

TOMISLAV KAŽIĆ

KARDIOVASKULARNI LEKOVI
2008

PRIRUČNIK ZA TERAPIJU

INTEGRA

KARDIOVASKULARNI LEKOVI

PRIRUČNIK ZA TERAPIJU

Autor

TOMISLAV KAŽIĆ

Recenzent

Prof. Dr ZORANA VASILJEVIĆ

Izdavač

INTEGRA

Beograd, Danila Lekića 8

Tel 064-515 7212 i 2691-221

Za Izdavača

MILUTIN KAŽIĆ

Fotografija na korici

DRAGOLJUB KAŽIĆ

Kompjuterska priprema

TOMISLAV KAŽIĆ

Tehnički urednik

DARKO MANOJLOVIĆ

Štampa

BIROGRAF COMP DOO

Zemun, Atanasija Pulje 22

Tiraž

2.500 primeraka

ZAHVALNICA

Objavljivanje ove knjige izdašno je pomogla firma
PHARMASWISS DOO Predstavništvo Beograd,
otkupom velikog dela tiraža,
na čemu se Izdavač toplo zahvaljuje.

PREDGOVOR

Ova knjižica je nastala iz potrebe da se pojednostavi i skрати veza između teorije i prakse, da se uspostavi ravnoteža između Medicine zasnovane na dokazima i Medicine zasnovane na bolesniku, i da lekaru bude pri ruci realni izbor lekova, doza i preparata koji se danas nalaze u apotekama i bolnicama. U tom smislu se na nju može gledati kao na selektivne izvode iz tri nedavno objavljene knjige: Klinička kardiovaskularna farmakologija, 4. izdanje urednika T. Kažića i M. Ostojića iz 2004, Leksikon Bolesti i Lekovi iz 2006 i 11. izdanja knjige T. Kažića Gotovi lekovi iz 2007. Obimno su korišćene i Preporuke Evropskog i Američkog udruženja kardiologa (ESC i ACC/AHA) publikovane u periodu 2005-2007 za bolesti obuhvaćene ovim tekstom.

U prvom delu BOLESTI I LEKOVI, opisane su sažeto definicije i klinička slika glavnih bolesti srca i vaskularnog sistema, dok je znatno veći deo prostora posvećen terapijskim protokolima i upotrebi pojedinih lekova kod konkretnih indikacija. S obzirom da se iste grupe lekova: ACE inhibitori, beta blokatori, diuretici, statini i drugi koriste u većem broju indikacija, u ovim tekstovima se diferencirano pristupa evaluaciji efikasnosti pojedinih grupa lekova i njihovom mestu u terapijskim protokolima u skladu sa rezultatima kliničkih studija i modernim verzijama Preporuka. U tekstu i tabelama nalaze se i zaštićeni nazivi preparata sa naznakama doziranja, i preko njih se može ostvariti veza sa drugim delom knjižice.

U drugom delu PREPARATI, u abecednom nizu se nalaze skraćeni tekstovi koji u obaveznim podnaslovima: Sastav, Dejstvo, Indikacije, Doziranje, Neželjena dejstva, Kontraindikacije, Upozorenja, Pakovanja i Paralele sadrže izbor osnovnih karakteristika i neophodnih detalja važnih za lekara primarne zdravstvene zaštite koji propisuje lek konkretnom bolesniku.

Prvo izdanje ove knjižice iz 2004. je brzo došlo u ruke lekara, bilo je lepo prihvaćeno i kasnije dugo traženo. Od tada se dosta promenilo u kardiološkoj strategiji i praksi, što zahteva brzu intervenciju, makar i ovako malom knjigom; velike i obimne knjige spremaju timovi autora i one će doći kasnije.

Novost u strategiji je što epohu randomiziranih kliničkih studija zamjenjuje epoha *Preporuka* na svim nivoima: globalnom, regionalnom i nacionalnom; u ovom izdanju je njima posvećen uvodni tekst. Poštovanje Preporuka zahteva odgovarajuće usklađivanje prakse, što je učinjeno u svim poglavljima uz manje ili veće rezerve autora ovih redova. Osim toga, došli su i novi lekovi, preparati i novi proizvođači. Sve u duhu tranzicije i globalizacije nestala su velika imena kao PANFARMA, ZORKA, LEK, GALENIKA se ne čuje, a HEMOFARM se manje vidi; na njihova mesta dolaze novi vlasnici i zastupnici.

