim opasnostima.

Osim toga, za uključivanje u kontrolisane kliničke studije bolesnici se biraju na osnovu strogih kriterijuma koje određuju eksperti visokog ranga, i zato se prihvata samo svaki drugi ili svaki treći od bolesnika koji pristižu. U slobodnoj kliničkoj praksi, kriterijumi sa propisivanje nekog leka su mnogo liberalniji, podležu većem broju medicinskih i nemedicinskih uticaja, pa nije realno očekivati da se rezultati opisani u mega-studijama mogu postići na terenu bez znatnih ograničenja.

U tom kontekstu, u izboru budućih bolesnika bi se trebalo ograničavati na pojedince sa visokim rizikom za nepovoljni ishod bolesti ako se ne leče, i sa niskim rizikom od nepovoljnog ishoda terapije. Poznavanje predvidljivog apsolutnog nepovoljnog ishoda bolesti sa ili bez terapije bi omogućavalo lekaru da sa većim pouzdanjem predviđa da li će terapija za koju se odlučuje biti korisna ili štetna.<sup>24</sup>

## Meta-analize kliničkih studija

Pored velikih kliničkih studija, meta-analize su dokazano efikasan način za procenu efikasnosti ili nepovoljnih ishoda terapije, i promenu kliničke prakse.

Meta-analiza je upotreba statističkih metoda u zajedničkom razmatranju odvojenih, ali sličnih studija. Ona liči na obične naučne revijske članke (koji su više subjektivni stav autora i daju kvalitativne podatke), a od njih se razlikuje po kvantitativnoj sintezi svih raspoloživih studija. U oblastima u kojima nema mega-studija, u kojima se u studije uključuje relativno mali broj bolesnika, pa se ne mogu formulisati generalni zaključci, meta-analiza se sprovodi sa konkretnim ciljevima:

1. da se poveća statistička snaga za primarne ishode i podgrupe,
2. da se razreše dileme kad se rezultati manjih studija razlikuju,
3. da se poboljša veličina uzorka,
4. da se odgovori i na pitanja koja nisu bila postavljena na početku pojedinačnih studija, tj. da se generiše nova hipoteza za buduće prospektivne studije, u kojima će ona biti verifikovana.

Metodološki, meta-analiza je daleko od savršenstva, pa čak i od kontrolisanih randomiziranih prospektivnih kliničkih studija.

*Tabela 1 – Rezultati meta-analiza u nekim oblastima kardiologije*

| Pitanje   | Odgovor  |
|---|--|
| Koji je najbolji način primene heparina u terapiji dubokih tromboza vena?   | Potkožno, 2 puta dnevno  |
| Može li dijeta da smanji holesterol u plazmi?                               | Ne   |
| Da li hinidin povećava rizik od smrti?                                      | Da, iako suprimira fibrilaciju pretkomora  |
| Da li aspirin smanjuje rizike u vezi sa hipertenzijom u trudnoći?           | Da   |
| Koji lekovi smanjuju mortalitet kod infarkta miokarda?                      | Streptokinaza, Aspirin, Antikoagulansi, Beta blokatori, Magnezijum i.v., Vazodilatatori i.v. |
| Koji lekovi smanjuju mortalitet u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda? | Antikoagulansi, Beta blokatori, Hipolipidemiци, Antitrombocitni lekovi                       |

Početni problem jeste: *koje studije uključiti u meta-analizu?* Da bi se njihovi zajednički rezultati mogli pretočiti u kliničku praksu, one moraju imati dovoljno zajedničkog. Moderni zahtevi za kvalitetnu meta-analizu podrazumevaju: randomizaciju pri raspoređivanju bolesnika u grupe, uključivanje u analizu svih randomiziranih bolesnika, kompletnu informaciju o praćenju, i objektivnu odnosno slepu procenu ishoda.

Drugi problem jeste *nedoumica o postojanju negativnih studija koje nisu objavane*. Naime, opšte je poznata činjenica da se radije publikuju pozitivni rezultati, a negativne sami autori nerado šalju i redakcije nerado štampaju; zato evaluacija samo publikovanih studija jasno favorizuje pozitivne rezultate.<sup>25</sup>

Uz takve dileme i ograničenja, meta-analize su tokom poslednjih desetak godina pomogle da se i u kardiologiji, i u drugim oblastima medicine, dobiju odgovori na neka važna pitanja (vidi tabelu 1.)

