

Lidija Gajski

LIJEKOVI  
ILI  
PRIČA O OBMANI

Zašto raste potrošnja lijekova  
i kako je zaustaviti

PERGAMENA

Zagreb, 2009.



Zahvaljujem prof. dr. Anti Čoviću  
na poticaju i uvidima koji su omogućili  
nastanak ove knjige.

*Autorica*

*Đaci moji, s koliko se malo lijekova liječe bolesti!*

Đuro A. Baglivi (1668.–1707.)

*Rast znanja ovisi isključivo o postojanju neslaganja.*

Karl R. Popper (1902.–1994.)

# SADRŽAJ

<i>Predgovor</i> . . . . .	11
<b>UVOD</b> . . . . .	17
<b>RAST POTROŠNJE LIJEKOVA I VISOKI TROŠKOVI FARMAKOTERAPIJE</b> . . . . .	19
<b>OBILJEŽJA MODERNIH LIJEKOVA</b> . . . . .	25
<b>Štetni učinci lijekova</b> . . . . .	25
<b>(Ne)djelotvornost lijekova</b> . . . . .	31
Globalno stanje zdravlja i trendovi . . . . .	32
Pristup prosudbi djelotvornosti lijekova . . . . .	34
Djelotvornost najčešćih skupina lijekova . . . . .	36
Antihipertenzivi . . . . .	36
Hipolipemici . . . . .	40
Aspirin . . . . .	44
Antidijabetici (hipoglikemici) . . . . .	45
Lijekovi za debljinu . . . . .	49
Hormonsko nadomjesno liječenje . . . . .	50
Lijekovi za osteoporozu . . . . .	51
Antidepresivi . . . . .	53
Antineoplastici . . . . .	55
Ostali lijekovi . . . . .	56
Zaključno o djelotvornosti lijekova . . . . .	58
<b>(Ne)isplativost lijekova</b> . . . . .	59
<b>ZAŠTO SE LIJEKOVI PREKOMJERNO PROPISUJU (Stvaranje iluzije o vrijednosti, umjetne potražnje i lake dostupnosti)</b> . . . . .	63
<b>Znanstvena istraživanja</b> . . . . .	64
Metodologija i dizajn istraživanja . . . . .	66
Randomizirani klinički pokus . . . . .	67
Druga primarna istraživanja . . . . .	90
Sustavni pregled . . . . .	94
Smjernice za kliničku praksu . . . . .	97

Interpretacija i prezentacija rezultata istraživanja . . . . .	105
Randomizirani klinički pokus i sustavni pregled pokusa . . . . .	107
Druga primarna istraživanja . . . . .	123
Recenzija znanstvenih radova . . . . .	131
Citiranje znanstvenih radova . . . . .	131
Priistranost . . . . .	132
Nepouzdanost znanstvenih nalaza i nedostatak uporišta za odluke . . . . .	137
Kontradikcije, nesigurnost i nejasnoća . . . . .	137
Nepostojanje određenja djelotvornosti i isplativosti . . . . .	140
Odsutnost evaluacije . . . . .	143
Primjena znanstvenih spoznaja – »medicina utemeljena na dokazima« . . . . .	145
Ciljevi i tendencije suvremene medicinske znanosti . . . . .	153
Širenje indikacija za primjenu lijekova . . . . .	153
Širenje definicije bolesti – brisanje granice između bolesti i zdravlja . . . . .	156
Ekspanzija bolesti i populacije podložne farmakoterapiji . . . . .	186
Orijentacija prema (medikamentoznoj) prevenciji . . . . .	189
Stvaranje novih bolesti . . . . .	194
Predmet istraživanja . . . . .	198
Nedostatak kreativne snage . . . . .	206
Gubitak etičkih normi . . . . .	211
Industrija kao vlasnik znanstvenog istraživanja . . . . .	213
Komercijalizacija znanosti – znanost kao sredstvo marketinga . . . . .	219
<b>Medicinska edukacija . . . . .</b>	<b>224</b>
Edukacija liječnika . . . . .	224
Izvori informacija . . . . .	225
Nevjerodostojnost medicinske edukacije . . . . .	231
Sadržaj edukacije . . . . .	248
Industrija kao vlasnik medicinske izobrazbe – edukacija kao marketinški alat . . . . .	254
Edukacija javnosti i bolesnika . . . . .	262
Neizravno oglašavanje širokoj javnosti . . . . .	264
Edukacija bolesnika i udruge oboljelih . . . . .	270
Odnosi s javnošću – <i>public relations</i> . . . . .	274
<b>Politika . . . . .</b>	<b>289</b>
Regulacijska tijela i registracija lijekova . . . . .	289
Režim propisivanja . . . . .	292
Zakonodavstvo . . . . .	295
Izvršna vlast i pravosuđe . . . . .	299
Projekti farmaceutske industrije kao politički projekti . . . . .	302
Farmaceutska industrija kao politički čimbenik . . . . .	309

<b>Motivi i akteri – sukob interesa</b> . . . . .	310
Farmaceutska industrija . . . . .	312
Bolesnici . . . . .	321
Novinari . . . . .	322
Liječnici i ljekarnici . . . . .	324
Stručnjaci . . . . .	326
Znanstvenici . . . . .	328
Edukatori . . . . .	330
Savjetodavci . . . . .	332
Političari . . . . .	335
Institucije . . . . .	336

## **KAKO SMANJITI IZDATKE ZA LIJEKOVE**

<b>(Putovi prema rješenju problema)</b> . . . . .	341
<b>Politika lijekova</b> . . . . .	342
<b>Nefarmakološki i alternativni načini liječenja</b> . . . . .	346
Nefarmakološko liječenje . . . . .	346
Alternativna (komplementarna) medicina i liječenje . . . . .	347
Ortomolekularna (stanična) medicina . . . . .	350
<b>Eliminacija nezdravog načina života i navika</b> . . . . .	351
Utjecaj loših životnih navika i njihove promjene na zdravlje ljudi . . . . .	352
Pušenje cigareta . . . . .	353
Tjelesna aktivnost . . . . .	353
Prehrana . . . . .	354
Multifaktorske intervencije . . . . .	357
Kliničke i populacijske preventivne mjere . . . . .	358
<b>Promjena socijalnih čimbenika bolesti</b> . . . . .	363
Utjecaj siromaštva i društvene nejednakosti na zdravlje . . . . .	364
Efekt siromaštva i nejednakosti na zdravlje pojedinca . . . . .	364
Utjecaj siromaštva i nejednakosti na javno zdravlje . . . . .	368
Utjecaj siromaštva i nejednakosti na globalno zdravlje . . . . .	372
Intervencije na području društvenih determinanta bolesti . . . . .	374
<b>Unaprjeđivanje medicinske znanosti i edukacije</b> . . . . .	383
Utjecaj privatizacije i tržišta na medicinsku znanost i edukaciju . . . . .	384
Mjere za korekciju znanstvene i edukacijske prakse . . . . .	389
Rješavanje sukoba interesa . . . . .	392
Upravljanje sukobom interesa . . . . .	394
Eliminacija sukoba interesa . . . . .	399

<b>Ograničavanje tehnologije, integracija, redefinicija bolesti i liječenja</b> . . . . .	403
Obilježja suvremene medicine i njihov odraz na bolesnika i društvo . . . . .	404
Znanstveno-tehnička orijentacija i tehnologizacija . . . . .	404
Specijalizacija . . . . .	405
Biologizacija . . . . .	406
Medikalizacija . . . . .	407
Štetne posljedice tehnologizacije i medikalizacije . . . . .	409
Institucionalizacija i razvlašćivanje bolesnika (Ivan Illich) . . . . .	417
Deindustrijalizacija i uspostavljanje autonomije (Ivan Illich) . . . . .	420
Pluriperspektivnost i integracija . . . . .	422
Pozicija znanosti . . . . .	423
Pozicija liječnika . . . . .	427
Afirmacija različitih perspektiva i njihova integracija . . . . .	430
Stvaranje svijesti o krizi medicine . . . . .	433
Novi koncept bolesti i liječenja . . . . .	434
Nova edukacija. . . . .	437
Nova medicinska znanost . . . . .	439
<b>UMJESTO ZAKLJUČKA</b>	
<b>(Znakovi novog doba)</b> . . . . .	441
<b>Literatura</b> . . . . .	445
<b>Summary</b> . . . . .	483
<b>Kazalo pojmova i imena</b> . . . . .	485
<b>Rječnik stručnih izraza i kratica</b> . . . . .	497
<b>Bilješka o autorici</b> . . . . .	517

## *Predgovor*

Kao što naslov govori, tema ove knjige su lijekovi. Cilj je knjige rasvijetliti neke važne aspekte moderne farmakoterapije i odgovoriti na bitna pitanja koja su s njome povezana, kako u užem, tako i u širem, civilizacijskom smislu.

Vjerojatno najkonkretnija i najaktualnija od tih pitanja su: zašto raste potrošnja lijekova, odnosno izdaci za lijekove, te kako to zaustaviti. U situaciji u kojoj su društveni resursi ograničeni, rastuća potražnja za lijekovima zaoštrava problem dostupnosti medicinskih usluga, počinje ugrožavati nacionalne proračune i testirati granice socijalne izdržljivosti. Pred nama je vrijeme intenziviranja debate o racionalizaciji zdravstvene potrošnje. Knjiga želi dati prilog toj raspravi.

Kao polazište za analizu i argument za temeljne postavke i zaključke poslužila je farmakoterapija srčanožilnih bolesti, ili točnije rečeno njihova prevencija kroz liječenje povišenog krvnog tlaka, masnoće i šećera u krvi. Kardiovaskularne bolesti najveći su javnozdravstveni problem razvijenog svijeta i na njihovo medikamentozno liječenje i sprječavanje troši se najviše novca. Stoga pojave i tendencije koje su u tom segmentu identificirane i opisane, vrijede za veliko područje medicine. Osim toga, mogu se značajnim dijelom preslikati i na druga kronična oboljenja (osteoporoza, depresija, astma – o čemu će također biti govora), na liječenje malignih bolesti, te na primjenu dijagnostičke i terapijske opreme i aparata u medicini, o čemu bi se, sa sličnom argumentacijom i sličnim zaključcima dala napisati još jedna knjiga. Fenomeni opisani u knjizi mogu se, dakle, u velikoj mjeri generalizirati i percipirati kao obilježja, odnosno trendovi i pravci razvoja suvremene medicine.

U nastojanju da se odgovori na pitanje zašto raste potrošnja lijekova, u knjizi se postupno razotkriva slika o lijekovima koja je daleko od uobičajene predodžbe, ali i slika o suvremenoj medicini koja se uvelike razlikuje od njene percepcije kao humane discipline posvećene dobrobiti bolesnika i društva. Jedna od iznenađujućih i poražavajućih spoznaja bila je ta da su lijekovi koji se najviše koriste u stvari preparati vrlo skromne ili upitne učinkovitosti. Kako su pojmovi izravne škodljivosti lijekova ili ugroženosti ispitanika u kliničkim istraživanjima razmjerno lako razumljivi i dohvatljivi, zanimljivije je bilo pozabaviti se manje očitom i prepoznatljivom neizravnom štetom od lijekova koja proizlazi iz njihove nedjelotvornosti i neisplativosti. Kategorije djelotvornosti i isplativosti lijekova iznenađujuće su podcijenjene i zanemarene i stvarna evaluacija farmaceutskih preparata često ne postoji. Lijekovi konzumiraju sve veći dio nacionalnih proračuna s nejasnom koristi za pojedinca i društvo. Realna je pretpostavka da masovno propisivanje skupih preparata ne donosi korist, već stvara štetu za zdravlje stanovništva zbog uskraćivanja ograničenih resursa na mjestima gdje su ti resursi doista potrebni.

Nakon ovog saznanja, nametnulo se pitanje kako to da se predodžba o farmaceutskim pripravcima toliko razlikuje od stvarnih činjenica. U potrazi za odgovorom uslijedila su nova razočaravajuća otkrića. Analizom znanosti o lijekovima identificirane su slabosti u metodologiji istraživanja, te u prezentaciji i interpretaciji rezultata, a nađena su i čvrsta uporišta za tvrdnju o pristranosti. Pokazano je da je medicinska znanost instrument kojim se ostvaruju interesi industrije lijekova i opisano je kako se to odražava na samu prirodu medicine i na koncept bolesti i liječenja. Znanosti izravno ili neizravno vezanoj uz lijekove posvećen je velik prostor u knjizi. Kako se i ovdje radi o značajnom dijelu primijenjene medicinske znanosti, uočene pojave i trendovi mogli bi se preslikati na primijenjenu medicinsku znanost općenito, pa dijelom i na primijenjenu znanost u cjelini. Kvalifikacije i vrijednosni sudovi o znanosti mogu se učiniti jednostranima i neobjektivnima, s obzirom da je nemoguće imati uvid u kompletnu znanstvenu produkciju, pa i na užem području. Postavke o znanosti koje se nalaze u knjizi temelje se na informaciji koja je parcijalna i oslanjaju se samo na jedan segment medicinske znanosti. Međutim, upravo ta i samo ta vrsta znanosti dolazi do konzumentata. Na toj se informaciji zasnivaju kliničke odluke i rezultati te znanosti primjenjuju se u praksi. Stoga je legitimno analizirati i vrednovati znanost na temelju upravo toga njezinog dijela. Naravno, postoji i »druga« znanost i »drugi« znanstvenici – oni dolaze do drugačijih nalaza i kritiziraju postojeću znanstvenu praksu i establišment. Za ovom vrstom znanja, međutim, trebalo je aktivno tragati.

Nakon propitivanja znanosti, nametnula se prosudba edukacije, točnije trajne izobrazbe liječnika. Našlo se da nedostaju koncepcija i standardi izvođenja te djelatnosti, te da se ona zloupotrebljava za korporacijske potrebe. Nezaobilazno je bilo, zatim, proučiti i opisati kako farmaceutska industrija svojim interesima podređuje pacijente, novinare i političare. Konačno, pokušalo se identificirati temeljne uzroke devijacija i glavne aktere ovih procesa.

Jednom kad je fenomen, odnosno problem ekspanzije farmakoterapije sagledan u cijelosti, i kad su analizirane glavne slabosti u procesu koji završava ispisivanjem recepta, rješenja su se pojavila sama od sebe – od onih ograničenog dometa na razini politike lijekova, pa do onih stvarnih i dalekosežnih koja pretpostavljaju promjenu koncepcije i pristupa bolesti i liječenju, te svjetonazorski i civilizacijski zaokret. Naime, uzroci velike potrošnje lijekova tek se dijelom nalaze unutar medicine. U velikoj mjeri oni su odraz duha vremena u kojem živimo. Priča o lijekovima vrlo je indikativna za ono što nam se općenito događa; ona nam govori o pojavama i trendovima modernog doba. Lijekovi su zahvalna tema za promišljanje čitave naše epohe i to, nažalost, u kontekstu njezine degeneracije. Jedna je od naročito apostrofiranih negativnih pojava komercijalizacija znanosti, tendencija koja ima potencijal ugrožavanja čitave civilizacije. Nadalje, i kroz priču o lijekovima pokazat će se kako vladavina materijalne vrijednosti nad drugim, poglavito moralnim vrijednostima – jedno od obilježja modernog svjetonazora – dovodi do zastranjenja, gubitka svrhovitosti i učinkovitosti čitavih sustava i grana ljudske djelatnosti.

Problem s lijekovima određen je, dakle, povijesno-civilizacijskim i kulturnim datostima. To, međutim, nije činjenica koja nas treba obeshrabriti. Rad na »popravku« naše epohe mogao bi početi baš s lijekovima i baš s medicinom i uopće nije toliko složen koliko se na prvi pogled čini. Glavni je preduvjet za taj pothvat cjelovito sagledavanje situacije. Upravo to, stvaranje slike o tome što se događa glavna je ideja, namjera i ambicija ove knjige. Neučinkovitost i neisplativost moderne medicinske

tehnologije, medikalizacija, degradacija znanosti i edukacije, te erozija kredibiliteta stručnih autoriteta – glavni su negativni fenomeni koji su identificirani. Njihovo je »prepoznavanje« bilo omogućeno tek integralnom percepcijom. Događaji i pojave ne mogu se razumjeti ako ih promatramo izolirano i fragmentirano; oni dobivaju svoj smisao kad su sagledani sveobuhvatno i u cjelini (posljedica toga je velik obujam knjige). Stoga ova knjiga poziva na holistički pristup i promišljanje jer samo ono jamči razumijevanje i svrsishodna rješenja.

Pri tom se ne treba dati impresionirati i uplašiti dubinom specijalističkog znanja potrebnog za analizu i raspravu. Širina diskursa i sposobnost sintetičkog mišljenja puno su važnije za kvalitetu spoznaje od uskog subspecijalističkog znanja. U knjizi će se pokazati da perspektiva zdravog razuma, osjećaja, utiska, osobnog iskustva i moralnog prosuđivanja često može biti vrednija i konstruktivnija od one subspecijalističke. Prema tome, legitimno je i ispravno, s pozicija tzv. običnog čovjeka propitivati pojave unutar medicine i društva i »istine« koje nam nude eksperti i specijalizirani stručnjaci za određena uska područja života. Radi se o tome da oni mogu pogriješiti, i to na dva načina – zbog pomanjkanja uvida u problem koji je kompleksniji i širi nego što su oni svjesni, i zbog nedostatka profesionalnog i osobnog morala. Konačno, važan alat za svako plodonosno razmišljanje i analizu je kritički diskurs. Skepticizam je ključ za procjenu valjanosti informacije, bez obzira od kojeg autoriteta dolazila. Ova knjiga želi dati prilog afirmaciji kritičkog načina razmišljanja, koji je neophodan želimo li početi ispravljati globalne negativne trendove s kojima smo suočeni.

Usprkos svemu navedenom, odgovori i putokazi ponuđeni u ovoj knjizi nisu nužno ispravni i ostvarivi. Možda je čak deskripcija i eksplikacija problema promašena. No i u tom slučaju knjiga će imati svoju svrhu. Moći će poslužiti kao temelj za raspravu koja je uvijek dobrodošla, tim više što je riječ o važnim fenomenima o kojima se u nas vrlo malo govori i o temi koja još nije otvorena niti u stručnoj niti u širokoj javnosti. U svakom slučaju knjiga je poziv javnosti da se uključi u debatu o kvaliteti i prirodi zdravstvenih usluga, kako to sugeriraju suvremeni pogledi na zdravstvenu politiku. Ona će pružiti mnoštvo podataka i informacija koji rasvjetljavaju pojave i u najmanju ruku navode na razmišljanje. Podaci i tvrdnje o učinkovitosti lijekova podosta će se razlikovati od onih s kojima se obično susrećemo. U tom smislu knjiga predstavlja svojevrsnu kraticu kojom se preskaču službeni kanali prijenosa stručnog znanja i može poslužiti kao alternativni izvor informacija. Pri tom nije namjera davati sveobuhvatnu evaluaciju današnje terapijske prakse, pa niti u segmentu kardiovaskularnih bolesti – to bi bilo suviše pretenciozno. Međutim, za tvrdnje i vrijednosne stavove, koji se poklapaju s razmišljanjima drugih kritičara medicine, ima toliko argumenata i potvrda da ih se može smatrati relevantnima i vjerodostojnima.

Ipak, važnije od širenja objektivne informacije bilo je pokazati i upozoriti na to koliko uhodani, općepriznati sustav za proizvodnju znanja i njegovu distribuciju može biti neadekvatan i nepouzdan. Vjerujem da će liječnici (jer isto se dogodilo meni istražujući ovo područje) biti iznenađeni i zatečeni činjenicom koliko nam je relevantnog znanja sustavno uskraćeno, koliko su informacije koje dobivamo selektivne i koliko se, u konkretnom slučaju, istina o djelotvornosti lijekova razlikuje od predodžbe koja nam se o tome podastire. Priča o lijekovima priča je o obmani, o tome kako sustav stavljen u službu profita stvara sliku o stvarima i pojavama koja je potpuno drugačija od realne. Mi u to slijepo vjerujemo ne postavljajući nikakva pitanja i ne dovodeći ništa u sumnju. Spoznaja da smo u vezi s farmakoterapijom u velikoj mjeri dezinformirani

mirani, može biti poticaj da postavimo pitanje – na kojim smo još drugim područjima života žrtve iluzije i prijevare kreirane od onih koji u tome imaju svoj interes?

Knjiga je pisana na način da bude razumljiva širokom krugu čitatelja, iako će laici imati teškoća s razumijevanjem detalja u prvom dijelu knjige (poglavlje o djelotvornosti lijekova i o znanosti o lijekovima). Osim onima koji je budu čitali s pozicija bolesnika i potencijalnih bolesnika, knjiga će biti interesantna i svima onima koje zanimaju fenomeni modernog društva. Kritički orijentiranim znanstvenicima može poslužiti kao polazište i inspiracija jer nudi obilje tema za dalje istraživanje. Nadam se da će privući pozornost zdravstvene administracije. Bilo bi vrijedno kad bi dospjela do novinara, u prvom redu onih koji se bave zdravstvom, s obzirom na važnost koju novinari imaju u stvaranju javne svijesti i formuliranju potreba i zahtjeva javnosti. Ipak, knjiga je poglavito namijenjena liječnicima. Oni su danas, a da sami toga nisu svjesni, stavljeni u poziciju glavnih sudionika i »izvršitelja« projekta koji služi bogaćenju manjine na štetu bolesnika i društva. U knjizi će naći mnogo informacija koje će pomoći da steknu uvid u fenomene i trendove današnje medicine, što će, nadam se, imati posljedica na njihovu kliničku praksu (kao što je utjecalo na moju). Želja mi je stvoriti situaciju u kojoj će liječnici poželjeti i smatrati opravdanim da manje propisuju lijekove i pretrage i shvatiti da tim jednostavnim i samo naizgled nelogičnim zahvatom u stvari rade na dobrobit svojih pacijenata i društva.

\* \* \*

Prije početka neće biti na odmet još nekoliko »tehničkih« pojašnjenja i napomena.

Terminološki, pod srčanožilnim, odnosno kardiovaskularnim bolestima podrazumijevaju se bolesti srca i krvnih žila. Najčešće među njima su koronarna bolest – srčani infarkt i angina pectoris, te moždani udar i TIA (tranzitorna ishemijska ataka) – prolazni poremećaj moždanih funkcija zbog smetnji cirkulacije. U kardiovaskularne bolesti ubraja se i srčano zatajivanje, bolest perifernih krvnih žila (najčešće je suženje i začepljenje arterija nogu) i neka druga rjeđa stanja (bolesti srčanih zalistaka, aneurizme arterija, kardiomiopatije, tromboembolija i sl.). Rizični čimbenici kardiovaskularnih bolesti, koji se tretiraju i kao zasebne bolesti su hipertenzija – povišeni krvni tlak, hiperlipidemija – povišena razina masnoće u krvi, odnosno hiperkolesterolemija – povišena vrijednost kolesterola, te dijabetes – povišenje šećera, tj. glukoze u krvi. Šećerna se bolest dijeli na tip I, bolest od koje obolijevaju mladi ljudi i, značajno češći, tip II ili tzv. »starački« dijabetes, koji nosi glavninu zdravstvenih problema vezanih uz šećernu bolest. Razmatranja će se odnositi uglavnom na tip II koji je od većeg javnozdravstvenog značaja. Pod pojmom kroničnih bolesti podrazumijevaju se one koje se ne mogu izliječiti i počinju obično kasnije u životu. Tu se ubrajaju kardiovaskularne bolesti, većina malignih bolesti (karcinom), mentalne uključujući demenciju i depresiju, kronične bolesti dišnog sustava (kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), astma), koštano-mišićne bolesti uključujući osteoporozu itd.