Veliku zahvalnost dugujem Prof. Dr Bosi Vujisić-Tešić i Prof. Dr Zorani Vasiljević za inicijalne podsticaje i korisne primedbe na tekst.

U Beogradu, krajem 2007

AUTOR

PREPORUKE I PRAKSA

Klinička farmakologija stavlja u centar svojih aktivnosti racionalizaciju terapije zasnovanu na svim pozitivnim i negativnim iskustvima pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, kao i praćenju upotrebe lekova posle puštanja u promet.

Randomizirane kliničke studije su postale instrument pomoću kojeg se objektivizuju dotada subjektivni utisci velikih autoriteta o tome da je neki novi lek efikasniji od starog, ili da je jedan način lečenja bolji od drugog. Cilj njihovog izvođenja jeste da se pribave dokazi o efikasnosti lišeni svake pristrasnosti, jer su dobijeni primenom duplo slepe metodologije, i zato dovoljno ubedljivi da se mogu preneti u redovnu praksu. Farmaceutska industrija je prihvatila pravila igre u koju su uključeni elitni akademski krugovi, institucije i pojedinci.

Njihovi rezultati – dokazi – su odlučujuće uticali na promenu terapijskih protokola u najvažnijim oblastima medicine. Tako je nastao novi talas u terapiji poznat kao *Evidence based medicine (EBM) tj. Medicina zasnovana na dokazima*. U tom kontekstu se periodično analiziraju rezultati velikih kliničkih studija i periodično donose opštevažeće *Preporuke ili Smernice* (engl. Guidelines) za izbor najboljih lekova kod pojedinih indikacija, s obzirom da se na tržištu često nalazi preveliki broj lekova neujednačene efikasnosti i podnošljivosti. Međunarodna udruženja za Aterosklerozu, Kardiologiju, Hipertenziju i druga donose detaljne preporuke – algoritme za stratifikaciju bolesnika i racionalan izbor lekova.

Preporuke formulišu višočlani predstavnički Komiteti koji klariraju vrednosti dokaza o efikasnosti lekova ili procedura i nivoe Dokaza na način koji je prikazan na tabelama 1 i 2.

Tabela 1 – Klase Preporuka

Klasa I	Dokaz i/ili opšta saglasnost da je data terapijska ili dijagnostička procedura povoljna, korisna, i efektivna
Klasa II	Kontradiktorni dokazi i/ili divergentna mišljenja o korisnosti / efikasnosti terapije
Klasa IIa	Težina dokaza /mišljenja je u korist terapije ili postupka
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je slabije ustanovljena dokazima/mišljenjima
Klasa III*	Dokaz ili opšta saglasnost da terapija ili postupak nisu korisni/efektivni, a neki mogu biti i štetni

*ESC ne preporučuje III klasu

Tabela 63 – Nivo Dokaza

A	Podaci iz većeg broja randomiziranih kliničkih studija ili meta-analiza
B	Podaci iz samo jedne randomizirane kliničke studije ili velikog broja nerandomiziranih studija
C	Konsenzus mišljenja eksperata i/ili mali broj malih studija: retrospektivne analize i registri

U tekstovima u ovoj knjizi kao Preporuke se navode samo one koje su IA kategorije, a izuzetno i IIa.

Medicina zasnovana na dokazima

Efikasnost se potvrđuje rezultatima randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija (engl. randomized clinical trials – RCT). One su postale glavni oslonac EBM, jer se u njima proizvode Dokazi koji se ugrađuju u Preporuka za kliničku praksu. U sadašnje vreme, sredinom 2007. formulirano je preko 950 Preporuka za razne dijagnoze odnosno indikacije.

Efektivnost se potvrđuje u uslovima svakodnevne kliničke ili ambulantne prakse, a ekonomska isplativost se utvrđuje farmako-ekonomskim analizama.