U toku poslednjih desetak godina na adresu meta-analiza su upućivane mnoge rezerve i otvorene kritike, ali one ostaju kao jedan od značajnih vidova procene kliničkih studija. To važi kako za nove lekove, pre nego što se pređe na velike prospektivne studije, tako i za stare lekove (kao hinidin i sl.) koji su jeftini i za koje postoji mali komercijalni interes da bi se bilo ko upustio u velike prospektivne studije.

### **Medicina zasnovana na dokazima**

Poslednjih desetak godina, pod uticajem snažnog prodora kliničke epidemiologije u medicinsku praksu, široko je prihvaćen koncept *Evidence based medicine (EBM)*. Njega su naročito podržali kod urednici časopisa i publikacija, i izdavači su već lansirali serije knjiga tipa Evidence Based Cardiology, da bi svoje visoko mesto zauzeo i na Internetu.

Polazna ideja je bila da se klasifikovanjem narastajuće medicinske literature pomogne lekarima da svoje bolesnike leče po najvišim modernim standardima, bolesnicima da dobiju kvalitetniju zdravstvenu zaštitu, a zdravstvenim vlastima da se lečenje učini racionalnijim i da se za uložena sredstva ostvare optimalni rezultati. Kliničke studije efikasnosti lekova su postale 'zlatni standard', a njihove rezultate je trebalo pretvoriti u Dokaze, pa ih rangirati po važnosti, a Preporuke po snazi.

Problemom se počelo baviti nekoliko centara u Kanadi, Engleskoj i Škotskoj sa velikim entuzijazmom pri čemu svaki ima svoje pristupe klasifikaciji, formirane su velike baze podataka kao ACP Journal Club i Cochrane Collaboration, koji proizvode sistematske revijske preglede sa snagom elektronske Biblije, a lekarima je ostavljeno da biraju između prihvatanja Preporuka kao dogmi, ili da vlastitim istraživanjem kroz elektronsku literaturu dolaze do Dokaza i primenjuju ih u svojoj terapijskoj praksi.<sup>26</sup> Kraj se ni ne naslućuje, ali je od toga već stvoren Big Business i religija novog doba.

Kardiologija je jedna od grana medicine u kojoj su najviše primenjeni principi EBM, mada se i u njoj nailazi na realne teškoće i prepreke. Zahvaljujući velikom broju randomiziranih studija, profesionalna udruženja raznih profila (ESC = European Society of Cardiology, ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association i dr.) su oformila svoje velike timove za pisanje Guidelines-a ili Preporuka i oni su proizveli već nekoliko stotina raznih dokumenata za dijagnostiku i terapiju pojedinih bolesti, stanja ili za primenu raznih procedura. Krajem 2003., ESC je pokušala da objedini napore, da izda uputstva za pisanje Preporuka, te da publikuje poslednju verziju Evropskih preporuka za prevenciju kardiovaskularnih bolesti.<sup>27</sup>

Prvi koraci su učinjeni i u našoj zemlji, i septembra 2002 su publikovane, u saradnji sa Evropskom Unijom, *Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca*, kao prvi Nacionalni vodič kliničke prakse, čime je započeo sistematski proces racionalizacije terapije<sup>28</sup>.

Stiče se utisak da postoji realna opasnost da se jedna dobra ideja sasvim zaplete u e-mrežu interesa pojedinih grupa i devalvira, ako se ne ostvari ujednačavanje nomenklature i ne standardizuju metode za ustanovljavanje nivoa dokaza i sistema preporuka.

