Preporuke i praksa: lični stav

APSTRAKT

Moderna medicina se tokom poslednjih decenija transformiše u nauku zasnovanu na dokazima. A do dokaza o efikasnosti novih lekova se dolazi naučnim metodima i oni su u rezultatima randomiziranih kliničkih studija (RCT), pa se unose u Preporuke za dijagnostiku i terapiju, koje publikuju sva profesionalna udruženja: američka, evropska pa i nacionalna. Preporuke bi trebalo da olakšaju snalaženje lekara i stimulišu ih da brže prihvataju novine u terapiji i bolje leče svoje bolesnike. Međutim, jedna inače dobra ideja nosi u sebi protivrečnosti koje usporavaju planirani proces. Probleme otvara činjenica da farmaceutska industrija finansira RCT, finansira i istraživače i komitete za pisanje preporuka, zbog čega jasni konflikti interesa stvaraju atmosferu kojoj nedostaje transparentnost i poverenje. Tako dolazi do sukoba između preporuka i prakse. Poučeni prisustvom konflikta interesa (mita i korupcije) na svim nivoima do SZO, lekari u praksi vrlo uzdržano ili skeptično gledaju na preporuke koje im stalno nude nove lekove, u čiju vrednost oni argumentovano sumnjaju, mada su svesni da ne mogu stalno lečiti svoje bolesnike znanjima sa studija medicine. Politika u zdravstvu trebalo bi da promoviše kontinuiranu medicinsku edukaciju, zasnovanu na naučnim dokazima. To je teško izvedivo, jer pritisak novca dovodi do apsurdnog izjednačavanja naučne medicine s alternativnom tj. tradicionalnom, i svi oni naponi za promociju RCT bivaju obesmišljeni. Bolesnicima nikada nije bilo lako, ali sada nije lako ni lekarima.

(Scr Med 2010;41:88-91)

Tomislav Kažić

Beograd, Srbija

Korespondencija

Prof. dr Tomislav Kažić

tkazic@eunet.rs

Rad je prihvaćen
10. jula, 2010.

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 na to 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.

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 2. 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

Preporuke formulišu višestruki predstavnički komiteti koji klasiraju vrednosti dokaza o efikasnosti lekova ili procedura i nivo dokaza na način koji je prikazan na Tabeli 1 i 2.

Medicina zasnovana na dokazima

Efikasnost se potvrđuje rezultatima randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija (engl. randomized clinical trials – RCT). One su postale glavni oslonac EBM-a, jer se u njima stvaraju dokazi koji se ugrađuju u Preporuke za kliničku praksu. U sadašnje vreme, sredinom 2010. godine, verovatno ima preko 1.000 preporuka za razne dijagnoze, odnosno indikacije ako ih je 2004. bilo 927.¹

Efektivnost se potvrđuje u uslovima svakodnevne kliničke ili ambulantne prakse, a ekonomska isplativost se utvrđuje farmakoekonomskim 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 (engl. 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.² Medicina se zato okreće raznim vidovima poslediplomske edukacije od kurseva, seminara, specijalizacija do testova preko Interneta (CME).

Pitanje zašto se u praksi ne mogu ponoviti uspesi iz RCT-a?, može imati više odgovora, koji se za ovu priliku mogu sažeti u jedan: *Zato što su dokazi efikasnosti sve tanji!* Naime, dokazi se često dobijaju pod pritiskom, na ovaj način:³

- Primenom kriterijuma za uključivanje; bolesnici se veštački homogenizuju, većina ih se ne uključuje u studije, već se posebnim kriterijumima isključuje, a uključi se tek svaki treći ili sedmi bolesnik, 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 koje je neizvodljivo u praksi;
- Prejakim uticajem sponzora studija na rezultate i interpretaciju.

Dakle, nije slučajno što su u Tabeli 2, eksperti u komitetima stavili na poslednje mesto po verodostojnosti svoja

pojedinačna ili grupna mišljenja, svesni jakih uticaja industrije i na njihovo formiranje i promociju kao eksperata i na formiranje i objavljivanje njihovih mišljenja.