Lijekovi koji se u knjizi spominju najčešći su i uobičajeni preparati koji se propisuju u liječničkim ordinacijama. Nažalost, nisu mogla biti korištena tvornička imena lijekova koja bi neprofesionalcima bila bliža, jer to ne dopušta zakon. Danas u razvijenom dijelu svijeta praktički ne postoje razlike u ponudi lijekova, niti u terapijskoj praksi, pa ono što u tom smislu vrijedi za SAD i Europu, vrijedi i za Hrvatsku. Naj-

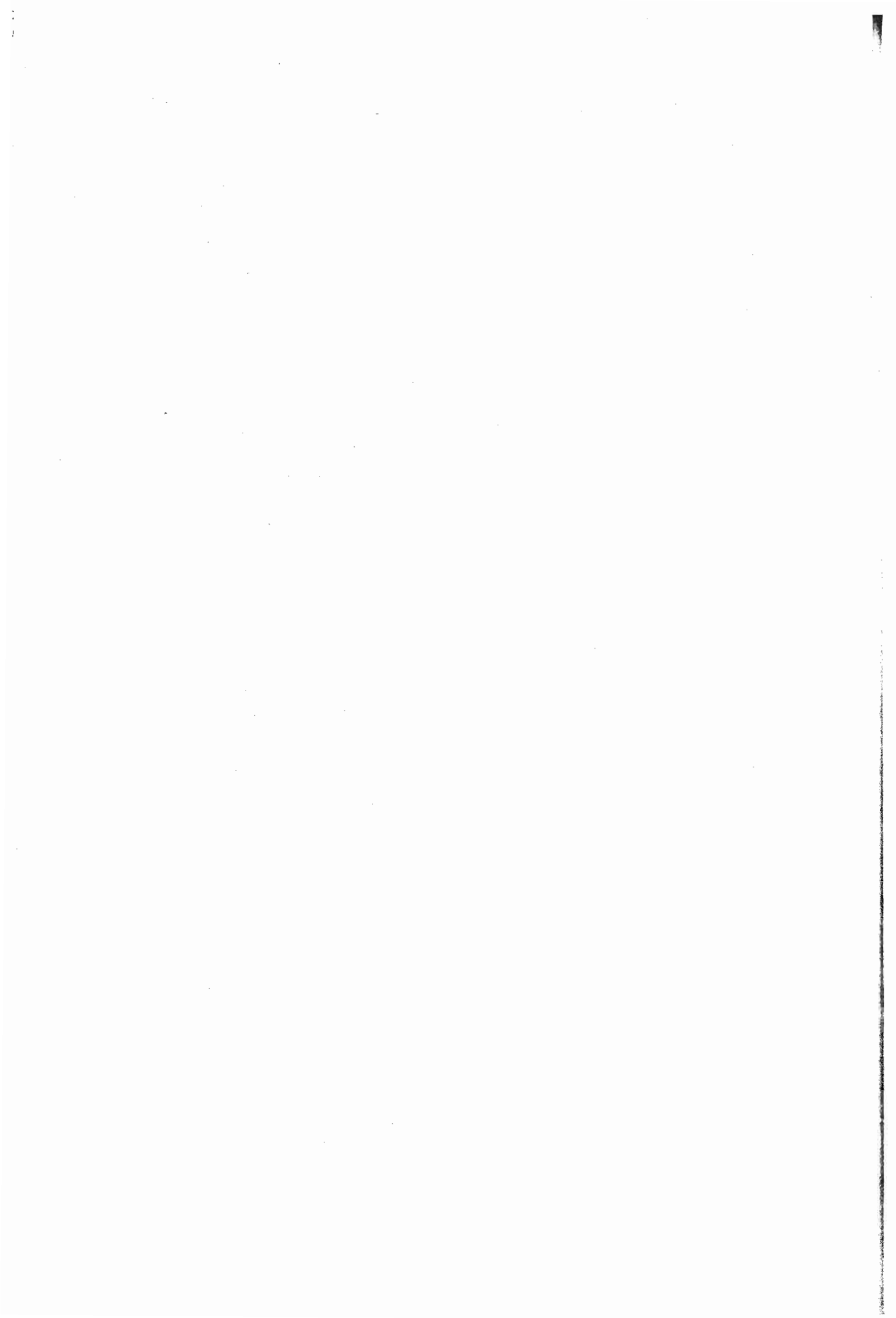
više će se spominjati lijekovi za snižavanje tlaka – antihipertenzivi, oni za snižavanje masnoće – hipolipemici ili hipokolesterolemici, i preparati za snižavanje šećera u krvi – hipoglikemici ili antidijabetici. Kad je riječ o prvoj skupini, bit će govora o nekoliko glavnih grupa – diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcija, ACE inhibitori i blokatori AT (angiotenzinskih) receptora. Pod pojmom diuretika uglavnom se misli na tiazide ili na klortalidon, a pod beta blokatorima podrazumijevaju se starije generacije tih lijekova (npr. atenolol). Ove dvije skupine popularno se nazivaju starijim antihipertenzivima i značajno su jeftinije od potonje tri spomenute klase na koje se odnosi pojam novih antihipertenziva. Kad se bude govorilo o hipolipemicima, to će se gotovo isključivo odnositi na danas dominantnu skupinu za snižavanje kolesterola – statine. U raspravi o kolesterolu, radi jednostavnosti, pojmovi ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola su poistovječeni (LDL-kolesterol čini većinu ukupnog kolesterola i smatra se glavnom determinantom koronarnog rizika), dok se o HDL-kolesterolu neće posebno raspravljati.

Kad je riječ o izvorima koji su korišteni u knjizi, citirana su uglavnom relevantna, u smjernicama i preglednim člancima citirana znanstvena istraživanja i članci objavljeni u uglednim svjetskim medicinskim časopisima. Razina kvalitete radova u manjim i lokalnim publikacijama je niža i tu bi se moglo naći još obilje materijala u prilog kritici medicinske znanosti i edukacije. Navedene su i neke studije koje su prevedene na hrvatski jezik, pa su podaci provjerljivi i onima koji ne vladaju engleskim. Pretežni je dio citirane literature anglosaksonskog porijekla. To odražava stanje moderne medicinske znanosti koja značajnim dijelom nastaje u tom dijelu svijeta, s tog područja dolaze vodeći medicinski časopisi i dostupnost te literature je najveća. U poglavlju o edukaciji citirani su članci publicirani u stranim i našim stručnim i strukovnim časopisima, a prenesene su i izjave i dijelovi predavanja o kojima ne postoje pisani materijali. U dijelu o informiranju javnosti i o politici dominiraju članci iz domaćih novina.

Imajući u vidu brzi rast i dinamiku na području medicinskog znanja i informacija, treba naglasiti da knjiga odražava, tj. da se odnosi na razinu znanstvenih spoznaja, stručne stavove i društveno-političku klimu sredine ovog desetljeća.

U popisu literature imena autora članaka ponegdje su izostavljena jer namjera knjige nije prozivati pojedince, već dati sliku fenomena i polemizirati sa stavovima.

Stručni termini objašnjeni su u Rječniku.



---

## Uvod

---

Medicina i zdravstvo sve nas neminovno dotiču. Njihove učinke osjećamo kao bolesnici, njihova rodbina i prijatelji, kao zdravstveni radnici ili kao pojedinci koji su na neki način zakinuti zbog velikog udjela te vrste potrošnje u državnom proračunu. Unatoč medijskoj slici kojom dominira moderna tehnologija i veličaju se dijagnostički i terapijski dometi, korisnici zdravstvenih usluga uočavaju slabe strane i negativne pojave suvremene medicine, koja ne uspijeva ispuniti njihova očekivanja.

Medicina i zdravstvena zaštita iz godine u godinu postaje sve skuplja. Ta je pojava u neskladu s kvalitetom onoga što se »isporučuje«. Većina pacijenata u nas i u ostatku svijeta nezadovoljna je funkcioniranjem zdravstvene službe. Prema anketi provedenoj 2006. u Hrvatskoj, više od polovice ispitanika zdravstveni sustav smatra uglavnom ili izrazito lošim. Element kojim su najmanje zadovoljni je dostupnost dijagnostičkih usluga (dostupnost lijekova ocijenjena je znatno bolje) (1). Na preglede, pretrage, kirurške zahvate ili fizikalnu terapiju čeka se predugo i usprkos zdravstvenom osiguranju bolesnik često participira u cijeni usluge ili ju je prisiljen sam platiti. S argumentom da su uskraćeni, pacijenti koji boluju od određenih bolesti osnivaju udruge tražeći svoje pravo na liječenje i pomoć. Zdravstvena usluga ponekad je nezadovoljavajuće kvalitete, kao i komfor, a odnos zdravstvenih radnika prema bolesnicima lišen je topline, strpljenja i razumijevanja. Pacijenti se često žale na neprimjereno ponašanje profesionalaca, a prisutna je i korupcija u odnosima i poslovanju. Liječnici i drugi zdravstveni radnici opterećeni su činjenicom da bolesniku ne mogu ponuditi pravovremenu i kvalitetnu skrb. Potplaćeni i često svedeni na tehničke i administrativne radnike, izloženi su trajnom pritisku pacijenata, države, odnosno zdravstvenog osiguranja i javnosti. To ima za posljedicu sve manji interes za liječničko zvanje, pa se sve više govori o globalnoj krizi zdravstvenih radnika. Porast troškova za zdravstvo dosegnuo je razmjere kad već ugrožava ekonomsku stabilnost država i vlasti se nalaze u procjepu između sve većih potreba i očekivanja s jedne, i ograničenih financijskih mogućnosti s druge strane. Svjesni da je zdravstvena politika važna odrednica raspoloženja biračkog tijela, najčešće popuštaju i ulaze u nove troškove koji proizvode nova zaduženja i opterećenje za buduće generacije.

Rastući troškovi, neracionalnost, nezadovoljstvo i napetost u sustavima zdravstvene zaštite, evidentni su i bez velike analize. Malo pažljiviji pogled na modernu medicinu otkriva i dublji znak krize, pojavu dilema oko njene učinkovitosti. Još razmjerno nedavno prevladavalo je shvaćanje da postoji ograničen broj bolesti i da će se, pod uvjetom da se liječe, njihova učestalost smanjivati i rashodi za zdravstvenu službu opadati. I danas su mnogi ljudi uvjereni da će se stupanj njihova zdravlja popravljati srazmjerno novcu koji budu trošili na medicinske usluge, da je poželjan što veći broj

intervencija i da liječnici najbolje znaju kakve one moraju biti. Činjenica je, međutim, da usprkos sve većoj potrošnji, medicina ne uspijeva riješiti zdravstvene probleme današnjice. U zadnjih dvadesetak godina pokazatelji raširenosti najčešćih bolesti stagniraju, a broj bolesti se povećao. Prosječni je čovjek danas opterećen brigom za zdravlje, odlazi liječniku više nego ikad, upućuje se na mnoštvo pretraga, ima rastući broj dijagnoza, uzima sve više lijekova i podvrgnut je tegobnim odricanjima vezanim uz preporučeni način života. Ako objektivno i nije bolesniji nego prije, vjerojatno se takvim osjeća. Medicina je u svakom slučaju pridonijela produženju života ljudi, no pitanje je koliko je značajan bio njezin udio i koliki je on danas. Direktne štete od lijekova i medicinske tehnologije rastu i poprimaju zabrinjavajuće razmjere. Neizravne štete, nastale zbog prekomjernih izdataka za tu istu tehnologiju i posljedičnog uskraćivanja na drugim mjestima u zdravstvenim i ukupnim državnim proračunima, vidljive su svuda oko nas. Mjere se izgubljenim životima, oboljenjima koja su mogla biti spriječena i sanirana, smanjenom kvalitetom života zbog nerealiziranih mogućnosti i kroničnim životnim nezadovoljstvom.

A ključ za rješenje, ili barem značajno ublažavanje opisanih slabosti, nadohvat je ruke. Svi koji poznaju zdravstveni sustav slažu se da je najvažniji čimbenik rastuće potrošnje, a onda i njezinih nepoželjnih posljedica, uz starenje stanovništva, moderna medicinska tehnologija. Paradoks je u činjenici da je toliko problema i sad već evidentnih šteta u sustavu stvoreno nečim što u značajnoj mjeri uopće nije potrebno. U današnjem obimu i uz postojeću učinkovitost, medicinska tehnologija u značajnom je dijelu suvišna. Zadnjih dvadesetak godina u nekim je segmentima dosegla razinu svoje neefikasnosti i neisplativosti. Suvremena farmakoterapija može poslužiti kao ilustracija. Na primjeru lijekova za kronične bolesti dade se pokazati da se bespotrebno propisuju za stanja u kojima imaju minimalan ili upitan učinak, a u situacijama kada djeluju, bez pravog se razloga umjesto jeftinih koriste skuplje varijante. Objektivna evaluacija ne postoji, a privid o djelotvornosti i isplativosti održava se zahvaljujući lažnoj predodžbi koju stvaraju proizvođači lijekova i njihovi pomagači u medicinskoj znanosti i edukaciji.

Jesu li lijekovi koji se danas najviše propisuju doista preparati marginalne djelotvornosti, podcijenjene škodljivosti i upitne isplativosti? Jesmo li žrtve masovne manipulacije koje uopće nismo svjesni? Kako smo se našli u toj situaciji?

Prije nego što krenemo u potragu za odgovorima na ova pitanja, dobro je imati predodžbu o razmjerima potrošnje, odnosno veličini izdataka za lijekove.

---

## Rast potrošnje lijekova i visoki troškovi farmakoterapije

---

Zdravstvena potrošnja danas predstavlja veliki teret državama, bez obzira jesu li siromašne ili bogate. Njezin udio u bruto domaćem proizvodu (BDP) razvijenih zemalja iznosi oko 10%, a prednjače SAD s 15%. Hrvatska izdvaja 9,1% BDP-a, što je procentualno na razini najbogatijih država (2).

Udio lijekova u zdravstvenoj potrošnji razvijenih zemalja iznosi 8–15%, a u zemljama istočne Europe 15–30% (3). Lijekovi više opterećuju ekonomski slabije zemlje i neke na njih troše i polovinu zdravstvenog proračuna (4). U Hrvatskoj je udio lijekova u zdravstvenoj potrošnji oko 20% (3). Za razliku od država zapadne Europe, koje su za lijekove u 2005. godini najčešće odvajale 0,7–1,0% BDP-a, u Hrvatskoj je za tu namjenu potrošeno čak 1,8% BDP-a (5). »Neproporcionalno visoke« i »po općem sudu neopravdane« izdatke za lijekove, Ministarstvo zdravstva RH smatra jednim od glavnih problema u vođenju zdravstvene politike (6).

Najveća je teškoća u vezi sa zdravstvenom potrošnjom u tome što permanentno raste, i to po stopi višoj od stope rasta BDP-a. Tako se na zdravstvo troši sve veći udio nacionalnog dohotka. SAD su u tu svrhu 1962. izdvajale 4,5% BDP-a, 1975. godine 8,4%, 2003. godine 14%, a projekcije za 2011. godinu predviđaju 17% BDP-a ili više od 2000 milijarda USD (7,8). Rast zdravstvene potrošnje rezultat je stalnog uvođenja nove tehnike i tehnologije, pri čemu najveći značaj ima povećanje izdatka za lijekove, koji je zadnjih godina premašio ostale troškove u zdravstvu. Dok druge vrste zdravstvenih izdataka rastu oko 5% godišnje, u većini europskih zemalja potrošnja za lijekove povećava se po stopi od 7–10% godišnje, u SAD 12–14%, a u zemljama u razvoju s brzorastućim gospodarstvom poput Indije, i više od 17% (3,9,10). U Velikoj Britaniji za lijekove je 1970. potrošeno 12,5%, a 1996. godine 16,1% zdravstvenog proračuna (11). Još u osamdesetima u Hrvatskoj je na farmakoterapiju trošeno tek 8–10% zdravstvenog proračuna (danas 20%) (12). Iza ovih zbirnih brojkki stoje konkretni pokazatelji rasta pojedinih farmaceutskih preparata. U Velikoj Britaniji se broj recepata za antidepresive tijekom devedesetih godina s 9 popeo na 21 milijun, a u SAD se u pet godina na prijelazu u ovo stoljeće potrošnja te grupe lijekova udvostručila (13,14). Propisivanje statina (preparata za snižavanje kolesterola) u Velikoj Britaniji raste svake godine za 30% (15). Za hormonsko nadomjesno liječenje u SAD je 1995. godine izdano 58 milijuna recepata, a 2000. ih je ispisano 92 milijuna (16). Zadnjih godina vlade ulažu veliki napor ne bi li obuzdale rast rashoda za lijekove; uglavnom su uspjele tek usporiti stopu tog rasta.

Procjene su da se samo na lijekove koji se izdaju na recept godišnje u svijetu potroši čak 400 milijarda USD (od toga trećina do polovina u SAD) (17). Tome tre-

ba pribrojiti velike svote koje se troše za lijekove u bolnicama, domovima za njegu i liječničkim ordinacijama, te za lijekove koji se izdaju bez recepta. U SAD samo na antihipertenzive za osobe starije od 65 godina odlazi 7–15,5 milijarda USD godišnje. Prosječni stariji Amerikanac svake godine potroši na lijekove gotovo 2500 USD (18).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), između 2001. i 2005. godine broj receptata za lijekove u Hrvatskoj povećao se s 29,1 na 34,8 milijuna godišnje (19). Taj broj i dalje raste, pa je 2007. godine iznosio 9,14 receptata po osiguraniku HZZO-a, za razliku od 2004. kad je bio 7,5 po osiguraniku (20,21). Više od broja receptata, međutim, porasla je financijska potrošnja za lijekove na recept koja je u 2001. iznosila 2,1, a u 2005. čak 3,1 milijardu kuna (svake godine odobrena proračunska sredstva prekoračivana su za oko 700 milijuna kuna). Najveći skok zabilježen je 2003. kad je izdatak za lijekove na recept premašio prethodnu godinu za čak 18,4%. U 2004. i 2005. troškovi su rasli po nižoj stopi, poglavito zbog sniženja cijene lijekova (19). Konačno su zaustavljeni 2007. godine zahvaljujući značajnom padu cijena potkraj 2006. godine. Očekivana ušteda nije ostvarena zbog povećanja potrošnje – u 2007. izdano je skoro 10% više receptata nego 2006. Osim toga, zabilježen je gotovo dvostruki porast izdataka za posebno skupe lijekove (20,22).

Kao i drugdje u razvijenome svijetu, u Hrvatskoj se najviše novca daje za kardiovaskularne lijekove. Jedno istraživanje pokazalo je da se 2005. godine u zagrebačkim ordinacijama opće medicine čak 81,2% novca za lijekove na recept trošilo za liječenje samo triju bolesti – hipertenzije, hiperlipidemije i dijabetesa. Više od polovine ukupnog iznosa za lijekove koji odobrava Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje potroši se na antihipertenzive, dok se statini u nas propisuju čak tri puta češće nego u Francuskoj, Italiji ili Velikoj Britaniji (23). Preparati za snižavanje tlaka i kolesterola doživjeli su zadnjih godina nevjerojatnu ekspanziju. Jedan od antihipertenziva iz skupine antagonista kalcija, lacidipin, u 2004. je zabilježio čak četiri puta veću prodaju nego godinu dana ranije (24). U Hrvatskoj su se statini 1998. propisivali u 42%, a 2003. u 71% koronarnih bolesnika otpuštenih s bolničkih odjela (25). U KBC Split između 1995. i 2001. u pacijenata nakon srčanog infarkta uvođenje ACE inhibitora povećano je s 18,1% na 56,6%, a hipolipemika od 7,5% na 43,9% (26). Zahvaljujući brzom rastu potrošnje, ali i visokoj cijeni, ovi preparati probili su se na vrh liste izdataka. Pojedinačni generički pripravci koji su 2003. najviše stajali zdravstveni sustav bili su antihipertenziv lizinopril s oko 160 milijuna kuna i hipokolesterolemik simvastatin s oko 115 milijuna kuna (27). Liječenje uobičajenom dozom originalnog simvastatina 2005. godine stajalo je mjesečno oko 130 kn, a atorvastatina 145 kn; 2008. godine cijena je u oba slučaja iznosila oko 65 kn (28,29).<sup>1</sup> Prosječna zagrebačka ordinacija opće medicine trošila je 2005. godine na antihipertenzive više od 111 000, a na statine više od 40 000 kn mjesečno (23). Isti trend prisutan je i drugdje. U Velikoj Britaniji u pet godina na prijelazu stoljeća izdaci za kardiovaskularne lijekove povećali su se za 50% (30). Najviše novca odlazi na statine na koje je 2006. godine potrošeno 625 milijuna funta (15).

Nakon kardiovaskularnih lijekova, za naše su zdravstvo u 2003. godini najskuplji bili antibiotici, potom su slijedili psihofarmaci, pa lijekovi s djelovanjem na probavni sustav. Psihofarmaci čine velik i vrlo propulzivan dio farmaceutskog tržišta. Predstavnik benzodiazepina, uobičajenih preparata za smirenje, godinama je pri samom

<sup>1</sup> Ako nije drugačije navedeno, cijene lijekova u Hrvatskoj odnose se na 2008. godinu (ref. 29).

vrhu ljestvice najpropisivanijih (troškovi za tu vrstu liječenja su manji jer je cijena pripravaka niža). Brz trend rasta pokazuju antidepresivi iz skupine SSRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina). Riječ je o jednoj od tri najprodavanije klase lijekova s godišnjom stopom rasta od 20%. Na jedan od tih preparata, paroksetin, britansko je zdravstveno osiguranje 2000. godine potrošilo više nego za bilo koji drugi lijek (13). U nas mjesečna terapija tim antidepresivom stoji oko 120 kn (drugi SSRI su nešto jeftiniji). Potrošnja antipsihotika također raste i predstavnici te skupine lijekova, primjerice olanzapin, penju se na vrh ljestvica najprodavanijih. Lijekovi za želučane bolesti (vrijed, gastritis) godinama su među najpropisivanijima. Mjesečna terapija inhibitorom protonske pumpe stoji oko 90–150 kn. Jedna od skupljih skupina lijekova su oni za dišne organe. Standardna i danas uobičajena terapija astme kombiniranim preparatom (salmeterol + flutikazon) stoji mjesečno oko 220 kn. Za liječenje antiretrovirusnim preparatima za AIDS izdvaja se 4700 kn mjesečno (31). Kad je riječ o lijekovima za zloćudne bolesti, oni su (novi preparati) među najskupljima i bilježe najbrži rast potrošnje financijskih sredstava. Mjesečna doza terapije rituksimabom stoji 13 500 kn, imatinib-mesilatom 18 000 kn, a bevacizumabom 27 000 kn, dok su cijene kompletne terapije sljedeće – šest ciklusa docetaksela iznosi preko 56 000 kn, osam ciklusa paklitaksela gotovo 76 000 kn, osam ciklusa rituksimaba oko 100 000 kn, a temozolomida 80 000–150 000 kn. Za citostatik kapecitabin Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje godišnje plaća 5,5 milijuna kn (32,33). Lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima općenito su skupi. Eritropoetin, koji se danas daje većini pacijenata na dijalizi, mjesečno stoji između 3000 i 7000 kn po osobi (34). Imunomodulatori, primjerice monoklonska antitijela sve se više koriste u liječenju neoplazmi, reumatoidnog artritisa i psorijaze. Jedan ciklus takve terapije ili jednogodišnje liječenje stoji 10 000–20 000 eura. Najskuplji su lijekovi za rijetke (metaboličke i slične) bolesti, čija se cijena mjeri u milijunima kuna godišnje (35).

Izdaci za lijekove umnožak su njihove potrošnje i cijene. Za cijenu novih farmaceutskih preparata općenito se može reći da je visoka. Novi pripravci uvijek su višestruko skuplji od prethodnika, neovisno o tome radi li se doista o novitetu, o novoj generaciji preparata iste skupine ili o praktički paralelnom pripravku malo drugačijeg kemijskog sastava. Problem nastaje zbog masovne zamjene starijih preparata predstavnicima nove generacije. Za to nema pravog kliničkog opravdanja jer su stari lijekovi često jednako djelotvorni kao novi. Novom pripravku pripisuje se neko novo bolje svojstvo, no ono je u praksi redovito od minimalnog ili upitnog značaja i ni izdaleka ne opravdava značajno višu cijenu. Uz velik marketinški angažman proizvođača novi se preparati lako probijaju na tržište, dok se stari neopravdano napuštaju.

U osamdesetim godinama, s pojavom novih klasa antihipertenziva, one su počele zamjenjivati stare. U SAD je između 1982. i 1993. udio diuretika pao s 56% na 27%, dok su istovremeno antagonisti kalcija doživjeli porast s 0,3% na 27%, a ACE inhibitori s 0,8% na 24%. To je rezultiralo povećanjem troškova liječenja hipertenzije za 3,1 milijardu USD (36). Još 1996. procijenjeno je da se u SAD na nedokazano bolje nove antihipertenzive troši dodatnih 2,5 milijarde USD godišnje (37). Ista pojava prisutna je u cijelom svijetu, a naša je zemlja po lakoći prodora skupih lijekova i ispred bogatih država. Financijske posljedice su razmjerne onima u SAD kad se zna da okvirna mjesečna terapija diuretikom u nas stoji oko 15 kn, a ACE inhibitorom oko 65 kn. U međuvremenu je uvedena i sve se više propisuje još novija skupina, blokatori AT receptora, čija je cijena liječenja oko 130 kn (generika oko 40 kn). Spomenuti trend prisutan

je u svim područjima farmakoterapije. Sa starim i novim inzulinima dogodilo se slično kao s antihipertenzivima, s tim da su stari pripravci potpuno nestali s tržišta i liječenje novima sada u tipičnom slučaju stoji oko 200 kn mjesečno. Antibiotici širokog spektra iz starije generacije (amoksicilin, cefaleksin), koji se danas rijetko propisuju, stoje 20–30 kn. Za liječenje tipičnim modernim predstavnikom (ceftibuten) treba izdvojiti više od 100 kn. Tipična terapija osteoporoze alendronatom zahtijeva 130 kn mjesečno. Gotovo jednako djelotvoran alendronatu i potpuno ekvivalentan raloksifenu (200 kn) u tretiranju osteoporoze, značajno je jeftiniji vitamin D (38). Noviji antidepresivi iz klase SSRI nekoliko su puta skuplji od tricikličkih antidepresiva. Antipsihotik olanzapin mjesečno stoji 400–600 kn, višestruko više od ekvivalentnih starijih preparata. Citostatik azatioprin ima bolji dugoročni učinak na multiplu sklerozu, no u mnogim se centrima preferira mnogostruko skuplji interferon. Novi tip interferona, pegilirani interferon u većini protokola za liječenje hepatitisa C zamijenio je znatno jeftiniji konvencionalni. Novi preparati za liječenje raka desetak su puta, a neki i nekoliko stotina puta skuplji od jednako djelotvornih pripravaka starije generacije (39). Mjesečno liječenje tamoksifenom, koji se često propisuje pacijenticama s karcinomom dojke stoji oko 70 kn. Novi lijek sličnog djelovanja, anastrozol, košta više od 800 kn.