Naime, dosadašnja analiza medicinske prakse pokazuje da postoji veliki nesklad između velike efikasnosti lekova u randomiziranim kliničkim studijama i male efektiv-

nosti u realnom životu. Nad time lamentira i odlazeći direktor NIH Claude Lenfant na čuvenom predavanju *Shattuck lecture*, ističući kao eklatantne primere nedovoljnog propisivanja beta blokatora, aspirina i statina, iako su mnoge kliničke studije pokazale da ti lekovi smanjuju kardiovaskularni i ukupni morbiditet i mortalitet. Kao ohrabrenje da se u saradnji sa bolesnikom može povećati efektivnost terapije navodi primer nedavno publikovane ALLHAT studije, u kojoj se broj uspešno lečenih hipertoničara iz godine u godinu povećavao.<sup>29</sup> Osim toga, prema REACT studiji iz 2000., čak ni lekari u Švedskoj ne koriste adekvatno Preporuke za terapiju ishemijske bolesti srca: 18% adekvatno, 60% delimično, 17% vrlo slabo.<sup>30</sup> Posebno otrežnjujuće deluje jedna analiza o stavovima lekara u Australiji iz 2001., od kojih samo 57% ima kompjuter u ambulanti, a 15% pristup internetu, samo 15% smatra da su sistematske revije 'vrlo korisne', samo oko 25% razume šta je to apsolutni a šta relativni rizik, dok 43% ne razume šta je to meta-analiza.<sup>31</sup>

### ***Kvalitet dokaza***

Prema najšire usvojenim kriterijumima postoji tri nivoa dokaza:

1. više randomiziranih kliničkih studija
2. jedna randomizirana klinička studija ili više nerandomiziranih
3. postoji konsenzus eksperata.

Tako su randomizirane kliničke studije postale ne samo "zlatni standard" već i sinonim za EBM, iako analiza kvaliteta dokaza ukazuje da oni imaju mnoge nedostatke. Sjaj dokaza tamni zbog toga što:

1. mali broj bolesnika se uključuje u ispitivanja, da bi se zadovoljili ulazni kriterijumi,
2. uključeni bolesnici se razlikuju od bolesnika u realnoj kliničkoj praksi po mnogim osobinama: težini bolesti, komorbiditetu, godinama i dr.,
3. mnoge kliničke situacije se ne prate u randomiziranim studijama, npr. zastoj srca, ublažavanje bolova, pedijatrijska populacija,
4. predrasude publikacija koje su dvostruke: negativni rezultati se retko publikuju, a kad se publikuju onda se nekad ne može prikriti entuzijazam ispitivača i sponzora.

Kad se tako sagleda problem, jasnije su rezerve lekara u praksi da prihvati argumente EBM, makar ga svi uveravali da je to za njegovo dobro i dobro njegovog bolesnika. Imajući u vidu realnost takvih situacija, autori Preporuka insistiraju na tome da su to ipak samo preporuke koje lekar treba da ima u vidu pri procenjivanju stanja zdravlja bolesnika i preduzimanju mera za prevenciju i terapiju. Tako ipak ostaje sloboda lekara da donosi odluke na osnovu poznavanja patofiziologije bolesti, poznavanja organizma svoga bolesnika i dosadašnjih terapijskih stavova formiranih na osnovu mišljenja autoritativnih eksperata i pisaca velikih udžbenika.

### ***Konflikt interesa i kriza poverenja***

Usporavanje tempa razvoja novih i efikasnih lekova, i medikalizacija odnosno komercijalizacija života učinili su da se pritisak industrije na medicinu pojačava i preko granica prihvatljivih za otvoreno, kritično društvo. Medicinski akademski krugovi su pre-jako uključeni u marketing novih lekova i terapijskih procedura u perpetuiranju mitova o lekovima kao "magičnim mecima" koji ciljaju na bolest. Kao veliki uspesi promovišu se marginalne i nategnute razlike u aktivnostima u odnosu na efikasnost lekova koji su

decenijama u upotrebi, pa se posle izražava čuđenje zašto lekari opšte prakse ne prihvataju rezultate kliničkih studija. A kako da prihvate kad bode oči neskriveni konflikt interesa na više nivoa.

Velike kliničke studije, od kojih zavise globalni terapijski stavovi finansira industrija direktno ili indirektno. Direktno kad to čini eksplicitno, a indirektno kad jedna firma vođenje studije u kojoj se ispituju njeni lekovi formalno poveri nekoj uglednoj instituciji, a ona odredi veći deo tima eksperata koji rukovode istraživanjem. Po završenom ispitivanju, kada dobijene rezultate treba ugraditi u Preporuke, ispoljava svoju snagu nalazeći načina da njeni štićenici budu najuticajnije ličnosti u timovima za formulisanje Preporuka. Oni koji prate terapiju hipertenzije, mogu lako prepoznati u ovim redovima ili između njih, događanja posle objavljivanja mega-studije ALLHAT krajem 2002 i publikacija Preporuka za terapiju hipertenzije u SAD i Evropi sredinom 2003.