Analiza medicinske prakse ukazuje da su ogromne razlike između efikasnosti i efektivnosti, da se u realnoj praksi ne mogu ponoviti rezultati kliničkih studija ne samo kod nas na Balkanu već ni u najbogatijim i najrazvijenijim sredinama Evrope i Amerike. Nad

time lamentira direktor NIH (National Institutes of Health) C. Lenfant, ističući kao eklatantne primere nedovoljnog propisivanja beta blokatora, ACE inhibitora, aspirina i statina, iako su mnoge kliničke studije pokazale da ti lekovi smanjuju kardiovaskularni (KV) i ukupni morbiditet i mortalitet. Smatrajući da je tako velika razlika između efikasnosti i efektivnosti bar delom posledica nedovoljne edukacije lekara Medicina se okreće raznim vidovima poslediplomske edukacije od kurseva, seminara, specijalizacija do testova preko interneta (CME).

Pitanje: *Zasto se u Praksi ne mogu ponoviti uspesi iz RCT?* može imati više odgovora koji se za ovu priliku mogu sažeti u jedan: *Zato što su Dokazi efikasnosti sve tanji!*

Naime, Dokazi se dobijaju pod pritiskom:

- primenom kriterijuma za uključivanje bolesnici se veštački homogenizuju, većina bolesnika se ne uključuje u studije, već se posebnim kriterijuma isključuje, a uključi se tek svaki treći ili sedmi, što ne odgovara realnoj situaciji u praksi,
- izborom visokih doza koje izabrani bolesnici dobro podnose, a koje se teško mogu primenjivati u praksi,
- intenzivnim praćenjem neizvodljivim u praksi,
- prejak je uticaj sponzora studija na rezultate i interpretaciju.

Konflikt interesa i kriza poverenja

Konflikti interesa (novi eufemizam za Mito i Korupcija) ozbiljno nagriza kvalitete Dokaza.

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 prejak uključeni u marketing novih lekova i terapijskih procedura, u perpetuiranje mitova o lekovima kao 'magičnim mecima' koji ciljaju na bolest. Kao veliki uspesi promovisu se marginalne i nategnute razlike u efikasnosti u odnosu na efikasnost lekova koji su decenijama u upotrebi, pa se posle izražava čuđenje zašto lekari opšte prakse ne prihvataju rezultate kliničkih studija.

Nove analize ozbiljno dovode se u pitanje i osporavaju napore i intervencije za smanjenje zdravstvenog rizika u dve najmasovnije oblasti: hipertenziji i dislipidemijama.

Hipertenzija – konstatuje se fujasko terapije osim za bolesnike sa vrlo visokim krvnim pritiskim, jer važi *pravilo polovine*:

- polovina bolesnika ne zna da ima hipertenziju,
- polovina od onih koji znaju se ne leči,
- polovina od onih koji se leče, ne leče se pravilno,
- samo 10-30% lečenih dostiže ciljne vrednosti, a
- analiza nesponzoriranih studija kod bolesnika sa blagom i umerenom hipertenzijom ukazuje da terapija koja traje 30 godina produžava život za samo 24 dana.

Hiperlipidemija – Kod žena u primarnoj prevenciji sniženje lipida ne smanjuje ni KV ni ukupni mortalitet, a u sekundarnoj prevenciji smanjenje lipida prati smanjenje incidence infarkta i KV mortaliteta, ali ne smanjuje ukupni mortalitet.

Kod starih osoba PROSPER studija pokazuje da statini snižavaju lipide i smanjuju broj infarkta, ali ne i ukupni mortalitet (22 smrti manje od infarkta i šloga, a 24 više od raka); ishod je isti samo se menjaju dijagnoze. Deluje neverovatno da autori ove studije (i Lancet) olako prelaze preko povećanja incidence karcinoma makar to bile i osobe starije od 70 godina.

Bode oči neprikriveni konflikt interesa prisutan na više nivoa, od istraživača, časopisa do najviših institucija. Velike kliničke studije, od kojih treba da zavise globalni terapijski stavovi Industrija finansira direktno ili indirektno. Direktno kada to čini eksplicitno, a indirektno kada jedna velika firma vođenje studije u kojoj se ispituje njen lek formalno poveri nekoj uglednoj instituciji, a ona sama odredi veći deo tima eksperata koji rukovode istraživanjem. Po završenom ispitivanju, kada dobijene rezultate treba ugraditi u Preporuke, arogantno ispoljava svoju snagu nalazeći načina da njeni štitećenici budu najuticajnije ličnosti u timovima za pisanje Preporuka. Onda je normalno da se takvi Komiteti zalažu za sve niže normalne vrednosti krvnog pritiska, što se desilo 2003. kad su i niske vrednosti od 120-139 mm Hg bile označene kao prehipertenzija. Princip je isti kod Komiteta u drugim forumima i za druge

dijagnoze, mada nije uvek jasno kako se stiče taj status, ko ih postavlja niti koliki je njihov realni uticaj na medicinsku praksu.