Novi su lijekovi skupi stoga što se radi o originalima koji su zaštićeni patentom. Kad isteknu patentna prava prvom proizvođaču, lijek mogu proizvoditi i prodavati druge kompanije po nižim cijenama. Takvi su preparati poznati pod imenom generički lijekovi. Interes je velikih proizvođača da na tržište stavljaju uvijek nove originalne preparate i da patente zadržavaju što dulje. Visoku cijenu lijekova pravdaju troškovima proizvodnje, istraživanja i stavljanja u promet. Ono što nerado priznaju jest činjenica da veliki, možda i najveći dio u njenoj strukturi čini marketing. U cijenu lijekova ugrađeni su i troškovi političkog lobiranja<sup>2</sup> i rizik štete od lijekova, odnosno izdaci za plaćanje obeštećenja. Cijena suvremenih farmaka nerealno je visoka i velikim je dijelom proizvedena na umjetan način. Lijekovi se prodaju po cijenama koje su nekad i 30 puta veće od osnovnih troškova proizvodnje (40). »Ovi lijekovi nisu skupi zbog troškova njihovog razvoja i proizvodnje ... oni su skupi jer neki od farmaceutskih divova koji ih prodaju zahtijevaju visoke profite«, izjavio je brazilski ministar zdravstva (9). Slično misli i hrvatski ministar; 2005. je smatrao da su lijekovi u nas precijenjeni oko 40% (41). To se potvrdilo 2006. godine kad je novim mjerama na polju politike lijekova država, tj. državni osiguravatelj, uspio prisiliti proizvođače na značajno sniženje cijena. Neki preparati tada su pojeftinili i do 50%. Nadalje, dok cijena ostalih proizvoda, bila to čokolada ili automobil, ne varira od trgovine do trgovine ili od zemlje do zemlje više od 10 ili 20%, cijena lijeka može se razlikovati i deset puta. To govori da su u njeno formiranje uključeni čimbenici koji ne pripadaju zdravoj tržišnoj logici. Cijena jedne doze cjepiva protiv gripe u zimi 2005/2006. stajala je 18,90 kn, a godinu dana kasnije čak 30–68 kn. Poskupljenje je nastalo kao rezultat velike potražnje umjetno stvorene strahom od ptičje gripe (42). Konačno, ono što je u vezi s cijenom lijekova najapsurdnije, ona ne odražava njihovu kvalitetu. Često je stvar upravo suprotna – što je lijek skuplji, to je njegova učinkovitost manja.<sup>3</sup>

Propisivanje, odnosno kupovanje lijekova ne podrazumijeva samo plaćanje cijene preparata. Ono nosi i neizravne popratne troškove koji povisuju taj iznos za čak

<sup>2</sup> Vidi str. 298.

<sup>3</sup> Vidi str. 73.

30–60%. Neki lijekovi stvaraju potražnju za dodatnom skupom tehnologijom, npr. uz nove inzuline ide pribor za apliciranje i kontrolu šećera u krvi. Uvođenje lijeka i njegova dugotrajna primjena zahtijeva dodatni rad liječnika zbog nužnosti praćenja učinka lijeka (npr. mjerenje tlaka) i neophodnih pretraga. Masovno uvođenje hormonskog nadomjesnog liječenja u SAD između 1995. i 2001. imalo je za posljedicu porast ukupnog broja ginekoloških pregleda, a udio pregleda radi uvođenja, kontrole i propisivanja tih preparata povećao se s 5% na 28% (16). Dodatne pretrage angažiraju opremu i troše materijal (hematološke i biokemijske pretrage, markeri aktivnosti bolesti, gustoća kostiju). Pravilan odabir terapije zahtijeva dodatnu dijagnostičku obradu. Sveobuhvatni pristup kakav zagovara moderna kardiovaskularna medicina, traži identifikaciju i praćenje različitih čimbenika rizika, što poskupljuje primjenu farmakoterapije. Uvođenje lijekova i liječenja često je danas povezano, odnosno uvjetovano »uvođenjem bolesti«. Pronalaženje novih populacija koje će se medikamentozno tretirati, a ta je pojava danas vrlo raširena, vezano je uz velike troškove skrininga, tj. potrage za bolesnicima – laboratorijske pretrage (hiperlipidemija), denzitometrija (osteoporoza), EKG i ergometrija (»nijema« angina pectoris). U Europskoj uniji 38% odrasle populacije barem jednom godišnje kontrolira kolesterol (43). Godišnji troškovi potrage za hiperlipidemijom u skladu s ondašnjim smjernicama i cijenama, svojedobno su u SAD procijenjeni na 10 milijarda USD (44). Svemu spomenutom treba pridodati troškove administriranja oko lijekova, trgovačku maržu, a ne smije se zaboraviti da participira i bolesnik cijenom prijevoza i drugih usputnih izdataka, te potrošenog vremena. Sve veća, i nedovoljno evaluirana šteta od lijekova zasebni je veliki izdatak koji vrlo često zahtijeva nove lijekove koji dodatno troše zdravstveni novac.

Cijena lijekova važna je determinanta financijskog troška vezanog uz farmakoterapiju, no za njegovu ekspanziju presudna je ipak sve veća potrošnja medikamenata. Ona nastaje zbog rastuće potražnje za lijekovima s jedne, i ograničenih sposobnosti države da limitira, odnosno regulira tu potrošnju s druge strane. Rast potražnje može biti rezultat činjenice da se pojavnost bolesti povećala. U slučaju mnogih kroničnih bolesti statistike govore tome u prilog. Pitanje je, međutim, koliki je dio tog porasta realan, vezan, u prvom redu uz starenje stanovništva, a koliko je na njega utjecala promijenjena prezentacija, prepoznavanje (od strane profesionalaca i od strane pacijenata) i standardi liječenja bolesti. U trošak za lijekove ugrađen je i civilizacijski koncept bolesti i liječenja, dakle općenita percepcija jednog društva i kulture o tome što je bolest i što je liječenje. Moderna medicina uvodi lijekove za stanja koja se prije nisu liječila, npr. hormonsku terapiju za menopauzu, sildenafil za erektilnu disfunkciju, antiresorptivne lijekove za osteoporozu i proizvode biotehnologije za rijetka oboljenja. Bolesti i različita stanja sada se liječe puno ranije i pri vrijednostima bioloških parametara koje su bliže normalni (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, anemija) čime se povećava broj ljudi koji se liječe. Konačno, medikamentozne intervencije sve se više okreću preventivi gdje postoje velike mogućnosti plasmana lijekova. Država omogućuje, a nekad i sama potiče prekomjernu potrošnju lijekova kroz neaktivnost i loše poteze u sferi zakonodavstva i izvršne vlasti. Zakoni koji reguliraju proizvodnju, trgovinu, cijenu lijekova, njihov dolazak na liste zdravstvenih osiguranja, režim prodaje, participaciju pacijenata u cijeni, oglašavanje, a naročito oni koji propisuju model zdravstvenog osiguranja i organizaciju zdravstvene zaštite, umjesto ograničavanja nepotrebne potrošnje, mogu je u stvari stimulirati. Nedostatak kontrole nad provedbom propisa, a naročito nepostojanje pravila i nadzora nad medicinskom edukacijom, ta-

kođer pridonose povećanoj primjeni lijekova. U prenapregnutim uvjetima u kojima funkcioniraju zdravstveni sustavi, propisivanje tableta nameće se kao rješenje koje zahtijeva najmanje vremena i energije. Neizgrađenost društvenih institucija, te korupcija u politici, medicinskoj struci i znanosti također pogoduje ovoj pojavi. Ekscesivna potrošnja lijekova rezultanta je svih spomenutih učinaka. Godine 2006. u Europskoj je uniji, kao i u Hrvatskoj, kroničnom liječenju bila podvrgnuta četvrtina odrasle populacije, odnosno gotovo polovina starijih od 55 godina. Od onih koji su bili dugoročno praćeni i lijećeni, u 36% je razlog bio povišeni tlak, u 24% reumatske smetnje, u 15% šećerna bolest, u 10% mentalni poremećaji, u 9% astma, u 8% osteoporoza itd. (43) Devedesetih godina u SAD se medikamentozno lijećilo više od polovine pacijenata s hipertenzijom, oko četvrtine onih s hiperlipidemijom i oko tri četvrtine dijabetičara (brojke se odnose na prepoznate bolesti) (45). Jedanaest i pol milijuna ili 5,4% odraslog stanovništva u SAD uzima neki od statina (11). Ćak 20 milijuna ili 6–9% ukupne populacije redovito pije aspirin (46). U razdoblju od deset godina svaki osmi Amerikanac se lijeći antidepresivima (47). U Njemaćkoj je na prijelazu stoljeća hormonskom nadomjesnom terapijom tretirano 43% žena u dobi od 50–70 godina (48). Lizinopril samo jednog proizvođaća u Hrvatskoj je 2004. godine uzimalo 180 000 ljudi (21). Godine 2007. po jednom osiguraniku Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje izdano je 9,14 receptata (20). Najpopularniji preparati kao lizinopril ili oksazepam prodaju se u nas u kolićinama od po više od milijun kutija svake godine. Globalno, rijeć je o milijardama pakovanja. Radi li se doista o tako vrijednim i djelotvornim proizvodima?

---

---

## Obilježja modernih lijekova

---

---

Vrijednost lijeka određuju četiri elementa – podnošljivost, sigurnost, učinkovitost i cijena.<sup>4</sup> Sveobuhvatna evaluacija jednog preparata morala bi uzeti u obzir sve te komponente, tj. takozvani omjer koristi i štete, te cijenu, a onda iz tih elemenata izraziti njegovu isplativost u odnosu na druge metode liječenja, odnosno sprječavanja bolesti.

Od ova četiri obilježja, podnošljivost je u domeni »regulacije« pacijenta, pa tu nema većih dilema. Sigurnost nadziru državna tijela za lijekove, prema općem shvaćanju zadovoljavajuće, i ta je problematika, barem formalno, regulirana pravnim propisima. Farmaceutske tvrtke nastoje izbjeći grubu štetu od lijekova radi velikih sudskih odšteta. Usprkos tome, lijekovi su daleko od toga da se mogu smatrati sigurnima i jatrogeni je učinak puno veći nego što o tome postoje saznanja i društvena svijest. Sigurnost lijekova svakako je vrlo relevantna u kontekstu kritičkog razmatranja moderne farmakoterapije. Ipak, izravna škodljivost medikamenata razmjerno se lakše prepoznaje i vrednuje od drugih dviju karakteristika – djelotvornosti i isplativosti. U tom segmentu još nema prave kritičke analize i evaluacije. Da postoji, vrlo bi se vjerojatno došlo do saznanja o marginalnoj učinkovitosti značajnog broja preparata, koja ih uz visoku cijenu čini neisplativima. Nedjelotvornost i neisplativost imaju posredne negativne posljedice koje su zasigurno veće od izravne štete od lijekova, značajnih su razmjera i teško prepoznatljive, te su zbog toga zloćudnije i razornije za društvo. Stoga će tim obilježjima suvremenih lijekova biti posvećeno više prostora. Započnimo ipak najprije s nuspojavama.

### ŠTETNI UČINCI LIJEKOVA

Svaki lijek u procesu istraživanja i razvoja mora zadovoljiti kriterij neškodljivosti, odnosno sigurnosti i ona je od regulacijskih tijela postavljena kao uvjet za registraciju. Sigurnost lijeka nikad nije apsolutna; ona podrazumijeva određenu prihvatljivu razinu rizika. Štetni učinak lijeka (jatrogeni učinak) pridružuje se djelotvornosti i na temelju omjera koristi i štete (engl. benefit/risk ratio) zaključuje se o vrijednosti preparata.

Popratni nepoželjni učinci lijekova nisu rijetkost. Procjenjuje se da jedan od četiri pacijenta doživi primjetljivu nuspojavu. Lijekovi mogu uzrokovati i ozbiljnu štetu za zdravlje, pa i smrt. Općenito, većina nuspojava nastaje kao posljedica osnovnog ili spo-

---

<sup>4</sup> Jedno od obilježja lijeka je i kakvoća, pod kojom se podrazumijeva ispunjavanje tehničkih zahtjeva vezanih uz kemijski sastav, čistoću, standarde proizvodnje i sl., no to ovdje nije predmet interesa.

rednog učinka lijeka, a rjeđe se radi o alergijskoj reakciji. U najčešće neželjene efekte s ozbiljnim ishodom ubrajaju se krvarenje iz probavnog sustava, potom druga krvarenja različitih lokalizacija, oštećenje jetre, koštane srži i anafilaktički (alergijski) šok.

Obzirom na grupu lijekova, ozbiljnije nuspojave najčešće su u skupini antireumatika i analgetika, uključujući aspirin i kortikosteroide. Oni uzrokuju krvarenja iz probavnog trakta, nerijetko s ozbiljnim posljedicama. Slijede kardiovaskularni lijekovi. U skupini nekih antiaritmika povećana je pojavnost nagle smrti. Digitalis može dovesti do teških trovanja sa smrtnim ishodom. Statini (lijekovi za snižavanje kolesterola) u rijetkim slučajevima mogu uzrokovati smrtonosnu rabdomiolizu (oštećenje mišića). Lijekovi protiv zgrušavanja krvi, danas vrlo česti u liječenju tromboza, aritmija i stanja nakon operacija na srcu i krvnim žilama, uzrok su ozbiljnim krvarenjima. Antidiabetici, a naročito inzulin, mogu dovesti do prekomjernog pada šećera u krvi s teškim poremećajima zdravlja i fatalnim ishodom. Mnoge skupine lijekova izazivaju jetreno oštećenje koje može biti smrtonosno. Poznate su nuspojave kemoterapije malignih bolesti (anemija, infekcije, krvarenje, povraćanje), koje predstavljaju bolest za sebe, teže podnošljivu od osnovne bolesti i nerijetko fatalnu za pacijenta. Psihofarmaci imaju brojne popratne neželjene učinke na živčani sustav. Metilfenidat, lijek koji se i danas propisuje za poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD) bio je u SAD između 1990. i 2000. godine uzrokom smrti u najmanje 186 djece (49). Antidepresivi iz skupine SSRI u zadnje su vrijeme na udaru kritičara koji upozoravaju na oštećenja mozga i hipofize, utjecaj na emotivni život, agresivnost i porast samoubojstava u vezi s nekima od tih preparata (50). Neki sustavni pregledi demonstrirali su povezanost uzimanja SSRI i pokušaja suicida (51). Javna debata koja je o tome otvorena u SAD i Velikoj Britaniji imala je za posljedicu da su Američka državna agencija za lijekove (US Food and Drug Administration, FDA) i regulacijske agencije nekih drugih zemalja uvele dodatne sigurnosne mjere.

Nekritička upotreba antibiotika, uz klasične nuspojave, nosi i ubrzani razvoj otpornosti mikroorganizama na lijekove. To dovodi do razvoja smrtonosnih bolničkih sojeva bakterija koje u SAD odnose godišnje 88 000 života (52). Poznat je povijesni primjer sintetičkog estrogena dietilstilbestrola koji je tek u drugoj generaciji doveo do pojave karcinoma rodnice. Teratogenost, tj. štetni učinak na fetus kad lijek uzima trudnica, naročito je problematična nuspojava medikamenata. Talidomidska tragedija iz šezdesetih godina ostavila je za sobom tisuće unakaženih ljudi. Danas se svi lijekovi testiraju na teratogenost, no prepoznavanje i praćenje ovog fenomena je složeno; otvoreno je pitanje koliko spontanih pobačaja u ranom graviditetu nastaje kao posljedica uzimanja lijekova.

Godine 1998. trojica kanadskih autora objavila su meta-analizu 39 studija koje su istraživale štetne učinke lijekova na pacijentima u bolnicama SAD (53). Zbrojivši nuspojave lijekova koje su se manifestirale u bolnicama i one zbog kojih su pacijenti hospitalizirani, došli su do brojke od 2,2 milijuna štetnih učinaka s ozbiljnim posljedicama (6,7% od ukupno hospitaliziranih) i 106 000 smrti (0,32% od ukupno hospitaliziranih) u 1994. godini. Iz ovog broja isključene su medicinske pogreške (kriva indikacija, doza ili primjena) i propusti bolesnika (nepravilno uzimanje). Radilo se isključivo o nepredviđenim toksičnim učincima lijekova u uobičajenim dozama, ili njihovih kombinacija. Brojka od 106 000 umrlih čini lijekove četvrtim do šestim uzrokom smrti u SAD. Valja naglasiti da je ona dobivena sintezom različitih istraživanja koja su aktivno ispitivala ovu problematiku. Kolikogod se činila velika, ona je najvje-

rojatnije realna, puno realnija od podataka u zdravstvenoj statistici SAD ili u statistici bilo koje nacionalne zdravstvene službe koja se temelji samo na nuspojavama koje se pod tom šifrom službeno prijavljuju. Broj oboljelih i umrlih čiji se uzrok obolijevanja ili smrti registrira pod šifrom nuspojava lijekova nerealno je nizak i ne odražava stvarno stanje zbog činjenice da se neželjeni učinci lijekova prijavljuju vrlo površno. Štoviše, broj smrti uzrokovanih farmakoterapijom zasigurno je veći od onog iz kanadskog istraživanja jer mu treba pribrojiti još izvanbolničke smrti zbog lijekova i one zbog grešaka zdravstvenih radnika i bolesnika u vezi s njihovom primjenom. Koliki bi mogao biti taj dodatni broj, vrlo je teško reći jer je izvan bolničkog sustava pojava u potpunosti bez nadzora, a pogreške zdravstvenih radnika se zataškavaju. U svakom slučaju, mortalitet i morbiditet vezan uz lijekove vrlo je velik i njegova godišnja cijena u SAD procjenjuje se od konzervativnih 30 milijarda do čak 130 milijarda USD (9). On, međutim, predstavlja tek dio štete koju proizvode suvremeni medicinski sustavi. Računa se da ukupni broj umrlih u američkim bolnicama zbog jatrogenih uzroka (nuspojave lijekova, medicinske greške, komplikacije nepotrebnih zahvata, hospitalne infekcije i sl.) iznosi najmanje 225 000 na godinu (54). Jedna tvrtka koja se bavi praćenjem ishoda bolničkog liječenja došla je do brojke od 195 000 žrtava zdravstvenog sustava godišnje (55).

Kad je riječ o neželjenim učincima lijekova, nameću se dva pitanja. Prvo, kako to da su preparati namijenjeni liječenju toliko škodljivi, odnosno zašto je njihova toksičnost tako velika? Drugo, kako to da se o šteti od lijekova malo zna i govori?

Što se tiče prvog pitanja, postoji nekoliko razloga. Količina preparata u primjeni izrazito je velika. U promet se stavljaju nakon razmjerno kratke i nepotpune provjere. Nuspojave lijekova nedovoljno se istražuju, o njima se nepotpuno izvještava u kliničkim pokusima i kasnije nakon ulaska lijeka u široku primjenu.

Glavni uzrok velikoj šteti od lijekova je porast njihove upotrebe. Danas se lijekovi uvode za bolesti i stanja za koja se ranije nisu davali. Osim toga, kroničnim bolesnicima, primjerice onima od srčanožilnih bolesti, propisuje se više lijekova i oni danas uzimaju u pravilu pet do šest preparata preporučenih od različitih specijalista. Međusobne interakcije farmaka u različitim kombinacijama vrlo su slabo istražene, a da i jesu, nemoguće ih je u svakog pacijenta ponaosob predvidjeti. Premalo se vodi računa o prilagodbi doze u starijih ljudi u kojih se lijekovi sporije izlučuju iz tijela, te se kumuliraju i postaju toksični. Na tržištu je golem broj preparata s različitim tvorničkim imenima – u SAD više od 17 000. U tim okolnostima raste mogućnost zabune i pogrešnog kombiniranja, kako od strane liječnika tako i od strane pacijenta. Neka istraživanja pokazala su loše znanje liječnika o medikaciji njihovih bolesnika (9).

Proces ispitivanja lijekova do trenutka registracije insuficijentan je i prekratak. Farmaceutske kompanije vrše pritisak s ciljem što bržeg stavljanja lijeka u promet. Nekritičnost kojom izlaze pred regulacijsku agenciju nekad je doista nemoguće braniti. Za svoj novi pripravak, testosteronski naljepak, proizvođač je podastro istraživanja od kojih nijedno nije bilo objavljeno u recenziranom časopisu, najdulja su trajala šest mjeseci, a uz minimalni efekt pokazala su zabrinjavajuće nuspojave (56). Kao uvjet za odobrenje stavljanja preparata u promet, kontrolna tijela u većini slučajeva zahtijevaju razmjerno kratkotrajne i male studije. Nekad i ne traže dokaze o stvarnoj, kliničkoj korisnosti preparata, već se zadovoljavaju zamjenskim ishodom (npr. smanjenje razine glukoze u krvi), uz prihvatljiv sigurnosni profil. Registracija lijeka nije jamstvo njegove neškodljivosti. Američka regulacijska agencija, FDA, registrirala je parathormon

za liječenje osteoporoze, no u smjernicama za terapiju osteoporoze može se pročitati: »Iskustvo s parathormonom je ograničeno. Njegovi efekti na druga skeletna i neskeletna stanja i njegova primjena u kombinaciji s većinom drugih lijekova su nepoznati.« (57) Glitazoni, nova generacija antidijabetika koji zbog svoga djelovanja na ekspresiju brojnih gena imaju različite i složene biološke efekte, registriraju se na temelju učinka na glikemiju. Tako je troglitazon u SAD odobren usprkos rastućem broju dokaza o letalnim nuspojavama. Kasnije je morao biti povučen s tržišta. Njegov nasljednik, rosiglitazon, i u nas u širokoj primjeni, 1999. je odobren bez relevantnih kliničkih publikacija (58). Sustavni pregled pokusa s rosiglitazonom, objavljen 2007., pokazao je značajan porast srčanih infarkta i granično značajan porast kardiovaskularne smrtnosti već pri primjeni kraćoj od godinu dana (59). Lijekovi namijenjeni višegodišnjem uzimanju pažljivo se prate tek nekoliko godina ili čak nekoliko mjeseci koliko traju klinički pokusi. Autori sustavnog pregleda antiastmatičke terapije priznali su da su studije s tim lijekovima trajale prekratko da bi se štetni kardiovaskularni učinci registrirani u opservacijskim istraživanjima (za beta-2 agoniste) mogli primjereno evaluirati (60). Iskustvo iz terapijskih pokusa osteoporoze pokriva razdoblje liječenja od oko 10 godina. »Podaci o nepoželjnim dugoročnim učincima lijekova za osteoporozu na kost i druge organe za sada su nepotpuni«, kažu autori njemačkih smjernica za osteoporozu (61). U tom području postoje velike dileme u vezi s trajanjem antiresorptivne terapije (bisfosfonati). Koštana pregradnja dinamičan je i dvosmjernan proces u kojem se kost naizmjenično razgrađuje i izgrađuje, te se postavlja pitanje ne nosi li medikamentozna blokada razgradnje kosti i blokadu njezine kasnije izgradnje, odnosno reparacije (62). Opravdanost tog straha potvrđuje pojava novog kliničkog entiteta, osteonekroze (propadanja koštanog tkiva) čeljusti uz intravensku, ali i peroralnu (tablete) primjenu bisfosfonata (63). Zadnjih godina u kliničku uporabu ulazi nova grupa lijekova, tzv. imunomodulatori ili biološici – etanercept, alefacept, infliksimab i sl. Uglavnom se radi o specifičnim protutijelima ili agensima s učinkom na razini protutijela. To su lijekovi koji mijenjaju imunološki odgovor organizma, dakle jednu od temeljnih bioloških funkcija. Koriste se za bolesti nastale zbog poremećaja toga sustava, kao što su reumatoidni artritis, Crohnova bolest i psorijaza. Nekoliko takvih lijekova već je odobreno na temelju studija relativno kratkog trajanja. Postoji bojazan od posljedica ove vrste liječenja jer potiskivanje obrambenih mehanizama u tijelu potencijalno otvara put teškim infekcijama i zloćudnim bolestima. Slične sumnje postoje u vezi s vakcinacijom. Nova cjepiva proizvedena bioinženjeringom, naročito kad se primjenjuju u dojenčadi o čijoj imunologiji postoje tek djelomična saznanja, imaju potencijal oštećenja imunog sustava. Dokazi o vezi vakcine protiv hepatitisa B i neuroimunoloških bolesti i novorođenačke smrti sve su brojniji. FDA je izdala dopuštenje za uporabu tog cjepiva na temelju ispitivanja sigurnosti na 653 djece koja su bila promatrana samo 5 dana nakon svakog cijepljenja (64).