A ni lekari u praksi nisu anđeli, niti su manje otporni od drugih profesija na poklone i pogodnosti koje im pruža industrija i direktno ili indirektno utiče na njihove propisivačke navike. Zanimljivo je njihovo tumačenje da je najjači razlog za neprihvatanje nove terapije zasnovane na dokazima nespremnost bolesnika da promene tekući način lečenja.

Za bolesnike, takva situacija u eri medikalizacije života u kojoj se skupi lekovi nude za ostvarenje malih koristi, ostavlja previše prostora da pomoć za svoje tegobe potraže u raznim vidovima alternativne terapije: akupunktura, fitoterapije, homeopatije ili se okreću ostalim modernim vidovnjacima i izbaviteljima. Medicina je počela molitvama za spas od bolesti, izgleda da se puni krug zatvara.

**Zaključak** – Medicina zasnovana na dokazima treba da postane integralni deo redovne i posle diplomске nastave, raznih specijalizacija i kliničke prakse. Koncept o hijerarhijskim nivoima dokaza i stepeni preporuka koji iz njih proizilaze imaju centralno mesto u definisanju EBM, jer kroz standardizaciju i evaluaciju publikovanih kliničkih ispitivanja treba da valorizuju rezultate i sumiraju njihovu eventualnu korisnost za kliničku praksu. Da bi lekari mogli da prihvate jedan nesumnjivo koristan koncept, neophodno je da blagovremeno ovladaju novim znanjima i veštinama.

## Literatura

1. Gold H. A blueprint for the expansion of human pharmacology in the medical curriculum. J Clin Pharmacol 1968;8:74-8.
2. Melmon KL. The public need for clinical pharmacology in the United States. J Clin Pharmacol 1986;39:443-7.
3. Kažić T, Varagić V. Klinička farmakologija i unapređenje terapije, Medicinska istraživanja 1979;12:19-25.
4. Dollery CT. The public need for clinical pharmacology in the United Kingdom. J Clin Pharmacol 1986;39:440-2.
5. Onishi A, Ishizaki T. Careers in clinical pharmacology: present status and future academic perspectives in Japan. TIPS 1996;17:45-7.
6. Laurence RD, Bennett PN. Klinička farmakologija, Vrhovac B (ur), 3. izdanje, JUMENA, Zagreb 1989.
7. Anonimno. Lista neophodnih lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava zdravstvenog osiguranja. RZ za Zdravstveno osiguranje Beograd, Beograd 1994.
8. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. JAMA 1982;247:1707-14.
9. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Morbidity results. JAMA 1983;250:2814-9.

10. The ISIS-1 collaborative group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;ii:57-66.
11. The ISIS-2 collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;ii:349-60.
12. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-82.
13. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension* 1991;17:579-88.
14. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
15. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long term mortality in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:103-7.
16. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
17. Braunwald E. ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:351-3.
18. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
19. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
20. Frick MH, Elo O, Happa K et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
21. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
22. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
23. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
24. Rotwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients. *Lancet* 1995; 345:1616-19.
25. Gibaldi M. Meta-analysis. A review of its place in therapeutic decision making. *Drugs* 1993;46: 805-18.
26. Upshur REG. Are all evidence-based practices alike? Problems in the ranking of evidence. *CMAJ* 2003;169:672-7.
27. De Backer G for the Third Task Force of ESC. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
28. Ostojić M (Urednik). *Prevenција ishemijske bolesti srca*, Beograd 2002.
29. Lenfant C. Clinical research to clinical practice – Lost in translation. *N Engl J Med* 2003;349: 868-76.
30. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002; 19:596-604.
31. Young JM, Ward JE. Evidence-based medicine in general practice: beliefs and barriers among Australian GPs. *J Eval Clin Pract* 2001;7:201-11.