Konflikt interesa i kriza poverenja

Konflikti interesa (novi eufemizam za mito i korupciju) ozbiljno nagrizaју kvalitet 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 previše uključeni u marketing novih lekova i terapijskih procedura, u perpetuiranje mitova o lekovima kao “magičnim mecima” koji ciljaju na bolest. Kao veliki uspesi promovišu se marginalne i nategnute razlike u efikasnosti u odnosu na efikasnost lekova koji su decenijama u upotrebi, pa se posle često izražava čuđenje zašto lekari opšte prakse ne prihvataju rezultate kliničkih studija.

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

Hipertenzija – konstatuje se fiasco terapije osim za bolesnike sa vrlo visokim krvnim pritiskom, 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 ciljnu vrednost, a analiza nesponzoriranih studija kod bolesnika sa blagom i umerenom hipertenzijom ukazuje da terapija koja traje 30 godina produžava život za samo 24 dana.⁴

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.⁵ Deluje neverovatno da autori ove studije i urednici časopisa *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 štićenici 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. godine, 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 s vrha britanske medicine: 2004. je *British Medical Journal* (BMJ) objavio da više od 50% članaka o efikasnosti lekova koje publikuju *Lancet*, *New England Journal of Medicine* i *BMJ* pišu „autori-duhovi“ iz industrije, a samo potpisuju najugledniji profesori s najprestižnijih univerziteta.⁶ 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 intervenišu 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 prihvatljivi i koji neće menjati propisivačku praksu lekara, tako da bi neka uspešna terapija bila zamenjena neuspešnom ili sumnjivom.

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

Preporuke – od obožavanja do osporavanja

Preporuke su čedo globalizacije i sudbina im je zajednička. Za sada, je odnos prema njima 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.³

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.

Attilio Maseri, veliko ime italijanske kardiologije, je jedan od ogorčenih i sa te pozicije kaže – na inauguralnom predavanju za visiting profesora Medicinskog fakulteta u Beogradu – 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!“, kaže prof. Masseri.

Desmond Julian, profesor emeritus kardiologije u UK, argumentovano upozorava kolege u SAD na njihovom kongresu 2007. na rezultate GRACE studije: Zasnivati prognozu rizika na karakteristikama bolesnika koji su bili *uključeni* u studije je vrlo opasno! jer *neuključeni* umiru dva puta više, na primer, od akutnog infarkta miokarda *nego uključeni*.⁷

Stav rukovodstva ESC-a 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.⁸

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 ambulantu.

Preporuke treba poštovati u meri koju zaslužuju, jer su one samo *saveti* visokih stručnih tela koja 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.³ Posebno bi za ovu priliku bio stimulativan nedavni kritički osvrt u časopisu JAMA, koji ukazuje na unutrašnje nedostatke kardioloških preporuka ograničavajući se na ACC/AHA, ali kako su oni često zajednički sa evropskim (ESC) i našim u Srbiji, i te kako imaju važnost i za našu praksu. Suština kritike jeste da su dokazi slabi, da samo 11% preporuka ima najveću snagu tj. klasu IA (vidi tabele 1 i 2), dok čak 48% ima uporište na nivou C (mišljenje eksperata, prikazi slučajeva i standardi prakse).⁹ Prema tome, stav autora u prethodnom tekstu ne treba olako oceniti kao kritiziranje jednog frustriranog Balkanca, već kao priliku da se ukaže na iskušenja pred kojima se danas – u vreme informatičke revolucije – nalaze lekari i bolesnici.

Preporuke i praksa u Srbiji

Neki događaji postaju jasni tek kad se dođe do apsurdna u koje nas sve uvodi politika. A period tzv. tranzicije daje mnogo primera za to te medicina ne može biti izuzetak. Pod pritiskom kapitala raznih stepena čistoće dolazi stupnjevito do izjednačavanja moderne medicine s tradicionalnom medicinom, do izjednačavanja naučnih dokaza i praznoverja.