Dugoročni učinci lijekova ne mogu se sagledati u kliničkim pokusima. Pravo testiranje počinje tek ulaskom lijeka na tržište. Dosta je kardiovaskularnih lijekova tijekom devedesetih godina doživjelo snižavanje terapijskih doza zbog nuspojava koje su primijećene pošto su lijekovi pušteni u široku primjenu (65). Dug je popis preparata koji su morali biti povučeni iz uporabe, ili su im, nakon što je uočena štetnost za neke podskupine bolesnika, morala biti uvedena ograničenja. Svake se godine, radi nuspojava, s tržišta povuku dva do tri lijeka. Slijede neki od primjera (većina se odnosi na SAD): antihistaminik terfenadin, 13 godina jedan od najprodavanijih lijekova protiv alergije,

povučen je 1997. godine, sedam godina nakon što su identificirane prve ozbiljne kardiotoksične komplikacije; antidijabetik troglitazon doživio je istu sudbinu 2000., tri godine nakon registracije, zbog fatalnih oštećenja jetre; alosetron, lijek za smanjenje bolova i proljeva u osoba s iritabilnim crijevom povučen je 2000., devet mjeseci nakon odobrenja za tržište; lijekovi za mršavljenje – deksfenfluramin, fenfluramin i njihova kombinacija zabranjeni su nakon kratkog života na tržištu radi smrtonosnih slučajeva plućne hipertenzije i oštećenja srčanih zalistaka (od 1930-ih godina do danas eksperimentiralo se s čitavim nizom lijekova za mršavljenje koji su imali fatalne posljedice); povlačenje je doživio i cisaprid (i u nas na tržištu) zbog više od stotinu smrti radi aritmije, kao i antihistaminik astemizol i antibiotik grèpafloksacin; analgetik bromfenak povučen je zbog fatalne jetrene toksičnosti, a antihipertenziv mibefradil nakon stotinu smrtnih slučajeva zbog interakcija s drugim lijekovima. Čini se da nije loše što lijekovi u Hrvatsku dolaze s latencijom od nekoliko godina; povlačenja su stoga u nas rjeđa. Ipak, bili smo svjedoci da je 2001. godine povučen cerivastatin, a 2004. rofekoksib.

Klinički pokusi s lijekovima istražuju njihovu djelotvornost i sigurnost. Iako postoje pravila koja nalažu obaveznu i preciznu analizu štetnih učinaka, u izvještajima o studijama nuspojave se nerijetko prikazuju neadekvatno i površno. Mnogi poznavatelji uvjereni su da lijekovi imaju više štetnih učinaka nego što to klinički pokusi registriraju i nego što se obično misli (15,66). Spomenimo samo dva problematična mjesta u vezi s najpropisivanijim grupama lijekova – statinima i ACE inhibitorima. Najvažnija od »nepoznatih« nuspojava statina je statinska demencija – gubitak pamćenja s drugim kognitivnim poremećajima. O njoj javno svjedoči Duane Graveline, liječnik i znanstvenik koji je sam doživio vrlo neugodno iskustvo s atorvastatinom. Lijek je bio uzrokom prolaznog gubitka pamćenja (tranzitorna globalna amnezija), što njegovi liječnici nisu povezali. Kad je svoje iskustvo i sumnju obznanio na internetu, javile su mu se stotine ljudi koji su doživjeli isto (67). Graveline je o tome napisao i knjigu. Iako je u literaturi prikazano mnogo slučajeva statinske demencije, ta vrsta škodljivosti nikad nije potvrđena u statinskim studijama, čak niti u slučaju ciljanih istraživanja sigurnosti (68,69). Proizvođači ove grupe lijekova ne priznaju je kao nuspojavu statina. Tisuće opisa slučajeva upućeno je Američkoj upravi za hranu i lijekove (FDA), no ona još nije reagirala. Liječnici koji svakodnevno propisuju velike količine statina o tome ne znaju ništa (67).

ACE inhibitori su postali opće mjesto današnje kardiovaskularne medicine i smatraju se sigurnima. Činjenica je, međutim, da je njihov protektivni učinak na cerebrovaskularnu bolest upitan. Prema teoriji Brown i Browna, angiotenzin II štiti male moždane arterije koje su uobičajeno mjesto rupture prilikom moždanog udara u hipertenzivnih bolesnika (70). To bi moglo biti objašnjenje za pojavu da diuretici koji stimuliraju renin-angiotenzinski sustav imaju bolje učinke na cerebrovaskularne ishode nego ACE inhibitori koji ga blokiraju. Neki smatraju da bi to mogao biti razlog za izostanak daljeg smanjivanja smrtnosti od moždanog udara od početka devedesetih godina na ovamo. Plato koji od tada perzistira usprkos značajno boljoj regulaciji tlaka koincidira s uvođenjem u praksu ACE inhibitora na račun diuretika (71).

Klinička iskustva i opisi slučajeva govore da lijekovi dobiveni tehnikama genetičkog inženjerstva, kao humani inzulin i rekombinantni interferon nemaju prednosti, štoviše, da uzrokuju više nuspojave nego životinjski, odnosno prirodni preparati. Opsežna i dugoročna klinička ispitivanja nisu provedena (72).

Razlog za podcijenjenost problema nuspojava u istraživanjima leži u činjenici da danas većinu pokusa s lijekovima financiraju farmaceutske tvrtke, a one zaziru od te

teme. Na nizu primjera s lijekovima koji su se pokazali toksičnima, izašlo je na vidjelo da su kompanije znale i bile svjesne potencijalne štetnosti svojih proizvoda, ali su te informacije zataškavale.<sup>5</sup> Takva praksa i dalje je aktualna, o čemu svjedoči primjer COX-2 inhibitora iz 2004. godine. Naznake povećane kardiotoksičnosti celekoksiba i valdekoksiba postojale su već 2000. i 2001. Naložena su nova istraživanja koja su trebala evaluirati srčanožilni rizik, te je preporučeno izniman oprez u propisivanju (73). Međutim, proizvođač nije niti započeo ove pokuse, a izostalo je i službeno upozorenje (74). Istraživanje kancerogenosti statina i fibrata na glodavcima pokazalo je da hipolipemici mogu uzrokovati rak. »Potrebne su dugoročnije kliničke studije na ljudima i pažljivo postmarketinško praćenje tijekom sljedećih nekoliko desetljeća kako bi se utvrdilo uzrokuju li lijekovi za snižavanje kolesterola karcinom u ljudi«, konstatirali su istraživači i preporučili: »U međuvremenu, rezultati pokusa na životinjama i ljudima ukazuju da liječenje hipolipemicima, posebno fibratima i statinima, treba izbjegavati, osim u pacijenata s visokim kratkoročnim rizikom koronarne srčane bolesti.« (75) Kasnije kliničke studije nisu dokazale kancerogenost hipolipemika, no trajale su tek nekoliko godina i bile su financirane od njihovih proizvođača. Kad je riječ o izvještavanju o nuspojavama, farmaceutske kompanije u SAD su privilegirane. Za razliku od javnih ustanova koje su dužne prijaviti, odnosno učiniti dostupnima javnosti sve ozbiljne nuspojave lijekova opažene u studijama, za farmaceutske tvrtke kao izvođače istraživanja ta obaveza ne postoji (76).

Interes medicinske znanosti za sustavno proučavanje jatrogenih učinaka lijekova je nedostatan. Tek zadnje vrijeme ta tema postaje predmet istraživanja u Europi. U nas nema podataka o medikacijskim pogreškama, niti o trošku liječenja i hospitalizacije zbog nuspojava lijekova (77).

Jedan od glavnih razloga za krivu predodžbu o sigurnosti farmaceutskih preparata leži u činjenici da se nuspojave lijekova ne prijavljuju. Prosječni kliničar rijetko će prijaviti nuspojavu. U SAD se registrira 5–20% nepoželjnih jatrogenih učinaka (78). Zbog štetnog djelovanja digoksina (liječak za srčano popuštanje), u sedam godina u SAD je hospitalizirano 202 000 ljudi, dok FDA godišnje zaprimi samo 82 prijave vezane uz taj preparat (8). Zašto se nuspojave lijekova ne prijavljuju?

Zdravstveni radnici nedostatan su pripremljeni i educirani za medicinske pogreške općenito, pa i za one vezane uz lijekove. Prijavlivanje obeshrabruje i nepostojanje, barem u nas, uređenog sustava osiguranja liječnika od profesionalne pogreške, te velika kritičnost javnosti prema liječnicima. Prema našem *Zakonu o lijekovima* svaka nuspojava mora se prijaviti Agenciji za lijekove. Obveza se odnosi na zdravstvene radnike i na proizvođače. U praksi se to radi vrlo rijetko jer nema kontrole prijavljivanja, niti sankcija za one koji to ne čine. Hrvatska liječnička komora dodjeljuje pola boda liječniku za registraciju nuspojave, no čini se da to nije naročito poticajno (za prisutnost predavanju u kome se taj isti lijek hvali dobiju se četiri boda).<sup>6</sup> Međunarodni kodeks proizvođača lijekova prijavljivanje nepoželjnih učinaka postavlja kao prioritet (79). No farmaceutskoj industriji očito nije u interesu adekvatno registrirati tu pojavu, niti u sklopu kliničkih istraživanja, niti nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave lijekova tvrtke smatraju poslovnom tajnom i često ignoriraju zahtjeve regulacijskih

<sup>5</sup> Vidi str. 315.

<sup>6</sup> Određeni broj bodova uvjet je za obnavljanje dozvole za rad liječnika.

tijela za njihovom evidencijom. Općenito se može reći da zdravstveni sustav, kojim u značajnom dijelu upravlja farmaceutska industrija, ne stimulira registraciju i praćenje nuspojava. Nepoželjni učinci lijekova prijavljuju se na istom mjestu gdje se registriraju, u regulacijskoj agenciji, gdje uvijek postoji snažan utjecaj proizvođača.

Konačno, treba reći da je jedan od razloga neprimjerene predodžbe o veličini ovog problema u samoj prirodi nuspojava. Smrti od lijekova događaju se na različitim mjestima i percipiraju kao izolirani događaji, nekad teško prepoznatljivi od tijeka i komplikacija osnovne bolesti. I dok su prometne nesreće ili elementarne nepogode (po broju žrtava iza medicinskih) popraćene kamerama i medijskom pompom, od lijekova ljudi umiru daleko od javnosti, među zidovima bolnica i domova.

Na kraju nije naodmet spomenuti još jednu vrstu štete od lijekova koja još nije široko prepoznata, no u budućnosti će postajati sve aktualnija. Radi se o ekološkom problemu. Tone antibiotika izbacuju se kroz kanalizaciju, odakle dospijevaju u vodu i tlo, stvaraju nove ili otporne sojeve mikroorganizama i mijenjaju floru i faunu. Neka cjepiva (hepatitis), enzimi, kontraceptivi i imunosupresivi dobivaju se danas genetičkom tehnologijom, na biljkama. Kontaminacija vode i zraka stranim genskim materijalom koji ostaje u prirodi već je dokazana.

Podaci i saznanja o štetnim učincima lijekova postavljaju pred nas pitanje: Ne pretvara li se moderni lijek, čije je najbitnije određenje učinak na dobrobit bolesnika, polako u svoju suprotnost? Definicija lijeka dopušta određenu škodljivost, odnosno podrazumijeva tolerabilni omjer koristi i štete, no rezultati istraživanja nuspojava jasno su izvan granica prihvatljivosti i glasno zvone na uzbunu. Zabrinjava i činjenica da je to područje nedovoljno ispitano. Jedna je stvar nepobitna – široka primjena lijekova, proizvođači nuspojave, stvara nove bolesti i poremećaje i time novo tržište za farmaceutske proizvode. Prema nekima, u trošku liječenja malignih bolesti udio preparata za kontrolu nuspojave (antibiotici, lijekovi protiv povraćanja, nadomještanje krvnih stanica, faktori rasta) već premašuje udio samih antineoplastika. Eritropoetin, koji se danas široko koristi u tretiranju anemije bubrežnih bolesnika, u značajnoj mjeri dovodi do porasta krvnog tlaka; tako se stvara novo tržište za antihipertenzive.

Pogled u budućnost nije ohrabrujući. Jatrogeneza će se povećavati zbog vrlo izvjesnog daljeg rasta potrošnje lijekova, odnosno njihovih kombinacija. Postoji trend primjene sve većih doza lijekova, čime također raste potencijal škodljivosti. S druge strane, na području regulacije, pod pritiskom farmaceutske industrije na djelu su procesi liberalizacije odobravanja lijekova i smanjivanja njihova nadzora.

## **(NE)DJELOTVORNOST LIJEKOVA**

U kontekstu rasprave o učinkovitosti lijekova za početak je korisno oslikati u grubim crtama zdravstvenu sliku svijeta i razmotriti ulogu koju su u njoj mogli odigrati lijekovi. Zarazne su bolesti, po svemu sudeći, uglavnom reducirane neovisno o lijekovima, dok proširenost kroničnih bolesti stagnira ili raste usprkos sve intenzivnijoj farmakoterapiji.

Nakon epidemioloških pokazatelja koji ne govore u prilog lijekovima, prijeći će se na analizu efikasnosti najčešće propisivanih grupa preparata. Vidjet ćemo da su dokazi o djelotvornosti iz istraživanja pripravaka za koje se tvrdi da značajno smanjuju rizik kroničnih bolesti i smrti, u stvari prilično skromni.

## Globalno stanje zdravlja i trendovi

Bakterijske zarazne bolesti u razvijenom su svijetu danas rjeđe nego što su bile proteklih stoljeća i ne javljaju se više u obliku epidemija. Antibioticima i antituberkuloticima pripisuje se zasluga za značajno smanjenje pobola od te grupe bolesti. Jasno je da su lijekovi odigrali pozitivnu ulogu, kao i cijepljenje koje je, uz bakterijske, pomoglo i u borbi protiv nekih virusnih bolesti poput dječje paralize. Međutim, lijekovi nisu bili bitan činioc uzročnika infektivnih bolesti. Demonstrirao je to svojim opsežnim istraživanjem britanski epidemiolog Thomas McKeown sedamdesetih godina 20. stoljeća. Ukazao je na to da je pobol i smrtnost od tuberkuloze značajno pala već tijekom 19. stoljeća, a naročito u prvoj polovici 20. stoljeća, dakle prije pronalaska antituberkulotika. Slično vrijedi za dizenteriju i tifus. Stopa umiranja od šarlaha, difterije, hripavca i ospica u djece pala je za 90% u sto godina koje su prethodile uvođenju antibiotika i cijepljenja. Kad je utvrđena etiologija zaraznih bolesti i pronađeni specifični lijekovi, one su već bile u velikoj mjeri izgubile na značaju. To se dogodilo zbog poboljšanja ishrane, stanovanja i radnih uvjeta. Morbiditet se smanjio, a život produžio poglavito zahvaljujući rastu higijensko-sanitarnog standarda i edukacije, a puno manje zbog porasta dostupnosti medicinske skrbi (80). U Trećem svijetu, upravo zbog loših životnih uvjeta, bakterijske i parazitarne bolesti još i danas dominiraju u patologiji i jedan su od vodećih uzroka smrti. Za razliku od bakterijskih, virusne su bolesti i dalje prisutne kao javnozdravstveni problem. Suvremeno doba donijelo je i nova virusna oboljenja kao što je AIDS, a životinjski virusi prijete prelaskom na ljude.

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti širom svijeta. Na njih otpada gotovo polovina ukupnog mortaliteta u Europi i SAD. Koronarna ili ishemična bolest srca (infarkt, kronična ishemična srčana bolest) glavni je uzrok smrti u muškaraca iznad 45. i žena iznad 65. godine života širom Europe. Kad je riječ o morbiditetu i incidenciji, tj. broju ljudi koji boluje, odnosno razboljeva se od kardiovaskularnih (KV) bolesti, on stagnira ili je u porastu, poglavito zbog starenja stanovništva i to rezultira gubitkom produktivnosti i visokim troškovima zdravstvene zaštite (81). Standardizirana za dob, KV se smrtnost u protekla tri do četiri desetljeća smanjuje u većini industrijaliziranih zemalja. Zadnjih godina trend se ponešto usporio. Mortalitet od moždanog udara koji je u SAD padao tijekom sedamdesetih i osamdesetih godina, od početka devedesetih zadržava se na istoj razini (82). Za razliku od zapadne Europe, njezin srednji i istočni dio i dalje bilježi visoke stope KV i koronarne smrtnosti. Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, od KV bolesti u Hrvatskoj je 2006. umrlo 25 611 ljudi ili 50,84% ukupnog stanovništva (83). Dobno standardizirana stopa KV mortaliteta i u nas je u padu i 2007. godine iznosila je 417,7/100 000. To je, međutim, još uvijek značajno više od prosječne stope u EU koja iznosi 272,7/100 000 (84). Posebno zabrinjava višegodišnja stagnacija mortaliteta od koronarne bolesti (6). Pokazatelji KV morbiditeta i mortaliteta u zemljama u razvoju izrazito su nepovoljni. Stope ubrzano rastu i u tom dijelu svijeta na pomolu je epidemija srčanih bolesti i moždane kapi.

Drugi po učestalosti uzrok smrti u razvijenom svijetu su neoplazme. U Europskoj uniji mortalitet od malignih bolesti u blagom je padu, dok se u SAD nije bitnije promijenio u zadnjih 30 godina. Skromne pomake treba zahvaliti uglavnom edukaciji i uvođenju testova rane dijagnostike u vezi s karcinomom dojke i maternice, te produženju života u slučaju nekih rjeđih neoplazmi kao što su leukemije, limfomi i karcinom jajnika. Smrtnost od najčešćih tumora poput raka pluća, crijeva, želuca, gušterače, jednjaka ili prostate, stagnira (39,85,86).

Dvije najveće epidemije modernog doba – kardiovaskularne bolesti i rak, održavaju se gotovo na istoj razini zadnjih dvadesetak godina. Druge, također česte kronične bolesti kao dijabetes, hipertenzija, astma, kronični opstruktivni bronhitis, alergije, Parkinsonova bolest i reumatizam, u porastu su. Psihijatrijski poremećaji danas su prisutniji nego ikad. Postoje mišljenja i istraživanja koja ukazuju da se, usprkos eksploziji psihofarmaka, broj primitaka na psihijatrijske odjele nije smanjio i da se slika nekih duševnih bolesti i pogoršala (87).

Kronične bolesti općenito, a naročito KV bolesti, multifaktorski su determinirane. Teško je procijeniti značaj pojedinih etioloških čimbenika i specifičnih terapijskih intervencija, npr. farmakoterapije, na njihovu pojavnost i ishod. Čimbenici rizika KV bolesti, među kojima neki vjerojatno nisu niti prepoznati, prisutni su u različitim kombinacijama i dinamici. Bilježi se globalni trend pada krvnog tlaka i kolesterola, kao i pušenja u muškaraca, no debljina i dijabetes se povećavaju, a pušenje u žena stagnira (88). Kad je riječ o pozitivnim tendencijama u kardiovaskularnom, odnosno koronarnom morbiditetu i mortalitetu u zapadnoj Europi i SAD, nema jasnih analiza i tumačenja. Učinak medikamentoznih intervencija na čimbenike rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes), ali i utjecaj samih faktora rizika često se nekritički precjenjuje. Dio uspjeha se vjerojatno može pripisati prevenciji, i to prije nemedikamentoznoj (prestanak pušenja, zdravija prehrana, smanjenje težine, tjelesna aktivnost), nego lijekovima, no posrijedi su i drugi, nedovoljno razjašnjeni razlozi. U prilog tome govori činjenica da se sjeverna i južna Europa značajno razlikuju po proširenosti srčanožilnih bolesti, mada su parametri rizika (tlak, lipidi) i farmakoterapija slični. Povoljni trendovi u SAD započeli su puno prije nego su Amerikanci čuli za vezu kolesterola i KV bolesti i počeli provoditi dijetalne upute. U razdoblju sedamdesetih, kad je stopa smrtnosti od koronarne bolesti najviše padala, hipolipemici još nisu bili u primjeni, a antihipertenzivi, koji imaju ograničeni učinak na koronarnu bolest, nisu se puno koristili. Smanjenje stope koronarne smrtnosti na polovicu od početka šezdesetih do ranih osamdesetih nikada nije objašnjeno. U tom periodu gotovo da nije bilo promjene u serumskoj razini kolesterola u američkoj populaciji (89). Razlog vjerojatno treba potražiti u velikom broju Amerikanaca koji su tada prelazili iz niže u srednju društvenu klasu, trend koji je započeo nakon Drugog svjetskog rata (90). Poznato je da je viši socioekonomski status povezan s nižom stopom kardijalnog mortaliteta. U prilog tome govori činjenica da je u razvijenim zemljama poboljšanje slabije izraženo u nižem društveno-ekonomskom sloju. Razlike u mortalitetu i morbiditetu između istočne i zapadne Europe također bi se dijelom mogle objasniti socioekonomskim razlikama. Osim toga, u novije vrijeme razvijene su i druge metode liječenja KV bolesti (perkutana i kirurška revascularizacija) i poboljšana je organizacija zdravstvene skrbi za ove pacijente, što je također pridonijelo produženju njihova života.

Na porast kroničnih bolesti bitno utječu globalni demografski trendovi. Starenje stanovništva nosi sa sobom veću prevalenciju kroničnih bolesti jer su one češće u starijoj dobi. Pridonosi joj i moderan način života s malo fizičke aktivnosti, nezdravom ishranom, sve većom tjelesnom težinom i porastom pušenja u velikom dijelu svijeta. »Preventivna« farmakoterapija KV bolesti vjerojatno ponešto ublažuje te trendove, no nejasno je koliki je njen stvarni učinak. Medicina i farmakologija uvjeravaju da se efekt antihipertenziva, hipolipemika i antidijabetika vidi tek nakon više godina i ako ih se bude uporno uzimalo, »teret« bolesti će početi padati. Činjenica je, međutim, da je usprkos intenzivnoj primjeni ovih lijekova u zadnjih petnaestak godina, mortalitet

i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti i dalje visok. On stagnira ili raste i za druge kronične bolesti. Postojeća situacija ne govori u prilog efikasnosti moderne farmakoterapije, pa se tvrdnje, nerijetko i hvalospjevi o djelotvornosti suvremenih lijekova čine prilično neprimjerenima.

## **Pristup prosudbi djelotvornosti lijekova**

Farmaceutske tvrtke deklariraju svoje proizvode kao lijekove. Lijek je po svojoj definiciji, odnosno prema zakonskom određenju, pripravak dokazano učinkovit u liječenju bolesti i očuvanju zdravlja. Djelotvornost farmaceutskih proizvoda do unatrag dvadesetak godina uopće nije bila upitna. Antibioticima, antituberkuloticima i cjepivima uglavnom se ne osporava učinkovitost u borbi protiv uzročnika infektivnih bolesti. Nepobitno je da je primjena hormona kao što su inzulin u tipu I dijabetesa ili hormon štitnjače u hipotireozu, spasila živote brojnih bolesnika i poboljšala im kvalitetu života. Analgetici uspješno smanjuju bol, a antipiretici povišenu temperaturu. Postignuća farmaceutske struke donedavno nitko nije dovodio u sumnju. S promjenom epidemiološke situacije – povećanjem pobola od kroničnih degenerativnih bolesti, i još važnije, s prelaskom iz terapijske u preventivnu farmakologiju, a sve u kontekstu ekspanzije zdravstvene potrošnje, javljaju se pitanja i dileme u vezi s djelotvornošću lijekova.

Postoje različiti oblici liječenja, odnosno lijekova. Etiološki (uzročni) lijekovi u pravom su smislu lijekovi – djelujući na uzrok bolesti, oni je eliminiraju i dovode do ozdravljenja; za primjer se mogu uzeti antibiotici. Ako se radi o neizlječivom oboljenju, primjena preparata s djelovanjem na patofiziološki mehanizam (npr. protuupalni lijekovi) ili onih koji nadomještaju nedostatak u organizmu (hormoni), olakšat će tegobe, spriječiti ili odgoditi komplikacije i nerijetko produžiti preživljenje. Simptomatski lijekovi ublažavanju samo simptome bolesti (npr. bol ili kašalj), odnosno poboljšavaju kvalitetu života, ne zadirući u uzrok i patofiziologiju bolesti. Učinak navedenih vrsta lijekova moguće je lako i brzo procijeniti. Njihova je djelotvornost jednostavno spoznatljiva ne samo liječnicima, nego i pacijentima – kad je lijek efikasan, stanje se brzo poboljšava; u protivnom tijekom bolesti isti je kao bez liječenja. Spomenutim vrstama lijekova koristi se tradicionalna medicina, ona koja se bavi bolesnim ljudima.

Postoje lijekovi koji se daju osobama bez subjektivnih smetnji, onima koje se nalaze u mirnim fazama svojih kroničnih bolesti poput astme ili depresije, ili su preživjele incident, primjerice srčani ili moždani udar. Za te se preparate tvrdi da sprječavaju ili odlažu očekivanu novu epizodu bolesti ili ponovni nepoželjni događaj. Takvo se liječenje naziva sekundarnom medikamentoznom prevencijom. Mada se ovdje radi o prevenciji, lijekovima se ipak tretiraju bolesni ljudi. S druge strane, primarna (medikamentozna) prevencija podrazumijeva davanje farmaceutskih preparata zdravim ljudima. Osobama bez prethodnih epizoda bolesti i bez ikakvih smetnji, no s navodnim povećanim rizikom obolijevanja, propisuju se, primjerice, pripravci za snižavanje tlaka, masnoće ili šećera u krvi, s obrazloženjem da će smanjiti šansu bolesti u budućnosti.