Prava senzacija je došla sa vrha Britanske medicine: 2004. je BMJ (British Medical Journal) objavio da više od 50% članaka o efikasnosti lekova koje publikuju Lancet, NEJM i BMJ pišu „autoriduhovi/aveti“ iz Industrije, a samo potpisuju najugledniji profesori sa najprestižnijih univerziteta. Pa kako se posle toga može verovati Dokazima i Preporukama nastalim pod takvim okolnostima.

Lekari u praksi takođe nisu anđeli, niti su manje otporni od drugih profesija na poklone i beneficije koje im pruža Industrija, i direktno ili indirektno utiče na njihove propisivačke navike. To je bilo otišlo predaleko, da su morali da intervišu pravnici i za svako profesionalno udruženje: lekara, farmaceuta pa čak i studenata formulišu posebne *Moralne kodekse* koji do detalja opisuju kvalitet i kvantitet poklona od Industrije koji su društveno prihvatljiviji, i koji neće menjati propisivačku praksu lekara tako da bi se neka uspešna terapija zamenila neuspešnom ili sumnjivom.

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: fitoterapije, homeopatije, akupunktore ili se okreću ostalim modernim vidovnjacima i izbaviteljima. Medicina je počela molitvama za spas od bolesti, a izgleda da se puni krug zatvara.

Preporuke – Od obožavanja do osporavanja

Preporuke su čedo Globalizacije i sudbina im je zajednička. Za sada, je odnos prema njima je varijabilan:

- jedni ih poštuju jer im to odgovara,
- drugi ih poštuju jer moraju,
- neki ih ne poštuju jer su svesni nedostataka,
- neki ih ne poštuju jer nemaju sredstava itd.

Ipak, Preporuke imaju svoje proponente i oponente.

- Proponenti su: Industrija, profesionalna udruženja kao ESC, ACC/AHA i sl., komiteti, autoriteti i apologeti Globalizacije.
- Oponenti su: istraživači, individualci, kritični duhovi, lekari koji hoće da misle svojom glavom, i antiglobalisti.

Među oponentima je dosta starih lekara, profesora i naučnika najvišeg ranga, od kojih su neki ogorčeni, drugi zabrinuti, a njihovi stavovi zaslužuju pažnju.

A. Masseri, veliko ime italijanske kardiologije je jedan od ogorčenih, i sa te pozicije kaže da Preporuke najviše odgovaraju:

- apotekarima, koji nisu učili kliničku medicinu,
- lekarima koji su suviše ležerni da bi mislili,
- lekarima koji su prosečni, poslušni i pokorni,
- lekarima koji misle „politički korektno“.
- Nisam studirao Medicinu da bih sprovodio Preporuke!

D. Julian profesor emeritus kardiologije u UK, argumentovano upozorava kolege u SAD na njihovom kongresu 2007:

- Zasnivati prognozu rizika na karakteristikama bolesnika koji su bili *uključeni* u studije je vrlo opasno! jer
- *neuključeni* umiru 2 puta više na primer od akutnog infarkta miokarda nego *uključeni*.

Stav rukovodstva ESC je racionalan i umeren, kao i stav našeg Udruženja kardiologa: Preporuke treba slediti jer

- Medicinska praksa se ne može zasnivati na znanju stečenom na studijama, niti samo na stavovima autoriteta;
- Preporuke treba smatrati važnim izvorom za kontinuiranu edukaciju lekara.

Stavove eminentnih srpskih kardiologa znate iz prve ruke.

Danas se zalagati da Medicina bude zasnovana na Bolesniku izgleda staromodno na prvi pogled, ali se od toga ne može pobeći!