Nedavno, novembra 2009, publikovane su dozvole Ministarstva zdravlja Republike Srbije o obavljanju tradicionalnih metoda lečenja, tako da je sada moguće da se “polaganjem ruku na pacijenta kanališe energija iz okoline dlanovima na delove tela koji su energetski oslabljeni”. Lečenje “iglicama”, energijom, biljkama, mirisima više nije rezervisano isključivo za privatne ordinacije – sve više državnih kuća traži dozvolu da, uz konvencionalnu medicinu, primenjuje i alternativne metode lečenja. Domovi zdravlja “Stari grad” i “Zemun”, Specijalna bolnica “Sveti Sava”, Institut za reumatologiju, Klinika za rehabilitaciju “Dr Miroslav Zotović” i Zavod za zaštitu železničara – su prve ustanove koje su dobile dozvole Ministarstva zdravlja za obavljanje tradicionalnih metoda lečenja i to u okviru dopunskog rada. Zainteresovani mogu da se podvrgnu tretmanima iz alternativne medicine onim metodama koje je država priznala kao ravnopravne.

A priznato ravnopravne metode lečenja su: ajurveda, akupunktura, tradicionalna kineska terapija, homeopatija, fitoterapija, kvantna medicina, hiropraktika i primenjena kineziologija, makrobiotika, tradicionalna domaća medicina, refleksologija, segmentna terapija, sudoku, tuina i šijacu. Dozvoljene su i metode rehabilitacije za unapređenje zdravlja: apiterapija, aromaterapija, čigong vežbe, duhovna energetska medicina, reiki, deteksija štetnih zračenja, joga vežbe, porodični raspored i taiči čuan vežbe.

Alternativnom medicinom u našim domovima zdravlja i bolnicama mogu da se bave isključivo zdravstveni radnici koji su prošli odgovarajuću obuku. Medicinari ne smeju da budu osuđivani i moraju imati zdravstveno uverenje. Osim iskustva, rukovodstvo ustanove dužno je da izdvoji poseban prostor za alternativne načine lečenja.”

Tako izgleda tranziciona medicina u Srbiji: Jedni te isti eksperti pišu ili prevode Preporuke evropskih udruženja za kardiologiju, endokrinologiju, gastroenterologiju i druge

specijalnosti i subspecijalnosti, sve zasnovane na dokazima iz randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija i njima ravnopravne proglašavaju metode tradicionalne i/ili alternativne medicine.

Srbija je ovde uzeta kao paradigma, zbog nedavnog ilustrativnog primera, ali da nije ništa bolje u svetu ukazuje primer blamaže Svetske zdravstvene organizacije koja je skoro u isto vreme lansirala nepostojeću pandemiju “svinjskog”, “meksičkog” ili “novog” gripa i “spasonosne” vakcine – a sve zbog velikih profita grupacije BigPharma i insajdera u SZO.

Ima li svemu tome kraja?

Reference

1. Heneghan C. EBM Guidelines: Evidence based medicine. *Evidence Based Medicine* 2004;9:61 doi:10.1136/ebm 9.2.61
2. Lenfant C. Clinical research to clinical practice – Lost in translation. *N Engl J Med* 2003;349:868-76.
3. Kažić T. Terapija kao spoj nauke i prakse. U: Kažić T i Ostojić M (urednici), *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, 5. izdanje, Integra, Beograd 2009:1-23.
4. Sturman MF. The medicalising of America, part I. *Easy Diagnosis*. Vol. 2, No (8), August 2. <http://easydiagnosis.com/secondopinions/newsletter17.html>. Accessibility verified September 20, 2010.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
6. Abbasi K. Transparency and trust. *BMJ* 2004;329: doi:10.1136/bmj 329.7472.0-g
7. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E et al. For the GRACE investigators. *Arch Int Med* 2007;167:68-73.
8. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based v impressionist medicine. How best to implement guidelines. *EHJ* 2005;26:1155-8.
9. Tricoci PL, Allen JM, Kramer JM et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.