Primarna i sekundarna prevencija naročito su se proširile zadnjih dvadesetak godina. Tako su u kardiovaskularnoj medicini u tom razdoblju simptomatski lijekovi, tj. oni za ublažavanje tegoba vezanih uz kardijalne i cerebrovaskularne bolesti, izgubili primat. Na tom se području sve više propisuju preparati s ciljem sprječavanja srčanog infarkta, moždane kapi i s time vezane prerane smrti. Riječ je o antihipertenzivima,

hipolipemicima i lijekovima protiv zgrušavanja krvi (najviše aspirin), a često se u tom kontekstu percipiraju i hipoglikemici. Ovakav pristup u skladu je s aktualnom teorijom o rizičnim čimbenicima KV bolesti, koja tumači da njihove povišene vrijednosti predisponiraju za nepoželjne kliničke događaje. Suvremene smjernice na području primarne i sekundarne KV prevencije zagovaraju energičnu i dugoročnu primjenu ovih farmaceutskih preparata s obrazloženjem da se konačan povoljni učinak liječenja vidi tek nakon više godina.

Uporišta za te tvrdnje nalaze se u znanstvenim istraživanjima. Naime, kad je riječ o prevenciji, liječnici više nisu u stanju na temelju svoga kliničkog iskustva prosuditi o efektu lijekova. Budućnost u kojoj bi farmaceutski agensi trebali pokazati svoj učinak daleka je i neuhvatljiva, a rizici nepoželjnih događaja su mali. Stoga je na području na kojem medicina »liječi« ljude bez tegoba, prosudba djelotvornosti lijekova prepuštena znanosti. Središnje mjesto u tom smislu ima randomizirani kontrolirani klinički pokus.<sup>7</sup> To je tip znanstvenog istraživanja koji na velikom broju pacijenata i u duljem vremenskom razdoblju, obično nekoliko godina, testira učinkovitost i sigurnost lijekova. Ona se mjeri uspoređivanjem ishoda u sličnim grupama ispitanika od kojih jedna uzima lijek, a druga dobiva placebo (inaktivnu supstanciju ili dotadašnje najbolje liječenje). Kao ishodi u studijama KV lijekova uzimaju se tzv. veliki klinički događaji kao što su smrt, srčani infarkt, moždana kap, ali i hospitalizacije zbog pogoršanja bolesti, revaskularizacijski zahvati i sl., što se obično združuje u jedinstven, kombinirani KV ishod. Kad se prosuđuje o značaju kliničkih događaja, treba znati da značajan broj infarkta i inzulta prolazi bez trajnih posljedica i manjina je smrtonosna. Od ukupnog broja infarkta u placebo skupinama velikih studija među zdravim ispitanicima fatalnih je bilo 12%, a među onima s prethodno utvrđenom koronarnom bolešću 18% (91,92). Smrtonosnih inzulta u kontrolnoj skupini HPS studije bilo je 20%, težih 8,7%, a ostalo su činile umjerene i blage forme (93). Najrelevantniji i »najčvršći« ishod i pokazatelj učinkovitosti liječenja je ukupna smrtnost, odnosno produženje života. Svi drugi nalazi iz istraživanja mogu se pravilno interpretirati tek u kontekstu tog podatka.

Liječnici praktičari ne traže sami, niti sami studiraju izvorna istraživanja, već se pouzdaju u tumačenja koja im daju posrednici u procesu medicinske edukacije. Manjina koja poseže za originalnim izvještajima pokusa opet ne analizira izvorne brojčane rezultate, nego se oslanja na interpretaciju koju nude autori istraživanja. Kako je ta interpretacija, kao i medicinska edukacija često nevjerodostojna,<sup>8</sup> liječnici nemaju realan uvid u učinkovitost farmaceutskih preparata. Zaobilazeći uobičajene načine interpretacije i ostavljajući po strani postojeće stavove, odnosno predrasude o djelotvornosti najčešćih grupa lijekova, ovdje će biti izloženi i ponuđeni na razmatranje neposredni numerički rezultati istraživanja. Pri tom će se, kad god je to moguće, koristiti sustavni pregledi, odnosno meta-analize, koji predstavljaju sintezu većeg broja, odnosno svih dostupnih istraživanja s jednim preparatom ili grupom preparata. Zanimarito će se zamjenski, odnosno tehnički ishodi poput sniženja tlaka, masnoće ili šećera, odnosno povećanja gustoće kostiju (lijekovi za osteoporozu) koji se nekad podmeću kao pokazatelji djelotvornosti. Razmatrat će se samo klinički relevantni, »čvrsti« isho-

<sup>7</sup> Engl. randomised controlled clinical trial (RCCT); kao sinonim za randomizirani pokus u daljem tekstu koristit će se i termini pokus slučajnog odabira, klinički pokus i klinička studija.

<sup>8</sup> O tome će biti riječi u sljedećim poglavljima.

di – ukupna smrtnost (odnosno produženje života), specifična (npr. kardiovaskularna smrtnost, infarkt srca, moždani udar i donekle angina pectoris i TIA (tranzitorna ishemijska ataka). U slučaju dijabetesa uzet će se u obzir i sljepoća, terminalno bubrežno zatajivanje (potreba za hemodijalizom ili transplantacijom bubrega) ili amputacija ekstremiteta, a u slučaju osteoporoze koštani prijelom. Umjesto uobičajenih relativnih brojeva i postotaka, rabić se apsolutni pokazatelji učinka terapije.<sup>9</sup> U studijama trajanja više godina, stopa smanjenja nepoželjnih ishoda u prvoj je godini manja, a prema kraju studije raste; radi jasnije predodžbe redukcija rizika najčešće će biti prikazana kao prosječna godišnja vrijednost.

Valja imati na umu da je pojam djelotvornosti lijekova širi, složeniji i sadrži više elemenata nego što ih mjeri klinički pokus, no ovdje ćemo se ograničiti samo na nalaze kliničkih studija. Bit će ponuđeni argumenti za tezu o slaboj učinkovitosti modernih lijekova, pri čemu će se, u nedostatku razrađenih i sveobuhvatnih kriterija evaluacije njihove djelotvornosti, kao uporište za prosudbu koristiti zdravi razum.

## Djelotvornost najčešćih skupina lijekova

Ako je suditi prema tvrdnjama koje dolaze od zdravstvenih osiguranja, većina pripravaka na tržištu lijekova bez dokazane je učinkovitosti (94). Njemački osiguravatelji navode brojku od 24 000 suvišnih farmaceutskih preparata (95). Istina je da je među njima mnogo onih koji nisu na listama zdravstvenih osiguranja. No činjenica da se lijek dobiva na recept, također nije jamstvo njegove djelotvornosti.

### *Antihipertenzivi*

Još šezdesetih godina tzv. Veteranska studija u SAD, a potom i brojna druga opservacijska istraživanja, dokazala su povezanost između medikamentoznog snižavanja krvnog tlaka i pada KV pobola i smrtnosti. Kasnije, s pojavom randomiziranih pokusa, antihipertenzivi su postali najčešći predmet istraživanja. Danas su to preparati s vrha ljestvice najprodavanih lijekova i nitko ne sumnja u njihovu korisnost. Kolika je ona u stvari i u kojim se kliničkim stanjima očituje?

U ljudi s povišenim krvnim tlakom antihipertenzivi smanjuju učestalost moždanog udara. Kako se radi o čestoj bolesti, korist od ovih lijekova očituje se upravo kroz efekt na inzult. Antihipertenzivi preveniraju i srčano zatajivanje, no ono je rjeđe od moždane kapi, a u koronarnoj bolesti koja je česta, efekt liječenja je slabije izražen. Bubrežno oštećenje i zatajivanje je rijetko, pa se učinak u tom području može zanemariti.

Podaci koji govore o općenitoj djelotvornosti antihipertenziva dobivaju se sabiranjem rezultata metodološki različitih randomiziranih studija na velikom broju različitih pacijenata, te ne mogu biti egzaktni, nego tek orijentacijski pokazatelj učinkovitosti liječenja. U pravilu se izražavaju postocima smanjenja rizika nepoželjnih događaja nakon više godina liječenja (prosječno oko pet) u odnosu na neliječenje. Antihipertenzivi tako u globalu smanjuju šansu za moždani udar za 29–42%, koronarnu bolest za 14–21%, srčano popuštanje za 29–50%, te rizik smrti za oko 10–14% (96–101).

<sup>9</sup> Vidi str. 109.

Međutim, relativni brojevi govore malo o djelotvornosti lijekova.<sup>10</sup> Da bi se ona mogla realno procijeniti, učinak treba prikazati u apsolutnim brojevima, što se onda može svesti na sljedeće: liječenjem 1000 hipertoničara, godišnje se može spriječiti 5 do 10 velikih KV događaja (100–200 liječenih za prevenciju jednog incidenta) (98,102). Riječ je, dakle, o manje od 1% »koristi« godišnje (za razdoblje od oko 5 godina). Kad se radi o spriječenim smrtnim ishodima, odnosno sačuvanim životima, to je još bitno manje.

U ovoj uprosječnoj slici mogu se, s obzirom na dob, prateće bolesti, odnosno čimbenike KV rizika i spol, diferencirati populacije u kojima su lijekovi za sniženje tlaka više ili manje djelotvorni. S jedne su strane stariji ljudi, KV bolesnici, rizična i muška populacija, a s druge strane osobe mlađe dobi, bez vaskularne bolesti, niskog KV rizika i ženskog spola.

Kad je riječ o razlikama s obzirom na dob, jedna je meta-analiza za razdoblje od pet godina pokazala da je potrebno liječiti 1000 hipertoničara starije dobi kako bi se spriječilo prosječno 11 KV događaja godišnje (91 liječeni za jedan incident). U slučaju mlađe populacije brojke su bile 2–4 puta manje, dakle 4 KV događaja na 1000 liječenih (oko 250 liječenih za jedan incident) (103). Do sličnih rezultata došla je i druga meta-analiza u kojoj je na svakih 1000 liječenih starijih hipertoničara godišnje bilo 9 inzulta i 4 velika koronarna događaja manje nego u grupi bez terapije. U mlađih ispitanika s blagom do umjerenom hipertenzijom korist od liječenja svela se na svega jedan moždani udar na 1000 liječenih godišnje (104).

Iako je korist od antihipertenziva općenito veća u starijoj populaciji, u određenim skupinama starijih ljudi rezultati su kontradiktorni. Dok neka istraživanja pokazuju skromnu korist i u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji, druga ukazuju da pretjerani pad dijastoličkog tlaka u tom slučaju može dovesti do porasta učestalosti KV događaja i na činjenicu da iznad osamdesete godine života antihipertenzivi nemaju efekta, odnosno da smrtnost počinje rasti (100,105,106).

Učinkovitost lijekova za spuštanje tlaka veća je u skupinama vaskularnih bolesnika ili onih opterećenih s više čimbenika KV rizika i visokim vrijednostima tlaka. ACE inhibitori i beta blokatori postigli su uvjerljive rezultate na pobol i smrtnost u težih bolesnika sa srčanim zatajenjem, te u rizičnih bolesnika nakon infarkta. Broj spašenih života na 1000 liječenih godišnje iznosio je u nekima od tih studija i 20–25 (40–50 liječenih za prevenciju jedne smrti). Zbog uvjerljivog učinka ti su klinički entiteti proglašeni indikacijama za ove klase lijekova i neovisno o hipertenziji. Kad je riječ o osobama s više čimbenika rizika ACE inhibitor je na 1000 bolesnika spriječio 9,2 KV događaja, odnosno 6,5 smrti godišnje. Trebalo je liječiti 109 pacijenata za prevenciju jednog KV incidenta, odnosno 153 njih za prevenciju jedne smrti godišnje (107). Jedno je istraživanje pokazalo da u hipertoničara s KV bolešću ili dodatnim čimbenicima rizika antihipertenzivi tijekom 10 godina mogu spriječiti jednu smrt na 90–110 osoba godišnje (108). Općenito su testiranja ove skupine lijekova pokazala da u osoba s višim ukupnim rizikom KV događaja (oko 3% na godinu) sprječavaju oko 3 infarkta i 10 inzulta na 1000 liječenih godišnje (77 liječenih za jedan prevenirani događaj) (98). Kad se radi o hipertoničarima bez drugih čimbenika KV rizika i onima s blago povišenim vrijednostima tlaka, djelotvornost antihipertenziva je minimalna. Na tisuću osoba sa šansom KV događaja oko 1% godišnje, antihipertenzivi će na godinu spriječiti 1

<sup>10</sup> Vidi str. 110.

koronarni događaj i 3 inzulta (250 liječenih za jedan incident). Usporedba efekta antihipertenzivne terapije u pacijenata s teškom i umjerenom u odnosu na one s blagom hipertenzijom, pokazala je da je u prvom slučaju trebalo liječiti 65, a u drugom 835 osoba godišnje za prevenciju jednog inzulta (razdoblje praćenja od pet godina) (109).

Obzirom da žene imaju niži rizik nepoželjnih KV događaja u odnosu na muškarce, korist od antihipertenziva je u njih manja. Za razliku od muškaraca u kojih su rezultati antihipertenzivne terapije usporedivi s rezultatima u skupini višeg rizika ili starije dobi, dakle prisutan je efekt na moždani i srčani udar i skroman učinak na produženje života, petogodišnje liječenje žena pokazalo je korist jedino u vezi s moždanom kapi, dok značajnijeg smanjenja srčanog morbiditeta i produženja života nije bilo (98).

Nakon ovih podataka, teško je opravdati masovno, rutinsko i neselektivno propisivanje antihipertenziva i osobama s višim KV rizikom, a pogotovo zdravim ljudima mlađe dobi s blaže povišenim tlakom. Jedan je kritičar, analizirajući 19 velikih studija koje su usporedile preparate za snižavanje tlaka i placebo, izračunao da je tridesetogodišnje uzimanje antihipertenziva produžilo život za 12 dana. Ne bez cinizma konstatirao je da je to otprilike toliko vremena koliko je potrošeno na uzimanje tableta (110). Ipak, korist od antihipertenziva, prema općoj predodžbi uopće nije upitna. Niti unutar stručne javnosti o tome nema većih dilema. Ono oko čega postoje prijepori jest pitanje je li korist od liječenja samo rezultat sniženja tlaka ili na ishod utječe i tip preparata koji se primjenjuje. U proteklih pola stoljeća razvijeno je nekoliko većih skupina antihipertenziva. Razmjerno su dugo na tržištu tzv. »stari« preparati – tiazidski diuretici i beta blokatori. Antagonisti kalcija, alfa blokatori, ACE inhibitori i blokatori AT receptora (»novi« antihipertenzivi) novijeg su datuma. Razlika u cijeni između starih i novih lijekova je velika (i do deset puta) i stoga nije nevažno koji se antihipertenziv primjenjuje.

Pregledni tekstovi o hipertenziji uvijek naglašavaju da korist od antihipertenziva dolazi od sniženja tlaka po sebi, neovisno o klasi lijekova (111). Tvrdnja se oslanja na nalaze velikih sustavnih pregleda koji su sintetizirali podatke iz brojnih randomiziranih pokusa. Oni do dan-danas nisu uspjeli dokazati razliku u kliničkim ishodima (ukupna smrtnost, KV smrtnost i KV morbiditet) između starih (naročito diuretika) i novih lijekova (112–115,99). Psatyjeva meta-analiza iz 2003. usporedila je različite antihipertenzive iz 42 pokusa na gotovo 200 000 ispitanika. Za sve ishode – koronarnu bolest, srčano zatajivanje, moždani udar, KV događaje, KV smrtnost i ukupnu smrtnost, diuretici su se pokazali ekvivalentni ili superiorni drugim klasama antihipertenziva. »Diuretici u malim dozama najdjelotvornija su terapija prve linije za sprječavanje pojave kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta«, glasio je zaključak te velike studije (99). Sustavni pregled Staessena i suradnika iz iste godine na 15 pokusa i više od 120 000 ispitanika potvrdio je ove nalaze. Autori su zaključili: »Hipoteza da novi antihipertenzivni lijekovi, kao antagonisti kalcija, alfa blokatori, ACE inhibitori i blokatori AT receptora mogu utjecati na kardiovaskularnu prognozu iznad i više od svog antihipertenzivnog učinka ostaje nedokazana.« (115) I meta-analiza iz 2005. u potpunosti se uklopila u ove nalaze (116). Od pojedinačnih pokusa koji su demonstrirali superiornost diuretika, spomena je vrijedna velika studija ALLHAT koja je na 33 357 hipertoničara praćenih gotovo pet godina došla do zaključka da ACE inhibitor, antagonist kalcija i alfa blokator nisu smanjili učestalost koronarne bolesti i ukupnu smrtnost u odnosu na klortalidon (diuretik). Lizinopril je bio čak slabije efikasan u redukciji inzulta i u srčanom popuštanju (sniženje tlaka u ispitanika na lizinoprilu bilo je

nešto manje). Istraživači su zaključili: »Tiazidi i njima slični diuretici nadmoćni su u sprječavanju jednog ili više glavnih oblika kardiovaskularne bolesti i jeftiniji su. Treba ih koristiti kao početnu terapiju za liječenje povišenog krvnog tlaka.« (117) Unatoč tome što podaci ne ukazuju na specifične prednosti novih antihipertenziva, uporno se nastavlja s istraživanjima na tu temu. Razlike koje se postižu su marginalne. Studija ASCOT-BPLA objavljena 2005. našla je da se s amlodipinom i perindoprilom u odnosu na atenolol i tiazid dobiva jedan prevenirani KV događaj na 185 liječenih, odnosno jedna spriječena smrt na 625 liječenih godišnje (118).

Usprkos nedostatku dokaza da su u jednostavnoj hipertenziji (bez dodatnih bolesti ili posebnih stanja) nove klase antihipertenziva bolje od diuretika, u procesu medicinske edukacije i kroz promidžbu uporno ih se pokušava prikazati djelotvornijima. Tvrdi se da imaju neke metaboličke prednosti, npr. ne utječu na porast glikemije ili lipidemije kao što to čine diuretici i beta blokatori. Taj argument ne stoji jer se učinkovitost antihipertenziva ne mjeri laboratorijskim, već kliničkim ishodima, a u njima usprkos metaboličkim efektima nije bilo razlike. Na primjedbu da je diuretik povećao razinu glikemije, autori studije ALLHAT odgovorili su da se radi o minimalnom povećanju (oko 0,2 mmol/L) koje za trajanja studije nije imalo nikakvog značaja na stvarne kliničke ishode. Nosi li s tiazidima povezani dijabetes istu prognozu kao inače, treba tek utvrditi, no veza s hipokalemijom sugerira benignu prognozu (119). Novim lijekovima pripisuje se poseban zaštitni ili poželjni učinak na pojedine ciljane organe ili procese u tijelu, koji nadilazi efekt na tlak. Mada ni za to nema dokaza u kliničkim pokusima, na tome se gradi promidžba ovih preparata što je dovelo do situacije da su novi antihipertenzivi danas uvelike zamijenili stare.

Kad uz povišeni krvni tlak postoje druge prateće bolesti, preporučuje se antihipertenziv koji se u tim stanjima pokazao najboljim (iako američke smjernice navode da se i u tom slučaju tiazidi mogu razmatrati kao lijekovi prve linije (120)). No, i takav se stav može problematizirati, ne samo zbog ekonomskih razloga, nego i zbog činjenice da za neke antihipertenzive koji su proglašeni lijekovima izbora u posebnim kliničkim stanjima, za to nema čvrstih znanstvenih dokaza. ACE inhibitori su, primjerice, pozicionirani kao antihipertenzivi izbora u dijabetičara. Međutim, prednosti u smislu KV ishoda u odnosu na druge antihipertenzive nisu dokazane, a suprotno općem uvjerenju, nema niti potvrde da su bolji u zaštiti bubrežne funkcije (121). U bubrežnih bolesnika bez šećerne bolesti ACE inhibitori su pokazali izvjesne prednosti, no u tim istraživanjima nije bilo jasno radi li se o specifičnom efektu ili nižem krvnom tlaku koji je postignut u skupini nefropata (122,111). Slična dilema postoji i u vezi s renoprotektivnim potencijalom blokatora AT receptora. Kad je riječ o KV događajima, ova skupina također se nije pokazala boljom od starih antihipertenziva (123,124). Ostaje konstatacija da se ACE inhibitorima i blokatorima AT receptora bez pravih dokaza o prednosti danas liječi velik dio dijabetičke populacije i većina nefropata, uz značajne financijske posljedice.

U skupinu antihipertenziva svrstavaju se različiti lijekovi. Neki se od njih, iako snizuju i tlak, uvode u nekim drugim indikacijama, npr. beta blokatori i ACE inhibitori za kronično zatajivanje srca, naročito nakon infarkta. Tu su, kako je ranije navedeno, preventivni učinci ovih preparata uvjerljivi. S druge strane, antihipertenzivi se daju i kad se radi o visokim vrijednostima tlaka koje stvaraju subjektivne smetnje. U tom slučaju treba ih smatrati simptomatskim lijekovima. I u jednoj i u drugoj situaciji njihova djelotvornost i primjena nije upitna. Tu se nalazimo na području bolesti. Problem

se javlja kad se antihipertenzivima tretiraju zdravi ljudi; u tom slučaju njihova učinkovitost je niska ili zanemariva, pa primjena postaje vrlo problematična.

## ***Hipolipemici***

Hipolipemici su lijekovi koji snižuju razinu masnoća – kolesterola i triglicerida u krvi. Veliku većinu propisivanih pripravaka ove skupine čine statini, lijekovi s djelovanjem na kolesterol, kako na ukupni, tako na LDL-kolesterol, njegovu aterogenu (patogenu) frakciju. Statini su skupina od nekoliko preparata koji imaju vrlo sličan učinak. U nas ih je registrirano pet – lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin i fluvastatin, čemu odgovara petnaestak tvorničkih preparata.

Prvi statin, lovastatin, odobren je u SAD 1987. Već u devedesetima doživjeli su procvat koji se nastavio do današnjih dana, te su zadnjih godina najprodavanija, odnosno najprofitabilnija grupa lijekova. Gotovo da posjeduju status čudotvornih pripravaka i ne samo da pune medicinske časopise, nego i naslovnice najtiražnijih svjetskih tjednika.

Statini su u početku propisivani pacijentima s visokim vrijednostima kolesterola i srčanom bolešću s ciljem smanjenja šanse za budući infarkt. S vremenom su se počeli davati zdravim osobama za prevenciju vaskularnih bolesti općenito. To je obrazloženo antiaterosklerotskim, tj. protuupalnim, antioksidacijskim i antitrombocitnim učinkom statina. Danas se statini propisuju svim koronarnim bolesnicima i dijabetičarima, čak i bez hiperkolesterolemije, potom velikom broju osoba s poremećajem moždane cirkulacije (nakon inzulta i sl.), zdravim osobama s povećanim KV rizikom, pa čak i onima bez većeg KV rizika, samo s blagom hiperkolesterolemijom.

Opravdava li učinkovitost statina njihovu enormnu potrošnju i popularnost? Za razliku od antihipertenziva čiji je najvažniji učinak vezan uz moždani udar, efekti statina dolaze do izražaja uglavnom u prevenciji koronarnih događaja – srčanog infarkta i angine pectoris. Učinak na sprječavanje moždane kapi je zanemariv – u zdravih ljudi ga nema, u onih koji su već preboljeli inzult istraživanja nisu dovršena, a u osoba s koronarnom bolešću i onima s povišenim KV rizikom učinak je marginalan – komplikacija devet statinskih studija pokazala je redukciju od 0,9% u razdoblju od pet godina, odnosno 555 liječenih za jedan spriječen inzult godišnje (125,126). Učinak je ograničen na ishemijski moždani udar, dok je pitanje veće učestalosti hemoragijskog udara uz statine još uvijek otvoreno (127).

I za statine vrijedi da im je općeniti učinak na razini populacije kojoj se propisuju skroman. U značajnijoj mjeri prisutan je tek u pacijenata od koronarne bolesti, i to poglavito muškog spola. Za ostalu populaciju, dakle za žene, te za muškarce bez srčanožilnih bolesti ili značajnijeg KV rizika, kojoj se tako široko i nekritički uvode, nema podataka o djelotvornosti u smislu produženja života ili značajnijeg smanjenja morbiditeta. Štoviše, primjena statina tijekom duljeg razdoblja u osoba s nižim razinama KV rizika, mogla bi biti povezana s porastom ukupne smrtnosti (128).

Od 1994. dovršeno je više statinskih studija primarne i sekundarne prevencije. Prosječno su trajale oko pet godina, a neke su po objavljivanju osnovnih rezultata nastavljene i analizirane opet nakon nekoliko godina (*post hoc* analize). Potvrdile su nalaze iz temeljnih studija, odnosno efekt lijekova se uglavnom nastavio na sličnoj liniji, osim što je interpretacija otežana činjenicom da su i ispitanici iz placebo skupina prešli na uzimanje statina. Više-manje sve statinske studije došle su do zaključka da u raz-

doblju od 4 do 5 godina statini reduciraju rizik koronarnih događaja (infarkt, epizode jakog bola u prsima u sklopu angine pektoris, revaskularizacijski zahvati) za oko 30%. To izgleda upečatljivo, no radi se opet o relativnoj redukciji rizika koja sama za sebe ne govori ništa o stvarnom učinku medikacije. Meta-analiza koja je uključila statinske pokuse iz devedesetih, prosječnog trajanja 5,4 godine, našla je da su statini sprječavali oko 6,6 koronarnih događaja i oko 3 smrti godišnje na 1000 pacijenata (129). Na stotinu ljudi, isto kao u slučaju antihipertenziva, manje od jednog događaja na godinu.

I za statine vrijedi da se rezultati razlikuju u pojedinim grupama ispitanika. Najbitnija determinanta učinka je postojanje ili nepostojanje koronarne bolesti, odnosno radi li se o sekundarnoj ili primarnoj prevenciji.