- Bolesnik jeste u prvom planu.
- Bolesnik je unikat, i svaki unosi u proces lečenja svu varijabilnost svoje ličnosti i iskustva.
- Lekar ne može da bira da li hoće ili neće da leči svakog bolesnika koji dođe u ambilantu.

A Preporuke treba poštovati u meri koju zaslužuju, jer su one samo saveti visokih stručnih tela koji treba da lekaru olakšaju izbor leka i doze, a ne Dogma koja se bespogovorno sprovodi; one ga ne oslobađaju individualne odgovornosti za odluke koje donosi tražeći meru adekvatnu potrebi pojedinog bolesnika.

Kardiovaskularne bolesti su sve više prisutne u svakodnevnom radu lekara praktičara kao najčešći uzrok obolevanja i umiranja u našoj, nažalost, sve starijoj populaciji. Stariji bolesnici retko imaju samo jednu bolest, zbog čega su bolesti srca i krvnih sudova važan segment stručnog interesa praktično svih specijalnosti: lekara opšte prakse, internista, anesteziologa, onkologa, a naročito kardiologa. Svakodnevno dolaze u ordinaciju bolesnici koje treba pregledati, ispitati, postaviti dijagnozu, izabrati i dati pravi, odgovarajući, “idealni” lek. Od njega se očekuje da ima najbolju efikasnost u lečenju bolesti srca, ali istovremeno mora biti bezbedan, pa je neophodno dobrim izborom leka izbeći sva njegova neželjena dejstva koja se mogu predvideti. Ravnoteža na vagi dobrog i uspešnog lečenja može da se održi jedino uz poštovanje jedne od osnovnih premisa lekarskog poziva: “*Primum non nocere*”, koja zbog velikog broja lekova sa kojima svakodnevno raspoložemo često može biti ugrožena. Savet “*Prvo ne naškodi*” podrazumeva ne samo odlično poznavanje bolesnika i njegovog stanja, već i odlično poznavanje lekova koje mu propisujemo. To je razlog što farmakološki udžbenici i knjige imaju sve veći značaj, i predstavljaju neophodnu literaturu za svakog lekara.

Upravo zbog toga, i iz svih navedenih razloga knjiga KARDIOVASKULARNI LEKOVI 2008 ima izuzetan značaj, jer u potpunosti zadovoljava sve neophodne uslove. Nosi sve karakteristike, visoke standarde i osobine prethodnih knjiga i udžbenika profesora Kažića, bez kojih je teško zamisliti farmakološko obrazovanje generacija medicinara Srbije a i šire. Prof Kažić je dao kliničkoj farmakologiji njeno pravo značenje svojim jednostavnim, izuzetno preciznim i jasnim tumačenjima farmakologije, dobrodošlim u kliničkoj javnosti. KARDIOVASKULARNI LEKOVI 2008 je knjiga napisana konciznim i lepim stilom, sa jasnim porukama i odgovorima zasnovanim i na saznanjima farmakologije kao bazične nauke i na aktuelnim Preporukama Evropskih i Američkih pa i naših udruženja kardiologa i srodnih grana *Medicine zasnovane na dokazima* iz kliničkih studija. Ona će sigurno zauzeti pravo mesto priručnika – “prijatelja” i bolesnika i lekara – koja u svakom trenutku može da upozna, podseti, i posebno skrene pažnju na osobine svih kardiovaskularnih lekova koji je danas nalaze kod nas.

Kao i u prethodnim knjigama, prof. Kažić je svoje veliko farmakološko znanje preneo na pravi način pre svega zahvaljujući posebnom osećaju koji ima za kliniku i za bolesnike, sa dobrom procenom i poznavanjem onoga što nedostaje ne baš velikom broju ovakvih knjiga. KARDIOVASKULARNI LEKOVI 2008 je knjiga koja će omogućiti lekaru da brzo proveri svoje znanje, da bude siguran u svoj izbor zahvaljujući visoko stručnom mišljenju kliničkog farmakologa koje daleko prevazilazi šturo podatke kojih ima u većini knjiga farmakologije sličnog sadržaja. Imati i koristiti knjigu kao što je knjiga KARDIOVASKULARNI LEKOVI 2008 znači značajno poboljšati lečenje naših bolesnika.

Prof Dr Zorana Vasiljević