Kad je riječ o sekundarnoj prevenciji, najbolji i nikad poslije dosegnuti učinak statina demonstriran je u 4S studiji (Scandinavian Simvastatin Survival Study) publiciranoj 1994. godine, kasnije prozvanoj čuvenom i slavnom (130). Testiran je simvastatin tijekom 5,4 godine na osobama većinom muškog spola, s preboljelim srčanim infarktom ili s anginom pektoris i umjereno povišenim kolesterolom. 4S je bio jedini statinski pokus u kojem je godišnja stopa preveniranih koronarnih događaja prešla 1%, točnije iznosila je oko 16 spriječenih događaja na 1000 ljudi u godinu dana (63 liječena za jedan incident). Broj preveniranih cerebrovaskularnih događaja iznosio je oko 3 na 1000 ispitanika. Smanjenje mortaliteta – 6 na 1000 pacijenata godišnje (162 liječena za jednu smrt) – ipak je ostalo značajno ispod 1%. Sa srčanim bolesnicima s prosječnim razinama kolesterola potom se eksperimentiralo u studijama CARE i LIPID (pravastatin) u kojima su postignuti slabiji rezultati, naročito u CARE gdje nije bilo efekta na ukupnu smrtnost (92,131). Nakon 2000. godine objavljeno je još nekoliko pokusa sekundarne prevencije čiji je zbirni rezultat oko 200 liječenih za jedan spriječeni smrtni ishod godišnje (132). Najpoznatija među tim studijama, HPS (Heart Protection Study) iz 2002. godine sa simvastatinom, proglašena je prekretnicom i zbog njenih su rezultata promijenjene indikacije za liječenje i ciljne vrijednosti kolesterola. Radilo se o mješovitom uzorku ispitanika u kojem su uz koronaropate bili zastupljeni dijabetičari, bolesnici s perifernom arterijskom bolešću i oni koji su preboljeli moždanu kap, a razina kolesterola kretala se u prosječnim vrijednostima. Nalazi su bili na razini studija iz devedesetih – kombinirani koronarni ishod smanjio se za oko 6,2 događaja na 1000 liječenih godišnje (ako se pribroje inzulti, ukupno oko 9 događaja manje, dakle 0,9%), a broj smrtnih slučajeva reduciran je za oko 3,6 (0,36%), što znači da treba liječiti oko 280 ljudi za prevenciju jedne smrti godišnje (93).

Dok se rezultati pokusa sa srčanim bolesnicima, kakav je 4S, mogu prihvatiti kao argument za raspravu o korisnosti statina, istraživanja sa zdravim ljudima puno su manje uvjerljiva. Sustavni pregledi primarne prevencije utvrdili su marginalnu korist na području KV, odnosno koronarne bolesti – prevenciju nekoliko KV događaja na 1000 ispitanika (muškarci), tj. 250–280 liječenih da bi se spriječio jedan događaj godišnje. Smanjenje smrtnosti, odnosno produženje života nije se uspjelo demonstrirati. Autori su zaključili da statini nisu pokazali dobrobit u pokusima primarne prevencije (133–135). S obzirom da su ovi podaci i zaključak u kontradikciji s činjenicom da se statini masovno propisuju zdravim ljudima, odnosno populaciji bez srčane bolesti, nije naodmet kratko provjeriti te nalaze na pojedinačnim istraživanjima.

WOSCOPS studija objavljena 1995. i vođena na zdravim muškarcima s povišenim vrijednostima kolesterola tijekom 4,9 godina, pokazala je oko 4 manje koronarnih događaja godišnje na 1000 ispitanika koji su uzimali pravastatin u odnosu na one koji

nisu, odnosno oko 220 liječenih za jedan spriječeni infarkt. Podaci o ukupnom mortalitetu bili su zbog malog broja nepouzdana (136). U istraživanju AFCAPS/TexCAPS objavljenom 1998. na zdravim ispitanicima s urednim vrijednostima kolesterola rezultati su bili gotovo identični. Lovastatin je za 5,2 godine smanjio broj koronarnih događaja za oko 3,8 na 1000 pacijenata godišnje (263 liječena za jedan incident), a bitne razlike u koronarnoj, kardiovaskularnoj i ukupnoj smrtnosti u odnosu na kontrolnu populaciju nije bilo (137). Studija ASCOTT-LAA istraživala je učinak atorvastatina uglavnom na osobama bez vaskularne bolesti, no s prisutnim KV čimbenicima rizika (hipertenzija, dijabetes) i s prosječnim ili nižim vrijednostima ukupnog kolesterola. Nakon 3,3 godine redukcija koronarnih događaja iznosila je 3,4, a moždanog udara 2 na 1000 bolesnika godišnje, dakle nešto više od 0,5% (185 liječenih za jedan događaj). Kardiovaskularna i ukupna smrtnost uz atorvastatin se nije značajnije promijenila (138). Dio velike ALLHAT studije mjerio je učinak pravastatina pretežno u zdravih ljudi s faktorima rizika za koronarnu bolest; manjina su bili koronaropati. Našlo se da nema razlike u ukupnoj smrtnosti i koronarnim događajima (ovoj studiji zamjerene su neke metodološke slabosti) (139).

Lipidni profil dijabetičara ne čini se prikladnim za liječenje statinima (češće hipertrigliceridemija nego hiperkolesterolemija), a i njihovi učinci na dijabetičarima bili su neuvjerljivi. Ipak, danas su statini postali uobičajeni dio terapijske sheme šećerne bolesti, s ciljem primarne prevencije nepoželjnih vaskularnih događaja. CARDS studija hvaljena je kao prva koja je na »čvrstim« ishodima dokazala djelotvornost statina u dijabetičara. Njeni nalazi ne odudaraju, međutim, od skromnih rezultata drugih istraživanja sa statinima. Učinak atorvastatina na mortalitet u 4 godine nije dosegao statističku pouzdanost, koronarni ishod bio je manji za oko 5 događaja na 1000 pacijenata godišnje, a posebno naglašavani učinak na smanjenje inzulta iznosio je tek nešto više od 3 događaja na 1000 pacijenata u godini dana. Ukupni godišnji efekt na morbiditet, dakle, bio je oko 0,8%, odnosno 125 liječenih za jedan nesmrtonosni događaj godišnje (140).

Statini se ženama propisuju na isti način, odnosno za iste indikacije kao i muškarcima. Međutim, prema dosadašnjim podacima, od te skupine lijekova u žena nema koristi ili je ona nejasna. Izgleda nevjerovatno, no to je zaključak meta-analize koja je obradila rezultate na ženskom dijelu populacije statinskih studija. Niti u sekundarnoj, niti u primarnoj prevenciji, dakle niti u žena sa srčanožilnom bolešću, niti u onih zdravih, statini nisu produžili život. Kad se radilo o ženama s koronarnom bolešću, koronarni ishodi, uključujući koronarnu smrtnost bili su nešto sniženi, no to u kontekstu nedostatka produženja života ne mora predstavljati dobrobit. Štoviše, može značiti da žene koje uzimaju statin imaju malo manji rizik infarkta, no da istovremeno imaju malo veću šansu za rak ili hemoragijsku moždanu kap. Riječ je, dakle, o relativnom porastu kompetitivnih uzroka smrti, no precizni podaci nisu bili dostupni i ova se mogućnost u spomenutoj meta-analizi nije mogla niti dokazati niti isključiti. U zdravih žena statini nisu smanjili niti ukupnu, niti koronarnu smrtnost, dok su manifestacije koronarne bolesti, uključujući infarkt, bile nešto rjeđe, no statistički nedovoljno pouzdano, što onemogućuje jasan zaključak (141). Učinci statina u žena, slično kao u slučaju antihipertenziva, skromniji su od onih u muškaraca zbog niže apsolutne stope koronarnih događaja u žena. U slučaju primarne prevencije, za isti je ishod potrebno liječiti dvostruko više žena nego muškaraca. Osim u dijabetičarki, koronarna bolest u žena nastupa desetak godina kasnije nego u muškaraca. Stoga je u statinskim studija-

ma broj ishoda u žena u pravilu premalen da bi statistika omogućila pouzdane zaključke. Tamo gdje je analiza bila moguća, korist nije zabilježena.

Obzirom da teza o nedjelotvornosti statina u žena zvuči doista nevjerojatno, vrijedi i nju provjeriti na pojedinačnim studijama. U 4S (19% žena) i kasnijoj podstudiji broj smrtnih ishoda je bio statistički premalen za zaključke o ukupnom mortalitetu, bez čega se demonstrirano smanjenje koronarnih događaja ne može interpretirati (ukupna smrtnost u žena na statinu bila je u stvari viša, no ispod razine značajnosti). Studija CARE (14% žena) jedina je u kojoj su žene imale bolji koronarni ishod nego muškarci, no to je poništeno porastom učestalosti karcinoma dojke. LIPID studija (17% žena) i AFCAPS/TexCAPS (15% žena) – bez učinka, odnosno premalo ishoda za analizu. HPS (25% žena) – učinci na ženskoj populaciji bili su manji nego na muškoj i nisu primjereno statistički izraženi i komentirani. Veći udio žena uključila je PROSPER studija (52%), no i na 3000 žena korist od pravastatina nije se mogla dokazati (142). ASCOT-LLA (19% žena) – bez učinka (broj nepoželjnih ishoda u grupi na atorvastatinu čak nesignifikantno veći).

Neučinkovitost statina u žena demonstrirale su i druge analize. Jedna učinjena na gotovo 11 000 žena zaključila je da u primarnoj prevenciji statini ne nose nikakvu korist (135). Uzimajući u obzir nalaze navedenih istraživanja, kritični liječnici postavljaju pitanje zašto se ženama uopće propisuju statini (15,135,76). Također primjećuju da su žene u statinskim pokusima neproporcionalno slabo zastupljene. U neke studije, npr. WOSCOPS, uopće nisu bile uključene. Osim toga, nisu uvijek analizirane kao podgrupa ili je ta raščlamba nepotpuna. Nedostatak interesa za žene potječe iz činjenice da one imaju niži apsolutni koronarni rizik u usporedbi s muškarcima iste dobi, te se djelotvornost statina u njih teže može pokazati. Zlobni promatrač rekao bi da studije ne uključuju više žena kako ne bi »pokvarile« ionako slabašne rezultate dobivene na muškarcima. Da se radi o dosljednoj i sustavnoj, a ne slučajnoj pojavi, dokazuju i najnovija istraživanja sa statinima u kojima je broj ispitanika ženskog spola i dalje neprimjereno nizak – u TNT studiji iz 2005. opet svega 19% (143).

Kad je riječ o osobama starije dobi, korisni učinak statina zabilježen je u populaciji KV bolesnika. Efekt je opet bio najveći u 4S studiji – za jednu preveniranu smrt trebalo je liječiti oko 87, a za jedan veliki koronarni događaj oko 55 ljudi (144). U drugim istraživanjima sekundarne prevencije rezultati su bili slabiji, dok ih u studijama primarne prevencije nije bilo. Autori koji su proučili djelotvornost statina u ljudi starijih od 69 godina bez KV bolesti, zaključili su da se toj populaciji ovi lijekovi ne bi trebali propisivati (135). PROSPER je studija koja je eksperimentirala isključivo na populaciji starijoj od 70 godina, a ispitanici su bili KV bolesnici ili su imali povećani KV rizik. Usprkos zvučnom imenu i rezultatima koji su izloženi kao pozitivni, studija nije dokazala da uzimanje pravastatina tijekom 3,2 godine može produljiti život. Nije se smanjila niti šansa za infarkt. Uspjelo se tek nešto reducirati koronarnu smrtnost, no na račun povećanog mortaliteta od moždanog udara i karcinoma (142).

Statini se danas sve više primjenjuju u akutnom koronarnom sindromu, odnosno neposredno nakon akutnog infarkta ili epizode bola u prsima kao manifestacije nestabilne angine pektoris (Europske smjernice za KV prevenciju i one za akutni infarkt iz 2003. još uvijek su suzdržane (81,145)). Autoriteti ih preporučuju s obrazloženjem da u ranom razdoblju nakon infarkta ili epizode nestabilne angine, kad pacijenti imaju razmjerno veliku šansu ponovljenih ishemijskih događaja, statini značajno smanjuju njihovu učestalost. Dokaz – u studiji MIRACL tijekom 16 tjedana po akutnom koro-

narnom događaju, atorvastatin je za 2,6% smanjio šansu ponovljene ishemije uglavnom na račun opetovane epizode angine pektoris. Bitnijeg učinka na vjerojatnost ponovnog infarkta, niti na ukupnu smrtnost nije bilo (146).

MIRACL studija jedna je od onih koje su eksperimentirale s visokim dozama statina. Dokazati korist od visokih doza glavni je predmet interesa najnovijih statinskih istraživanja, na temelju čega onda primjena visokih doza ulazi u kliničke preporuke. U TNT studiji tijekom 5 godina 80 mg atorvastatina u odnosu na standardnih 10 mg, u koronarnih je bolesnika smanjilo pojavnost KV događaja za 4,5 godišnje na 1000 liječenih (222 liječena visokom dozom za jedan spriječeni incident). Mali pad u KV smrtnosti bio je poništen porastom ne-KV mortaliteta, te je duljina života obiju skupina ispitanika ostala ista (143). U studiji PROVE IT na bolesnicima nakon akutnog koronarnog sindroma, visoka doza atorvastatina u odnosu na standardnu dozu pravastatina smanjila je šansu KV događaja za 19 na 1000 liječenih godišnje (53 za jedan događaj), s granično značajnim učinkom na ukupnu smrtnost (147). Veća učinkovitost 80 mg atorvastatina u usporedbi s 20 mg simvastatina na primarni koronarni ishod u pacijenata nakon infarkta nije dokazana (148), kao niti prednost ranog uvođenja visokih doza simvastatina u odnosu na odloženo uvođenje standardnih doza tog preparata (149). Učinci visokih doza statina postignuti su uz cijenu značajno češće pojave oštećenja jetre i uz učestalije prekidanje terapije zbog nuspojava.

Osim statina, na tržištu hipolipemika u nas nalazi se i gemfibrozil. U praksi se daje osobama s hipertrigliceridemijom (ili niskim HDL-kolesterolom), često zdravim muškarcima i ženama. Dokazi o učinkovitosti gemfibrozila još su slabiji nego za statine. Helsinška studija eksperimentirala je na zdravim muškarcima s dislipidemijom i nakon pet godina uzimanja gemfibrozila pokazala smanjenje od 2,8 infarkta na 1000 pacijenata godišnje, odnosno 355 liječenih za jedan spriječeni infarkt, bez učinka na produljenje života (91). Novija studija s istim lijekom, opet samo na muškarcima, koronaropatima, pokazala je skroman učinak na združene KV događaje, dok efekt na koronarnu i ukupnu smrtnost nije dosegnuo razinu statističke pouzdanosti (150). Nije zgoroga spomenuti da su fibrati (skupina u koju spada gemfibrozil) u jednoj meta-analizi bili povezani s porastom nekoronarne i ukupne smrtnosti (151). Autori Europskih smjernica za prevenciju KV bolesti nisu bili uvjereni u djelotvornost fibrata jer kažu: »Prave indikacije za uporabu fibrata trebaju stoga biti definirane u studijama koje su u tijeku...« (81)

U lijekove koji smanjuju razinu masnoća u krvi klasificiraju se i omega-3 masne kiseline, te ezetimib. To su pripravci koji su u novije vrijeme dospjeli na liste zdravstvenih osiguranja. Registrirani preparat omega-3 masnih kiselina u nas se trenutno nalazi na dopunskoj listi HZZO-a, no slični se pripravci široko primjenjuju jer su u režimu prodaje bez recepta. Sustavni pregled 48 randomiziranih pokusa i 41 studije kohorti (vrsta opservacijskog istraživanja) s omega-3 masnim kiselinama nije pokazao smanjenje smrtnosti i kombiniranih KV događaja, kako u vaskularnih bolesnika, tako u osoba s povišenim KV rizikom i u općoj populaciji (152). Za ezetimib, koji je registriran za neke urođene hiperlipidemije, nema dokaza da sam ili u kombinaciji sa statinom predstavlja ikakav terapijski napredak (153).

## *Aspirin*

Širom svijeta milijuni vaskularnih bolesnika, ali i zdravih ljudi uzimaju aspirin (acetilsalicilna kiselina). Pokazao se djelotvoran u liječenju akutnog srčanog infarkta,

a u sekundarnoj prevenciji korist mu je više-manje na razini statina, uz češće nuspojave (krvarenje). Uvid u preventivski potencijal u zdravih ljudi dala je velika HOT studija na dobro reguliranim hipertoničarima. Pokazala je da treba liječiti 1000 pacijenata godišnje da bi se preveniralo 1,3 infarkta (770 za jedan infarkt). Povoljnog učinka na moždanu kap, koronarnu, KV i ukupnu smrtnost nije bilo, a krvarenje je među ispitanicima na aspirinu bilo gotovo dvostruko češće nego među onima koji ga nisu uzimali (102). Kasniji sustavni pregledi primarne prevencije koji su ovoj studiji dodali i druge na istu temu, potvrdili su njezine rezultate (154,46). Zbirni učinak aspirina mogao bi se sažeti u ovoj rečenici: Na svakih 1000 pacijenata s umjerenim rizikom srčanog infarkta, u sljedećih pet godina aspirin će spriječiti osam infarkta, ali će uzrokovati jedan hemoragijski moždani udar i tri veća krvarenja u probavnom traktu. I u istraživanjima s aspirinom žene su bile slabo zastupljene. U sklopu primarne prevencije od aspirina nisu imale nikakve koristi (155).

### ***Antidijabetici (hipoglikemici)***

Šećerna bolest se dijeli na tip I ili tzv. mladenački dijabetes i tip II ili »starački« dijabetes. Potonji je puno češći (90%), pa ima i teže posljedice za društvo. Dijabetes tipa II, odnosno povišena razina šećera u krvi, smatra se bolešću zbog svojih potencijalnih akutnih i kroničnih komplikacija. Mimo toga, osim u bolesnika u kojih su razine glukoze značajnije povišene, dijabetes uglavnom ne stvara subjektivne smetnje. Glavni teret te bolesti vezan je uz kronične komplikacije koje se javljaju nakon više godina – prema britanskoj statistici, devet godina od postavljanja dijagnoze 20% dijabetičara ima makrovaskularne, a 9% mikrovaskularne komplikacije (156).

Kronične komplikacije šećerne bolesti dijele se na makrovaskularne i mikrovaskularne. Pod makrovaskularnim komplikacijama podrazumijevaju se srčanožilne bolesti, poglavito srčani infarkt i periferna arterijska bolest koja može imati za posljedicu amputaciju ekstremiteta. KV bolest 2–4 puta je češća u dijabetičara nego u općoj populaciji i ima lošiji tijek i ishod. Oko 65–70% bolesnika umire od makrovaskularnih komplikacija i one su odgovorne za većinu morbiditeta i prijevremene smrti u dijabetičara. U mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti ubrajaju se retinopatija (bolest mrežnice koja može završiti oštećenjem vida ili sljepoćom), nefropatija (bolest bubrega koja u rjeđim slučajevima dovodi do bubrežnog zatajenja) i polineuropatija (oštećenje živaca, uglavnom na nogama). Kad je riječ o dijabetesu tipa II, mikrovaskularne komplikacije su rjeđe od makrovaskularnih. Njihova učestalost može se vidjeti iz podataka UKPDS studije, tj. iz njezine kontrolne populacije koja je bila liječena na uobičajeni način (156). Iz nje je vidljivo da na mikrovaskularne komplikacije nakon deset godina od otkrivanja dijabetesa otpada tek nešto više od četvrtine svih komplikacija. Pri tom je riječ gotovo isključivo o morbiditetu. Mortalitet od mikrovaskularnih komplikacija u dijabetičara je zanemariv – u prvih 10 godina na 1000 konvencionalno liječenih dijabetičara s osrednje reguliranom glikemijom (HbA1c 7,9%) od bubrežne bolesti umiru manje od dvije osobe. Ostatak do 113 smrti povezanih s dijabetesom otpada na kardiovaskularne uzroke. Kad je riječ o morbiditetu, vezano uz nefropatiju, svega je 8 dijabetičara na njih 1000 u 10 godina razvilo bubrežno zatajivanje s kreatininom u serumu iznad 250 mmol/L (incidencija 0,08% godišnje; nepoznato je koliko je od njih trebalo dijalizu). Što se tiče retinopatije, od 1000 dijabetičara, nakon 10 godina njih 33 je oslijepilo na jedno oko. Dijabetička polineuropatija rijetko ima težu

kliničku sliku i vjerojatno nema učinka na smrtnost od dijabetesa (može pridonijeti gangreni noge). Navedeni podaci govore o razmjerno maloj kliničkoj važnosti mikrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa II. Ova vrsta komplikacija dolazi do kliničkog izražaja tek nakon dugog vremenskog razdoblja, pa je u dijabetesu koji se javlja u starijoj dobi irelevantna. Veću važnost ima u tipu I šećerne bolesti koji se javlja u mladosti, no i tu se pokazalo da nakon 20 godina od postavljanja dijagnoze, dijalizu, odnosno transplantaciju bubrega treba 2,2%, a nakon 30 godina 7,8% bolesnika (157). Na mali značaj mikrovaskularnih komplikacija bilo je važno ukazati stoga što se tzv. uspješnost antidijabetičke medikamentozne terapije temelji na efektu na mikrovaskularne, a ne na makrovaskularne komplikacije.

Podatke o djelotvornosti antidijabetika u tipu II šećerne bolesti treba tražiti u najvećoj, najduljoj i do danas u stvari jedinoj relevantnoj studiji s kliničkim ishodima – UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) (156). To je istraživanje, provedeno između 1977. i 1997. u Velikoj Britaniji, imalo za cilj utvrditi nosi li intenzivno medikamentozno snižavanje šećera u krvi dugoročnu korist u odnosu na manje agresivno liječenje, temeljeno uglavnom na dijeti. Uključeni su dijabetičari s novootkrivenom bolešću i praćeni su prosječno deset godina. Grupa na intenzivnoj terapiji (dijeta, tablete, inzulin) postigla je bolju regulaciju glikemije – HbA1c (pokazatelj glikemije) iznosio je 7,0%. Kontrolna grupa, većinom samo na dijeti (u 42% ispitanika kasnije je dodan hipoglikemik), imala je vrijednost HbA1c od 7,9%. Kad su uspoređeni ishodi u obje skupine, pri čemu je ishod mjeren kao zbroj svih nepoželjnih događaja vezanih uz dijabetes, našlo se da je razlika između dviju skupina jedva dosegla razinu statističke pouzdanosti koja omogućuje zaključivanje. Prednost medikamentozne terapije dobivena je na račun mikrovaskularnih, a ne makrovaskularnih komplikacija. Kardiovaskularni pobol nije se smanjio. Redukcija broja srčanih infarkta dosegla je tek granični značaj. Nije smanjena pojavnost moždanog udara, niti amputacija zbog periferne vaskularne bolesti (periferna bolest arterija u dijabetičara ne reagira niti na druge lijekove poput hipolipemika, antihipertenziva i aspirina (158)). Što se tiče smrtnosti vezane uz dijabetes, kao i ukupne smrtnosti, niti tu nije bilo razlike – inzistiranje na snižavanju šećera lijekovima nije produljilo život. Učinak hipoglikemika na temelju kojeg je UKPDS proglasila njihovu djelotvornost (25%-tna redukcija relativnog rizika) dobiven je na mikrovaskularnim komplikacijama, i to ne na onim bitnim, nego uglavnom na umjetnim, uz tehnologiju vezanim ishodima. Sljepoća i zatajivanje bubrega nisu se smanjili. Nakon 12 godina nije bilo razlike među grupama u broju pacijenata slijepih na oba oka, i onih s težim oštećenjem vida. Broj osoba s bubrežnim zatajenjem, odnosno umrlih od bubrežne bolesti bio je jednak u obje grupe. Čak je i postotak bolesnika s gubitkom refleksa, kao odrazom polineuropatije, i onih s impotencijom bio isti u obje grupe. Efekt na mikrovaskularne ishode dobiven je na račun manjeg broja retinalnih fotokoagulacija (laserski zahvati na mrežnici oka) – 333 intenzivno liječena za jedan spriječen zahvat godišnje, te granično manjeg broja ekstrakcija očne mrežnice – 555 liječenih za jednu ušteđenu operaciju. Laserska fotokoagulacija i operacija mrežnice ishodi su vezani uz tehnologiju, ne predstavljaju prave kliničke kategorije i smatraju se manje vrijednim ishodima.<sup>11</sup> Sve u svemu, studija na kojoj je utemeljena moderna strategija liječenja šećerne bolesti pokazala je da se tim pristupom na dvjestotinjak pacijenata godišnje sprječava jedan od ishoda vezanih uz dijabetes, većinom laserska

<sup>11</sup> Vidi str. 85.

fotokoagulacija mrežnice ili operacija mrežnice. Uz ove, više nego skromne pozitivne učinke liječenja, zabilježeni su značajni negativni. Klinički relevantna hipoglikemija (pad šećera u krvi) bila je bitno češća u grupi na antidijabeticima, naročito uz inzulin, a prosječni dobitak na tjelesnoj težini iznosio je 3,1 kg u odnosu na kontrolnu skupinu. Za postizanje zadane ciljne glikemije (što je prema kraju studije postajalo sve teže), trošena je velika količina lijekova čije su doze kontinuirano rasle. Pozitivni učinak na bitne kliničke ishode (uključujući ukupnu i uz dijabetes vezanu smrtnost) pokazao se tek s jednim oralnim preparatom, metforminom, u jednoj od podstudija na pretilim dijabetičarima (159).

Analizirajući slabu učinkovitost antidijabetika, moglo bi se primijetiti da se prosječna razina šećera u krvi u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi nije puno razlikovala. Glikemija u intenzivnoj terapijskoj skupini, gdje je cilj liječenja bio održavati vrijednost natašte ispod 6 mmol/l, i nije bila puno niža od grupe na dijeti gdje se tolerirala glikemija natašte do 15 mmol/l. Radi se, međutim, o tome da se bolja glikemija, usprkos naporima, u duljem razdoblju nije mogla postići. To su bili maksimalni dometi hipoglikemijske terapije. Svim kliničarima koji se bave ovim područjem poznato je da intenziviranje terapije (uvođenje tableta, dizanje doze, dodavanje drugih vrsta tableta, te inzulina) često ne dovodi do željenog snižavanja glikemije (zbog slabe dijeta, pretilosti ili iscrpljivanja gušterače potpomognutog lijekovima). U tom se slučaju sve veće i veće količine oralnih hipoglikemika i inzulina apliciraju besmisleno i održavaju godinama unatoč visokoj glikemiji, a uz velike financijske izdatke i psihičko opterećenje pacijenata.

Prema podacima iz UKPDS, inzistiranje na striktnoj medikamentoznoj regulaciji glikemije, u usporedbi s osrednjom regulacijom uz dijetu, ne nosi u dijabetičara tipa II praktički nikakav dobitak. Jedan od analitičara UKPDS studije imao je dojam da »intenzivna terapija inzulinom i sulfonilurejom u pretilih dijabetičara nije bolja od dijeta u smanjivanju vjerojatnosti bilo kojeg većeg ishoda.« (160) Pretili inače čine većinu dijabetičke populacije. Poneki objektivni stručnjak, kojeg se povremeno može susresti na dijabetološkim kongresima, npr. 2003. godine u Parizu, reći će da nema čvrste potvrde o učinkovitosti medikamentoznih intervencija u dijabetičara; postoje samo slutnje i osjećaj da treba snižavati glikemiju. Je li doista moguće da je ogromna industrija inzulina, tableta za snižavanje šećera i opreme za nadzor glikemije, koja konzumira velike zdravstvene resurse i nameće silne obaveze pacijentima, stvorena samo na slutnji povoljnog učinka hipoglikemika? Čini se apsurdno, ali je vrlo vjerojatno istina.

Nekoliko godina prije UKPDS, objavljeno je slično istraživanje na tipu I šećerne bolesti, poznata DCCT studija (Diabetes Control and Complications Trial) (161). Ne dovodeći u pitanje činjenicu da je u ovom tipu dijabetesa inzulin neophodan i predstavlja lijek u pravom smislu riječi, posebni, intenzivirani režim inzulinske terapije nije pokazao značajniju prednost u odnosu na konvencionalni. U 6,5 godina trajanja pokusa razlike u mortalitetu i KV ishodima nije bilo (što je donekle razumljivo jer se ovdje radilo o mlađoj populaciji). Pozitivni učinak intenzivirane terapije, koja se sastojala u višekratnim dnevnim aplikacijama i višim dozama inzulina u odnosu na kontrolnu skupinu, s posljedičnom nižom glikemijom, i ovdje je demonstriran na mikrovaskularnim komplikacijama. No niti u ovoj studiji nije bilo dokaza za promjene u bitnim kliničkim ishodima – relevantnoj bubrežnoj bolesti (zatajivanje bubrega) i oštećenju vida; oni nisu čak niti spomenuti. Razlika u mikrovaskularnim komplikacijama (39–76%-tno smanjenje u odnosu na kontrolnu populaciju) demonstrirana je

na fotografijama očne pozadine za retinopatiju, na mikroalbuminuriji i albuminuriji (bjelančevine u mokraći) za bubrežno oštećenje (funkcija bubrega bila je na kraju jednaka u obje skupine), te na temelju nalaza kliničkog pregleda i EMNG pretrage za polineuropatiju, i to u uvjetima nepotpunog *blindinga*.<sup>12</sup> DCCT studija dokazala je, dakle, da intenzivirano liječenje inzulinom u razdoblju od 6,5 godina poboljšava samo laboratorijske i tehničke parametre, a ne i funkcionalno stanje organizma. Po uvođenju pojačane terapije došlo je do prolaznog pogoršanja retinopatije uočenog i u drugim pokusima. Teške hipoglikemije bile su 2–3 puta (200–300%) češće i 62% pacijenata godišnje, u odnosu na 19% u konvencionalnoj skupini, trebalo je pri tom tuđu pomoć. Za pet godina pacijenti u eksperimentalnoj skupini udebljali su se 4,6 kg više od onih u kontrolnoj.

UKPDS i DCCT temeljna su i relevantna istraživanja koja pružaju uvid u djelotvornost suvremenog modela terapije dijabetesa. U vrijeme kad su se pojavila, već su postojale slične manje studije s istim slabšim rezultatima na laboratorijskim ili tehničkim ishodima (162,163). Neke su pokazale potpuni nedostatak učinka pojačane terapije ili njezinu škodljivost (164,165). Ispitanici iz temeljnih studija kasnije su dalje praćeni, no interpretacija rezultata bila je otežana činjenicom da su i pripadnici kontrolne skupine prešli na intenzivirano liječenje. U svakom slučaju, ti nalazi nisu donijeli ništa bitno novo. Učinak na mikrovaskularne komplikacije i dalje je upitne kliničke relevantnosti, a onaj na makrovaskularne dan-danas je ispod razine statističke pouzdanosti ili je tek prešao njezin prag, kao u pacijenata s tipom I nakon 17 godina praćenja, no uz jasne ograde istraživača (mali broj kliničkih događaja, tehnički ishodi, moguća pristranost zbog nedostatka *blindinga*) (166–169).

Svi ovi više nego skromni rezultati ipak su uzeti kao potvrda djelotvornosti hipoglikemijskih preparata. Iako su se autori UKPDS ogradili od učinka na KV ishode i na mortalitet i u sažetku izvještaja o studiji jasno ukazali na kojim je ishodima dobiven efekt («Većina redukcije rizika u bilo kojem združenom ishodu vezanom uz dijabetes nastala je zbog 25%-tnog smanjenja rizika u mikrovaskularnim ishodima, uključujući potrebu za fotokoagulacijom mrežnice.» (156)), ova je studija od tada tisućama puta citirana kao glavni i više-manje jedini argument za korist od snižavanja glikemije. Gotovo sva znanstvena istraživanja ili pregledni radovi na temu dijabetesa tipa II započinju navođenjem ove (i uglavnom samo ove) studije. Upravo je nevjerojatno da je UKPDS glavno uporište i temelj na kojem je izgrađen općeprivaćeni terapijski pristup šećernoj bolesti tipa II – onaj koji naglašava regulaciju glikemije, odnosno održavanje glukoze u krvi što bliže vrijednostima u zdravih i nalaže u tu svrhu obilnu primjenu medikamentozne terapije. Isti je slučaj s DCCT studijom za dijabetes tipa I. Budući da su autori tog istraživanja preporučili većini bolesnika s inzulin-ovisnim dijabetesom liječenje intenziviranim režimom kao dokazano korisnim, takav je agresivni način terapije, potkrijepljen tek mršavim dokazima o dobrobiti, postao standard u liječenju dijabetičara tipa I širom svijeta.

Osim ovih dviju studija kojima je bio glavni cilj pokazati općeniti učinak medikamentozne regulacije glikemije na kliničke ishode, postoje i one koje su testirale pojedine preparate. Od brojnih antidijabetika, bilo u formi tableta ili inzulina, učinkovitost na kardiovaskularne ishode demonstrirana je samo za metformin i akarbozu, no ti rezultati, prema konsezzusu američkog i europskog dijabetološkog društva, zahtijevaju

<sup>12</sup> Vidi str. 74.

potvrdu (159,170,171). Neki od preparata iz klase sulfonilureje, metformin i inzulin, pokazali su skroman učinak na mikrovaskularne komplikacije u UKPDS (u jednom starijem radu sulfonilureja je povećala KV mortalitet (172), no u UKPDS to nije dokazano). Noviji hipoglikemici, međutim, posjeduju tek dokaze o efektu na glikemiju, pri čemu se pretpostavlja da njezino snižavanje donosi kliničku korist. Djelovanje pojedinih preparata na kliničke ishode slabo je istraženo, razlike među njima nisu identificirane i autori spomenutog američko-euroskog konsenzusa o terapiji dijabetesa tipa II priznaju da su se u preporukama rukovodili tek sposobnošću regulacije glikemije i nuspojavama (171). Činjenica je da se nove tablete i novi inzulini registriraju i nude liječnicima bez dokaza o ublažavanju kroničnih komplikacija ili produljenju života, već samo na temelju sniženja glikemije ili drugih zamjenskih i nebitnih ishoda poput smanjenja inzulinske rezistencije, dvojnog djelovanja na inzulinski odgovor ili niže učestalosti hipoglikemije, odnosno ujednačenog 24-satnog profila djelovanja. Potonje se naglašava ne samo zbog manje nuspojava, nego i zbog tobožnje sposobnosti takvih preparata da glikemiju snize više nego je to uspjelo u UKPDS, što bi trebalo značiti manje kroničnih komplikacija. No, to je tek pretpostavka; stvarna potvrda o sposobnosti smanjivanja tereta šećerne bolesti za većinu novih antidijabetika koji se pojavljuju na tržištu, nije dostupna.

Vrijednost inzulina u liječenju dijabetesa tipa I nije upitna – radi se o lijeku u pravom smislu riječi, o preparatu koji doslovno spašava život. Koliko se isplati stroga regulacija i inzistiranje na niskim vrijednostima glikemije, međutim, drugo je pitanje i o eventualnoj koristi takvog pristupa dalo bi se raspravljati. U dijabetesu tipa II korist od hipoglikemika u simptomatskom smislu, kad se radi o visokim vrijednostima glikemije, također je nesporna. Međutim, u situaciji u kojoj se ovi lijekovi najčešće daju, a to je asimptomatskim osobama zbog osrednje ili blaže povišenih vrijednosti šećera u krvi, a u svrhu prevencije kasnih komplikacija, naročito ako se radi o ljudima starije dobi, oni su praktički bezvrijedni. U istraživanjima nisu pokazali učinak na duljinu života, niti na srčanožilne bolesti, a što se tiče mikrovaskularnih komplikacija, zbog njihove manje učestalosti, manjeg kliničkog značaja i minimalnog učinka lijekova, i ta je argumentacija za njihovu primjenu pod velikim znakom pitanja.

### ***Lijekovi za debljinu***

Učinak lijekova za mršavljenje također bi trebalo procjenjivati na temelju njihove sposobnosti da produlje život ili smanje šansu za bolesti, poglavito kardiovaskularne, koje su češće u pretilih ljudi. Takvih dokaza, međutim, nema. Ovi su lijekovi istraživani samo s obzirom na gubitak tjelesne težine. To je obično praćeno redukcijom glukoze, lipida i tlaka, no o eventualnom učinku tih promjena na relevantne kliničke ishode može se samo spekulirati.

Na svjetskom tržištu registrirana su dva lijeka za debljinu – orlistat i sibutramin (u Hrvatskoj su trenutno na dopunskoj listi državnog zdravstvenog osiguranja). Oba imaju vrlo ograničen učinak – u kombinaciji s dijetom postižu oko 10% gubitka težine, uz nezanemarive nuspojave (173,174). Kad se uzimanje prekine, težina ponovo raste, no, što je još važnije, ona u duljem razdoblju raste i usprkos terapiji. Grupa pretilih ispitanika na orlistatu i dijeti smanjila je težinu za oko 10,2% u godinu dana, no i grupa koja je bila samo na dijeti smanjila je težinu za 6,1%. Neto efekt orlistata, dakle, samo je oko 4% (4 kg u osobe od 100 kg). U narednom razdoblju od godinu dana dio kilogra-

ma se vratio, te su ispitanici na orlistatu nakon dvije godine imali svega 8% kilograma manje (grupa na dijeti oko 4% manje) (173). Još jedno »uspješno« istraživanje našlo je da je nakon dvije godine najmanje 5% gubitka težine uz orlistat uspjelo zadržati tek 34% ispitanika; u placebo skupini takvih je bilo 24% (175).

Lijekovi za mršavljenje mogu se donekle smatrati simptomatskim lijekovima jer smanjuju smetnje vezane uz pretilost (teško podnošenje napora, lokomotorne tegobe, znojenje). Obzirom na skroman uspjeh u skidanju kilograma, i ovaj simptomatski učinak je zanemariv.

### ***Hormonsko nadomjesno liječenje***

Ako je neka vrsta liječenja, u smislu prevencije srčanožilnih bolesti doista nedjelotvorna, onda su to estrogeni, odnosno hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). U početku su korišteni kao vrijedna simptomatska terapija u žena s klimakteričnim (menopauzalnim) smetnjama poput valova vrućine i znojenja. Za prevenciju KV bolesti lansirani su u devedesetima kad su opservacijska istraživanja pokazala korisne učinke u smanjivanju koronarne bolesti i smrtnosti. Preporučivani su i za sprječavanje osteoporoze, odnosno prijeloma kosti. Estrogenima su pripisivana i mnoga druga svojstva, od poboljšanja mentalnih funkcija i raspoloženja, do blagotvornog djelovanja na kožu, i neki su ih gotovo poistovjećivali s eliksirom mladosti. U tom razdoblju enormno je porasla njihova potrošnja, pa je u razvijenome svijetu početkom milenija više od 40% žena iznad 50. godine koristilo HNL – u SAD 42%, u Njemačkoj 43% (16,48). Hormone je uzimao velik broj žena bez ikakvih klimakteričnih smetnji, a značajan broj korisnica bio je stariji od 60 godina.

Rezultati randomiziranih pokusa koji su se pojavili nakon opservacijskih istraživanja, bacili su sasvim drugačije svjetlo na ovu vrstu liječenja. Godine 1998. i 2002. objelodanjeni su rezultati studije HERS na ženama starije dobi s koronarnom bolešću. Bilo je vidljivo da nakon 4,1, odnosno 6,8 godina, žene na HNL nisu imale nikakve koristi u smislu sekundarne prevencije koronarnog morbiditeta, te koronarne i ukupne smrtnosti. Osim toga, u toj je grupi bilo više tromboembolija i bolesti žučnoga mjehura. Autori su zaključili: »Postmenopauzalna hormonska terapija ne bi se smjela koristiti za redukciju rizika koronarnih događaja u žena s koronarnom bolešću.« (176,177) No ono što je doista uzdrimalo stručne krugove bili su rezultati WHI (Women's Health Initiative) studije na uglavnom zdravim ženama objavljeni 2002. godine. Istraživanje je prekinuto ranije (nakon 5,2 godine) jer je u pokusnoj skupini u odnosu na kontrolnu učestalost koronarnih ishoda narasla za 29%, karcinoma dojke za 26%, inzulta za 41% i tromboembolija za 111%. Šteta je bila veća od koristi, koja se očitovala u manje karcinoma debelog crijeva za 37%, karcinoma maternice za 17% i osteoporotičnih fraktura za 34%. I mada su ovi relativni brojevi odgovarali tek »višku« od oko 2 tromboembolije, jednog infarkta i jednog inzulta (i prevenciji jednog karcinoma i 4 frakture) na 1000 pacijentica na HNL-u godišnje, pri čemu nije bilo skraćanja života, bilo je jasno da od estrogena u zdravih žena, osim učinaka na klimakterične tegobe, nema druge koristi. Zaključak istraživača je glasio: »Profil rizika i koristi nađen u ovom pokusu u neskladu je sa zahtjevom za intervencijom u primarnoj prevenciji kroničnih bolesti i rezultati ukazuju da ovaj režim ne bi trebalo započinjati ili nastavljati za primarnu prevenciju koronarne bolesti.« (178) Sustavni pregled iz iste godine popisu štetnih učinaka dodao je i upalu žučnog mjehura, odnosno žučne kamence (179), a druga istraživa-

nja i meta-analize više-manje su potvrdili ove rezultate. U nastavku WHI studije dalje su praćeni i analizirani različiti klinički ishodi, pa i oni vezani uz mentalne funkcije. Hormoni ne samo da nisu poboljšali kognitivne sposobnosti, nego je broj žena koje su razvile demenciju u grupi koja je uzimala HNL bio dva puta veći (180).

Nakon ovih nalaza uslijedila je stručna debata širokih razmjera u kojoj su neki eksperti osporavali nalaze iz kliničkih pokusa. Konačno, stručna su društva uglavnom promijenila smjernice za primjenu HNL. Većina ih se ogradila od rutinske uporabe tih preparata u prevenciji kroničnih oboljenja. Srčanožilne bolesti, prije smatrane gotovo indikacijom za hormone, postale su kontraindikacija, a što se tiče osteoporoze, ponegdje su ostavljeni kao alternativna terapijska opcija. Estrogeni se danas uglavnom preporučuju ženama s većim menopauzalnim smetnjama i to u što manjim dozama i što kraće vrijeme. Svedeni su, dakle, na razinu simptomatske terapije gdje imaju svoje mjesto. Zadnjih godina korištenje hormona se smanjilo. U SAD je broj propisanih recepata pao sa 61 milijun 2001. godine na 18 milijuna 2005. godine (181).<sup>13</sup> Ipak, zbog neznanja, inercije ili inzistiranja liječnika, i dalje ih uzima značajan broj žena bez klimakteričnih tegoba. Mali dio njih doživjet će štetu, no najveću štetu trpe društva koja su za beskorisnu namjenu potrošila, i još uvijek troše, ogromne količine novca.

### ***Lijekovi za osteoporozu***

Osteoporoza (postmenopauzalna) se definira kao stanje karakterizirano malom koštanom masom i propadanjem mikroarhitektonike koštanog tkiva, što dovodi do povećane lomljivosti kostiju i sklonosti prijelomima. Slično kao što su povišeni krvni tlak ili lipidi vezani uz veći rizik KV bolesti, tako ovdje smanjena mineralna gustoća kostiju nosi veću šansu za koštane frakture. Relevantan klinički ishod koji se razmatra u terapiji osteoporoze je, dakle, koštani prijelom, točnije rečeno osteoporotični koštani prijelom, pod kojim se podrazumijeva fraktura uz malu traumu jer je prijelom uz traumu većeg intenziteta očekivan i pri normalnoj gustoći kosti. Na pitanje koliko je prijeloma, od njihova ukupnog broja, uzrokovano osteoporozom, nije moguće odgovoriti jer o tome ne postoji dovoljno znanja (61). Naime, teško je standardizirati što se podrazumijeva pod prijelomom uz lakšu traumu. S druge strane, osteoporoza velikim dijelom nije evaluirana. Istraživanja u različitim sredinama i lokalni parametri ne postoje, nego se nekritički preuzimaju podaci koji uglavnom dolaze iz SAD, zajedno s tvrdnjom da je osteoporoza jedan od vodećih javnozdravstvenih problema.

Kad se govori o osteoporotičnim frakturama, važno je naglasiti da sve frakture nemaju isti značaj. Svaki prijelom nosi povećani morbiditet i troškove, no značajnije i dugoročnije narušavanje kvalitete života i porast mortaliteta vezan je uz prijelom kuka i klinički evidentan prijelom kralješka (182). Prijelomi kralješka (vertebralni prijelomi) su česti i u dvije trećine slučajeva prolaze neprepoznato, te se eventualno otkriju slučajno na rentgenskim snimkama kralješnice. Neprepoznati prijelomi ne nose rizik komplikacija i smrti, već su vezani uz bolove u leđima i, ako se ponavljaju, vode u deformitet kralješnice i pogrbljenost. Preostala trećina nosi povećanje mortaliteta, no ono je uglavnom vezano uz druge prateće bolesti (183). Jedini doista relevantan nepoželjni klinički ishod osteoporoze, u smislu morbiditeta i mortaliteta, je fraktura vrata bedrene kosti, tj. fraktura kuka. Kad je riječ o frakturi kuka, treba razlikovati onu vezanu uz

<sup>13</sup> Od 2003. u SAD se bilježi značajno smanjenje incidencije karcinoma dojke i to se dovodi u vezu s padom primjene HNL (181).

tzv. staračku (senilnu) osteoporozu i onu koja se javlja u sklopu postmenopauzalne osteoporoze, dakle u žena mlađe dobi. Prva je česta i ima ozbiljne posljedice – rizik smrti nakon prijeloma kuka u starijih osoba povećava se gotovo sedam puta, 20–25% pogođenih umire u prvih šest mjeseci nakon frakture, a značajan dio ostalih postaje ovisan o tuđoj pomoći (182). Međutim, glavnina terapijskog napora u vezi s osteoporozom danas je usmjerena na postmenopauzalnu osteoporozu, što znači na relativno mlađe žene iza pedesete godine. U toj populaciji prijelom kuka je rijedak (prosječni rizik prijeloma u postmenopauzi iznosi oko 0,4% ili jedna od 233 žene godišnje), a i prognoza je znatno bolja (57,184). Dakle, prije no što se počnu razmatrati lijekovi za osteoporozu, valja voditi računa o značajkama prijeloma koji su predmet njihove prevencije. Osim činjenice da sve frakture u osoba s osteoporozom nisu osteoporotične (neke bi nastale i bez osteoporoze), treba znati da oni prijelomi koji su češći, a to su prijelomi kralješka i drugi prijelomi osim kuka, imaju razmjerno malen klinički značaj, a fraktura kuka koja ima ozbiljniju prognozu, u postmenopauzalnih je žena rijetka.

Glavni je cilj lijekova za osteoporozu spriječiti koštane prijelome, a posredno, na što se često pozivaju njihovi promotori, smanjiti uz to vezani mortalitet. Ovi preparati povećavaju mineralnu gustoću kostiju. U primjeni je nekoliko skupina od kojih su najpotentniji i najčešće primjenjivani bisfosfonati, a među njima se najviše koristi alendronat. Evo kakav je njegov terapijski potencijal – nakon dvije godine uzimanja alendronat smanjuje broj fraktura kuka u žena s postmenopauzalnom osteoporozom za 0,4% (s 0,86% na 0,46%) (184,38). Svedeno na godinu dana, treba, dakle, liječiti oko 475 žena da bi se spriječio jedan prijelom. Niti u smislu statističke pouzdanosti, niti u smislu kliničke relevantnosti, alendronat u prevenciji frakture kuka ne bi zadovoljio kriterije djelotvornosti. Oni su bili ispunjeni tek kad je ovome pribrojen učinak na ostale prijelome, no kako je prije navedeno, njihov je klinički značaj malen. Nije nevažno napomenuti da se u pokusima s alendronatom i drugim lijekovima za osteoporozu nije istraživala redukcija stope smrtnosti. To je jasno jer ju je uz ovakve pokazatelje učinkovitosti nemoguće demonstrirati. Niti za jedan lijek za osteoporozu nije dokazano da smanjuje stopu smrtnosti, odnosno da produljuje život (185).

Iz sustavnog pregleda terapije postmenopauzalne osteoporoze vidljivo je da su drugi lijekovi koji se daju u ovoj bolesti još manje učinkoviti od alendronata (38). To vrijedi za druge bisfosfonate, kao i za raloksifen koji nema efekta na frakturu kuka i druge nevertebralne prijelome. Hormonsko nadomjesno liječenje kao terapija osteoporoze nije u spomenutom pregledu tijekom dvije godine pokazalo djelotvornost koja bi bila statistički pouzdana. U drugim pokusima i meta-analizama demonstrirana je (skromna) redukcija stope fraktura, no istovremeno je zbog drugih učinaka ukupna šteta od tih lijekova bila veća od koristi (178,179). Vitamin D pokazao je terapijsku vrijednost gotovo jednaku bisfosfonatima za prijelome kralješka, ali manju u ostalim prijelomima, tj. bio je ekvivalentan raloksifenu. Kalcij sam za sebe, nasuprot uvriježenom vjerovanju i reklami, u pokusima, a i u opservacijskim studijama nije dosegao značajan učinak na prevenciju koštanih fraktura (38).

Slično kao u KV terapiji, učinci lijekova za osteoporozu veći su u slučaju manifestne bolesti – kad su žene već doživjele prijelom kao posljedicu značajno smanjene gustoće kostiju. U populaciji bez frakture učinkovitost ovih pripravaka je zanemariva. Usprkos tome i unatoč činjenici da spadaju među najskuplje preparate za kroničnu terapiju, danas ih uzima velik broj žena.

## *Antidepresivi*

Depresija je psihijatrijski poremećaj čija su obilježja gubitak zadovoljstva, tuga, strah, bespomoćnost, umor, te narušena radna sposobnost i komunikacija s ljudima. Često se manifestira u obliku epizoda pogoršanja i poboljšanja, a nosi povećanu stopu samoubojstva.

Lijekovi protiv depresije – antidepresivi, u primjeni su već dulje vrijeme (MAO inhibitori, triciklički antidepresivi). Međutim, s pojavom skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS, engl. SSRI) krajem osamdesetih, nastao je na tom području pravi »bum«. Fluoksetin je postao najprodavaniji lijek u SAD i doživio je neviđeni publicitet. Kasnije je razvijeno više sličnih preparata i SSRI su postali jedna od najpropisivanijih grupa lijekova. Istisnuli su druge antidepresive i danas se njima liječi 95% bolesnika s depresijom. U nas je na tržištu šest preparata, koji s još nekoliko njima srodnih čine više od 20 tvorničkih proizvoda.

Antidepresivi se mogu smatrati simptomatskim lijekovima jer ublažavaju tegobe vezane uz bolest. Međutim, pripisuju im se i preventivna svojstva – tvrdi se da sprječavaju ponovne epizode depresije, a stvorena je i predodžba da mogu zaštititi od samoubojstva. Nažalost, djelotvornost ove skupine lijekova također je upitna. U stručnim krugovima predmet su kontroverza već godinama, kako u pitanju učinkovitosti, tako i štetnosti.

Ako krenemo od »čvrstih« kliničkih ishoda, a takav je svakako samoubojstvo, niti za SSRI, niti za tricikličke antidepresive nema dokaza o manjoj stopi suicida u osoba koje ih uzimaju. Analiza randomiziranih pokusa s antidepresivima iz baze podataka FDA, koja je uključila gotovo 20 000 pacijenata s depresivnim poremećajem, nije pokazala razliku između antidepresiva i placeba u broju samoubojstava i pokušaja samoubojstva (186). Ponovljena nekoliko godina kasnije, 2003., na više od 48 000 ispitanika s depresivnim poremećajem, opet nije našla razliku u stopi suicida između skupine na SSRI, skupine na drugim antidepresivima i skupine na placebo (187). Do istog zaključka došla su i europska istraživanja (188). Iako su neki psihijatri skloni pad stope samoubojstava u nekim zapadnim zemljama pripisivati rastućoj uporabi antidepresiva (za što nema osnove), ima stručnjaka koji upozoravaju da bi sami antidepresivi mogli imati suicidalni potencijal, a u tom smislu govore i neka istraživanja (50,51). Autori preglednog članka na temu antidepresiva i samoubojstava nisu našli jasnu pozitivnu, niti negativnu povezanost (189).

Što se tiče simptoma depresije, učinkovitost antidepresiva evaluira se uz pomoć standardiziranih upitnika, odnosno ljestvica procjene depresije. Pritom je neobično važno ukazati na činjenicu da je pozitivna placebo reakcija prisutna čak u oko 40% depresivnih bolesnika. Neto učinak antidepresiva u stvari je samo ono što se postiže povrhu toga. Irving Kirsch i suradnici napravili su analizu kratkoročne učinkovitosti šest najčešće propisivanih SSRI registriranih u SAD od 1987. do 1999. I oni su se poslužili kliničkim studijama priloženim zahtjevima za registraciju regulacijskoj agenciji (FDA); riječ je o bazi podataka koja pruža najbolju mogućnost evaluacije lijekova jer uključuje i neobjavljene studije. Testirani su pacijenti s težom slikom depresije tijekom prosječno šest tjedana, a ishod je procjenjivan pomoću jedne od najčešće primjenjivanih ljestvica procjene depresije. Na toj ljestvici koja ima 17 stupnjeva razlika između lijekova i placeba bila je 2 stupnja i SSRI su bili oko 20% bolji od placeba (fluoksetin samo 11%), što je po mišljenju istraživača, ali i stručnjaka FDA, razlika »od upit-

nog kliničkog značaja« (190). Do sličnih rezultata došla su i druga istraživanja na ovu temu. Pretpostavka da prosječno mala djelotvornost možda prikriva značajniji učinak u nekoj od podskupina nije se pokazala točnom (191). Rezultati su bili nedosljedni i prisutni u svega polovine do dvije trećine studija (87). Identificirano je selektivno publiciranje (negativni rezultati rjeđe su objavljivani) i metodološke slabosti studija u smjeru povećavanja učinka, pa su ionako skromni efekti demonstrirani u pokusima dodatno dovedeni u pitanje. Sasvim je moguće da mala prednost koju su ovi preparati pokazali u usporedbi s inaktivnim placebo, u stvari predstavlja metodološki artefakt (47,191).

Tvrđnju o nedjelotvornosti antidepresiva najjasnije je iznio spomenuti I. Kirsch u studiji objavljenoj 2008. godine koja je imala veliki medijski odjek (i u nas). Na sličan način kao u prethodnom istraživanju napravio je sustavni pregled efikasnosti četiriju najpopularnijih antidepresiva, s tim da je u analizi primijenio kriterije poznatog britanskog instituta za procjenu kvalitete u kliničkoj medicini – NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Pokazalo se da su ti antidepresivi nedjelotvorni, odnosno bezvrijedni u svim slučajevima depresije, osim onih najtežih. »Uzimajući u obzir ove podatke, čini se da je malo dokaza koji podupiru propisivanje antidepresivnih lijekova bilo kome, osim najteže depresivnim bolesnicima«, stoji u izvještaju te studije (192).

O učinkovitosti antidepresiva moglo bi se, dakle, govoriti samo u kontekstu teške depresije. U blagim poremećajima, u kojima se SSRI danas sve više propisuju, oni nemaju baš nikakve prednosti u odnosu na placebo. Prema smjernicama spomenutog instituta NICE, u blažim depresijama djelotvornost SSRI je nedokazana, a šteta se ne može isključiti, te se stoga ne preporučuju (193,194).

Razmatrajući dugoročne učinke antidepresiva, oni se mogu mjeriti učestalosti relapsa koji slijedi iza inicijalnog poboljšanja, i s druge strane, u kvaliteti kontinuiranog odgovora na terapiju. Studije koje su pratile dugoročne učinke antidepresiva došle su do sličnih rezultata kao i kratkoročne, isključujući time mogućnost da su efekti antidepresiva veći tijekom duljeg uzimanja (191). Činjenica je da učinak i antidepresiva i placeba slabi s vremenom i, suprotno uvriježenim uvjerenjima, brže u slučaju aktivnih lijekova nego u slučaju placeba. Još jedan fenomen koji relativira korist od psihofarmaka je sindrom ustezanja, tj. pogoršanje bolesti ili relaps nakon prekida terapije. Kad se to dogodi, konačni ishod liječenja može biti gori nego neliječenje (87).

U literaturi, naravno, ima meta-analiza, preglednih članaka i smjernica koje nalaze da su SSRI učinkoviti i korisni lijekovi. Ipak, znakovito je da autori sustavnog pregleda iz najcjelovitije baze podataka, Cochrane Collaboration, navode da su efekti antidepresiva vjerojatno precijenjeni, dok uvodničari uglednog medicinskog časopisa uzimaju u obzir mogućnost »da SSRI ne djeluju mnogo bolje od placeba« (195,194). U svakom slučaju, ako i imaju učinka, on je ekvivalentan starijoj generaciji znatno jeftinijih tricikličkih antidepresiva. Naime, i među antidepresivima postoje »stari« (triciklički antidepresivi, MAO inhibitori) i »novi« (uglavnom SSRI) preparati, među kojima postoji razlika u cijeni. Slično kao u slučaju antihipertenziva, djelotvornost tih grupa je podjednaka (196–198). Ipak se novi sve više primjenjuju jer je o njima stvorena određena predodžba. »Općenito, kliničari vjeruju da su noviji antidepresivi, posebno SSRI, efikasniji, da imaju dobroćudniji profil nuspojava i da su podnošljiviji za pacijente«, navode američki stručnjaci i dokazuju da je učinkovitost novih i starih skupina podjednaka, a što se tiče nepoželjnih učinaka, stariji pripravci jesu nešto slabije

podnošljivi, no nova generacija tricikličkih antidepresiva, još uvijek značajno jeftinija od SSRI, po intenzitetu nuspojava se od njih ne razlikuje (197).

Pokazalo se da je depresija čimbenik rizika za koronarnu bolest, kako za nastanak, tako za prognozu. Međutim, u pokusima antidepresivi nisu smanjili koronarni morbiditet i mortalitet, niti su to dokazala opservacijska istraživanja u kojima je uz tricikličke antidepresive pojava infarkta bila i nešto učestalija nego u kontrolnoj grupi (199–202). Prema tome, nema osnove za dovođenje antidepresiva u kontekst prevencije ili liječenja KV bolesti.

Nakon svega izloženog, opet se nameće pitanje kako to da se antidepresivi tako masovno propisuju. Znanstvenog i stručnog opravdanja za ekspanziju potrošnje kakvu vidimo zadnjih desetak godina jednostavno nema. Jedan od odgovora, odnosno razloga, je u tome da se naprosto koristi njihov placebo efekt. Nekoliko pojava govori tome u prilog. Kad se u studijama, što je rijedak slučaj, primijeni aktivni placebo (placebo s nuspojavama), razlika između lijeka i placeba postaje praktički beznačajna (195). S povećanjem doze lijeka ne dobiva se veći učinak, što govori protiv kemijskog, a za psihološki, odnosno placebo efekt antidepresiva (190). U skladu s placebo učinkom bilo bi i zapažanje da stopa općenitog terapijskog odgovora na SSRI (a i na placebo) u populaciji tijekom godina raste. Obzirom da se sastav lijekova nije promijenio, to se očito dogodilo zbog nekih drugih razloga. Možda zbog širenja informacija (ili dezinformacija) o čudesnom učinku novih preparata (191).

Ako se djelovanje antidepresiva doista može svesti na placebo, moglo bi se pomisliti da je i taj učinak vrijedan, da antidepresivi time ne gube svoja ljekovita obilježja i da ih treba primjenjivati. Zaboravlja se, međutim, da postoji mnogo jeftiniji placebo. To može biti gospina trava koja je djelotvorna i nema nuspojave (197), ali i drugi pripravci koji se mogu pripremiti na način da je njihova cijena značajno niža od SSRI.

### ***Antineoplastici***

Godine 1992. u jednoj sveobuhvatnoj analizi 3000 članaka, njemački biostatističar Ulrich Abel evaluirao je učinke kemoterapije na uznapredovale oblike najčešćih karcinoma. Utvrdio je da nema izravnog dokaza da lijekovi povećavaju preživljenje u slučaju proširenog oblika raka prostate, želuca, crijeva, dojke i pluća; u jednom rjeđem tipu karcinoma pluća i u karcinomu jajnika terapijski je učinak bio skroman (203). Abelova istraživanja nastavio je Ralph Moss, danas jedan od vodećih autoriteta na području kritike konvencionalne terapije raka i na području alternativnog liječenja malignih bolesti. U svojoj knjizi *Propitivanje kemoterapije* analizirao je pozitivne i negativne strane antineoplastika i došao do zaključka da se radi o vrlo toksičnim, skupim i minimalno učinkovitim preparatima čija primjena zahtijeva temeljitu reviziju (204). Nema naznaka da situacija kreće na bolje. Godine 2002. talijanski su autori analizirali antineoplastike odobrene u EU između 1995. i 2000. godine. Radilo se o svega 12 preparata, uglavnom za rijetke oblike malignoma, a zaključak je bio da nijedan nije pokazao veću djelotvornost ili manju toksičnost u odnosu na postojeće lijekove. Autori su konstatirali da novi antineoplastici »ne ispunjavaju očekivanja stvorena povećanjem temeljnog znanja« i »ne opravdavaju obećanja dana javnosti« (39). Iz opisa novoodobrenih lijekova protiv raka u Hrvatskoj može se razabrati da se radi o preparatima minimalne učinkovitosti – temozolomid produžuje život s 12,1 na 14,6 mjeseci, gemcitabin (u kombinaciji) s 5,9 na 6,4 mjeseci, a cetuksimab (u kombinaciji) odgađa rast tumora za 4,1 mjesec (32).

U jednom novijem članku Ralph Moss upozorava da su se zadnji bitniji iskoraci u farmakoterapiji neoplazmi (leukemije, Hodgkinova bolest) dogodili još prije trideset godina. »Stalno se odobravaju novi lijekovi, i premda je istina da mnogi od njih mogu dovesti do privremenog smanjenja tumora, tek za vrlo mali broj se pokazalo da će trajno eliminirati neki karcinom.« (85) Mossov stav o kemoterapiji podržavaju i drugi stručnjaci na ovom području. J. Bailar i E. Smith kažu: »35 godina intenzivnih i rastućih napora za poboljšanjem liječenja raka nije u konačnici imalo mnogo efekta na temeljni klinički ishod – smrt.« A. Braverman tvrdi da nema solidnog tumora neizlječivog 1976. koji bi bio izlječiv danas, te navodi: »Došlo je vrijeme da se reduciraju klinička istraživanja novih kemoterapijskih protokola za rak i baci kritički pogled na način na koji se danas primjenjuje antineoplastičko liječenje.« (86)

Kad bi trebalo izdvojiti uspješnije lijekove protiv malignih bolesti, tu bi se mogli ubrojiti citostatici za terapiju hematoloških neoplazmi i raka testisa, no na te bolesti otpada tek 2–4% svih malignoma (86). U slučaju raka dojke koji je čest, tamoksifen produžuje desetogodišnje preživljenje za 6–11% (39). Paklitaksel u kombinaciji povećava petogodišnje preživljenje žena s rakom jajnika za 30%; kemoterapija u trećem stadiju ove bolesti čini se da produžava život za oko 18 mjeseci (32,86). U jednom tipu karcinoma pluća (karcinom malih stanica) citostatici pružaju možda šest dodatnih mjeseci (86). Za većinu drugih čestih tumora, kao što su rak crijeva, želuca, česti karcinomi pluća, rak jednjaka i gušterače, kemoterapija nema gotovo nikakvog efekta (85,86). Kad je riječ o karcinomima probavnog sustava, u posljednjih se pet godina nije pojavio niti jedan preparat koji bi značajno poboljšao izgled oboljelih (32). Nerijetko se citostatici uporno daju beznadno bolesnim, terminalnim pacijentima u kojih pouzdano nemaju nikakav koristan učinak (205). U nedostatku produljenja života, zagovornici antineoplastičke terapije opravdavaju njenu primjenu poboljšanjem kvalitete života. Uz poznate nuspojave, pitanje je koliko je ta kvaliteta doista bolja.

## ***Ostali lijekovi***

### *Antiastmatici*

Lijekovi koji se primjenjuju za liječenje astme i kroničnog opstruktivnog bronhitisa (KOPB) djeluju simptomatski, tj. olakšavaju disanje i smanjuju kašalj. Tvrdi se da reduciraju ponavljanje nove epizode bolesti (egzacerbaciju). Niti za jedan od tih preparata nije dokazano da zaustavlja pogoršanje plućne funkcije i da produžuje život. Pretpostavka je da bi se to dogodilo da su ispitanici dulje praćeni (sve studije su trajale relativno kratko), no isto je tako moguće da bi se u tom slučaju ispoljili i štetni kardiovaskularni učinci registrirani u opservacijskim istraživanjima (beta-2 agonisti) (60,206).

### *Drugi kardiovaskularni lijekovi*

U kardiologiji se, osim prije navedenih, koriste i drugi, većinom simptomatski lijekovi, primjerice nitrati, digitalis i antiaritmici. Ti preparati također ne produžuju život. Iznimke su neki noviji lijekovi iz skupine beta blokatora i ACE inhibitora koji su u kardijalnoj dekompenzaciji ili nakon infarkta pokazali značajniji učinak na bitne kliničke ishode.

## *Ostali psihijatrijski lijekovi*

Uz antidepresive, u psihijatriji se koriste i druge grupe lijekova, kao što su sedativi, anksiolitici i antipsihotici. Ne treba posebno obrazlagati tvrdnju da ne liječe – osnovna bolest i problem koji ju je uzrokovao ostaju nedirnuti. Ovo su simptomatski lijekovi koji pacijentima ublažavaju smetnje, iako se i tu vode polemike o učinkovitosti i nužnosti današnje široke primjene, naročito skupih novih pripravaka kakav je primjerice olanzapin, čija prodaja vrtoglavo raste u cijelom svijetu, bez pravih dokaza o prednosti nad starijim psihofarmacima (207).

## *Analgetici i antireumatici*

Lijekovi protiv bolova i reumatizma (nesteroidni antireumatici, NSAR) tipični su simptomatski lijekovi koji kratkoročno smanjuju tegobe. Smatra se da dugoročno, zbog uklanjanja zaštitnog mehanizma bola dovode do ubrzanog propadanja zglobne hrskavice, čije oštećenje neki iz te grupe preparata uzrokuju i izravno. Opioidni analgetici, poglavito u obliku naljepaka, danas se preporučuju u malignoj, ali i u nemalignoj boli, iako su klinička iskustva pokazala problematičnu djelotvornost i značajne nuspojave.

## *Antibiotici*

Antimikrobni lijekovi nesporno su učinkoviti i potrebni u dobro indiciranim slučajevima. Međutim, daju se mnogo češće nego što je potrebno i u takvim su situacijama beskorisni.

Akutne upale gornjih dišnih putova vodeći su razlog za primjenu antibiotika. U nas se one liječe antibiotikom u oko 66% slučajeva. Za akutnu upalu sinusa liječnik obiteljske medicine u 90% slučajeva propisuje antibiotik, iako je ta bolest najčešće uzrokovana virusima i u dvije trećine bolesnika prolazi bez liječenja (208). 70% bolesnika s upalom ždrijela u SAD dobiva antibiotik, a streptokok je uzročnik samo u 10–20% slučajeva; ostalo su virusne infekcije na koje antibiotici ne djeluju (209). U slučaju težih simptoma i dužeg trajanja bolesti, što upućuje na bakterijsku infekciju, antibiotici su indicirani i pokazalo se da su starije i jeftinije klase uglavnom jednako djelotvorne kao nove i skupe. Primjerice, u težim oblicima sinusitisa jednako su učinkoviti trimetoprim/sulfametoksazol ili eritromicin, u usporedbi s višestruko skupljim amoksiklavom ili cefuroksimom, odnosno azitromicinom (208). Ipak, većinom se propisuju novi preparati. U nas se, više nego u zapadnim zemljama, uobičajilo davanje skupih antibiotika širokog spektra, umjesto jeftinog i djelotvornog penicilina.

Rezultat ovakve prakse nije samo nepotreban financijski izdatak, opterećivanje pacijenata i nuspojave, već i mnogo dalekosežnija pojava stvaranja otpornosti bakterija. Razvoj rezistencije na antibiotike zahtijeva potragu za novim lijekovima i predstavlja prijetnju mogućeg gubitka kontrole nad zaraznim bolestima.

## *Antivirusni lijekovi*

Dometi farmakologije u borbi protiv virusnih bolesti, počevši od gripe, pa do meningoencefalitisa, vrlo su ograničeni. Za vrlo skupe lijekove koji se koriste u liječenju hepatitisa C, primjerice, nije utvrđeno da smanjuju potrebu za presađivanjem jetre ili produljuju preživljenje (210). Skraćenica terapijske sheme za liječenje AIDS-a nosi

naziv HAART, u prijevodu – vrlo djelotvorno antiretroviralno liječenje. Liječnici oduševljeno govore o »dojmljivim« rezultatima tog liječenja koje je »posve promijenilo naš pogled na tijek zaraze HIV-om«, naglašavajući da ono zaustavlja napredovanje bolesti, poboljšava kvalitetu života i produljuje život (211). Ne bi bilo zgoroga malo više realnosti i suzdržanosti, jer činjenica je da se tom terapijom virus ne može eliminirati iz organizma, dakle da nema izliječenja, a za održavanje nemjerljive razine virusa u krvi potrebno je doživotno svakodnevno uzimanje kombinacije nekoliko iznimno skupih lijekova koji imaju neugodne nuspojave i podliježu brzom razvoju virusne otpornosti.

### *Cjepiva*

Čitav niz znanstvenika i liječnika sumnja ili su uvjereni da cijepljenje ne pridonosi prevenciji bolesti zbog kojih se primjenjuje. Ukazuju na činjenicu da dokazi o djelotvornosti vakcina, a onda i utemeljenje za rutinsko cijepljenje zdravih ljudi uglavnom ne postoji (212). Svjedoci smo uvođenja novih obaveznih cjepiva za bolesti koje ne predstavljaju veće javnozdravstvene probleme ili se mogu rješavati na učinkovitije i racionalnije načine (hepatitis B, HPV infekcija) (64,213).

## **Zaključno o djelotvornosti lijekova**

»Medicini ne polazi za rukom izliječiti kardiovaskularne poremećaje, većinu malignih bolesti, artritis, odmaklu cirozu jetre, pa čak ni običnu prehladu«, pisao je početkom sedamdesetih godina 20. stoljeća Ivan Illich (214). Očigledno se od tada ništa nije promijenilo. Usprkos silnoj ekspanziji farmakoterapije koja se dogodila u međuvremenu, njeni su dometi i danas većim dijelom ograničeni na akutne, poglavito bakterijske bolesti i na ublažavanje simptoma, dok najčešćim patološkim stanjima, u prvom redu srčanožilnim i malignim bolestima i dalje ne uspijeva odgovoriti. Djelotvornost mnogih lijekova je minimalna, a najupitnija je upravo za najčešće propisivane preparate, one koji predstavljaju najveći teret za zdravstvene sustave. To su lijekovi za prevenciju nepoželjnih kardiovaskularnih događaja. U razdoblju od nekoliko godina koliko se obično testiraju, redukcija neželjenih događaja je vrlo mala, naročito za zdrave i niskorizične osobe. Skupine koje se smatraju visokorizičnima, a to su npr. stariji muškarci s preživjelim infarktom ili dijabetičari pušači s hipertenzijom, uz pomoć statina ili antihipertenziva smanjit će šansu KV događaja s oko 4% na oko 2,5–3% godišnje, što znači da ih treba liječiti stotinjak ili nešto manje godišnje za prevenciju jednog neželjenog događaja. Da bi se spriječila jedna smrt bit će potrebno liječiti dvjestotinjak, pa i do nekoliko stotina takvih osoba (osim za neke preparate u izabranim skupinama bolesnika). Niskorizična populacija, primjerice zdravi ljudi srednje dobi s umjereno povišenim tlakom, pušači s blagom hiperlipidemijom ili osobe sa značajnijom hiperkolesterolemijom bez drugih faktora rizika, uz terapiju će reducirati godišnji rizik neželjenog događaja tek s oko 0,8% na 0,5%, a žene i manje, što je ekvivalentno liječenju nekoliko stotina takvih ljudi godišnje za jedan infarkt ili inzult, bez učinka na produljenje života. Ista situacija postoji u praksi kad je bolesnicima različitim medicinskim intervencijama KV rizik već smanjen na razinu ili gotovo na razinu zdravih ljudi (215,216). Stabilnim koronaropatima nakon revaskularizacije, uz antihipertenziv i aspirin, uvođenje statina (ili obrnuto) vrlo vjerojatno ne donosi nikakvu dodatnu korist.

Neobično je važno ukazati na neke odrednice koje dodatno umanjuju, odnosno relativiraju efekte preventivne farmakoterapije. Prvo, skromni kakvi jesu, rezultati istraživanja još uvijek su precijenjeni jer dolaze od proizvođača lijekova koji u značajnoj mjeri financiraju terapijske pokuse. Pristranost u kliničkim istraživanjima je dobro dokumentirana i vrlo je značajna.<sup>14</sup> Učinkovitost lijekova je objektivno manja i stoga što su njihovi pokazatelji dobiveni u strogo kontroliranim uvjetima i malo je vjerojatno da se mogu ponoviti u stvarnom svijetu kliničke prakse. Pretpostavke, pa i tvrdnje promotora ovih preparata da će oni u duljem razdoblju primjene imati veći korisni učinak, obzirom da efekt s godinama raste, predstavljaju tek spekulaciju koja može i ne mora biti točna (moguća je i kasna pojava nekog neželjenog svojstva). Priznajući da su u određenim stanjima i za određene populacije preventivni lijekovi korisni i potrebni, kad bi se općenito trebalo izjasniti o učinkovitosti preventivnih kardiovaskularnih (i nekih drugih) preparata, formulacija najbliža istini bila bi da su »možda slabo djelotvorni«. »Slabo« zbog svog realno skromnog učinka, a »možda« zbog pristranosti koja je ugrađena u istraživanje lijekova.

Konačno, kad se govori o djelotvornosti lijekova, treba imati na umu da se radi o kompleksnoj i višedimenzionalnoj kategoriji koju nije jednostavno definirati. Osim toga, djelotvornost ne egzistira izolirano i kao apsolutna kategorija. O njoj se može suditi tek u kontekstu cijene određenog preparata i usporedbe s djelotvornošću i cijenom drugih medicinskih i nemedicinskih intervencija koje imaju isti zdravstveni ishod. Riječ je, dakle, o isplativosti, koja uz istu djelotvornost može varirati od niske do visoke, odnosno od krajnje neprihvatljivog do vrlo racionalnog i poželjnog načina liječenja.

## (NE)ISPLATIVOST LIJEKOVA

O cijenama i isplativosti lijekova liječnicima i javnosti govori se vrlo rijetko s pozicija znanosti i struke. Zavod za zdravstveno osiguranje povremeno će upozoriti liječnike opće medicine na rastrošnost ili će im ograničiti izdatke za farmakoterapiju. Novine će objaviti podatke o povećanju izdataka za lijekove, a ministarstvo zdravstva najaviti mjere za njihovo ograničavanje. Međutim, sustavni pristup ovome problemu u praksi se ne primjećuje. To ne treba čuditi ako imamo na umu nekoliko stvari. Prvo, oduvijek je bilo na neki način neprimjereno, pa i neetično, spominjati novac u kontekstu zdravlja i liječenja. Drugo, problem troškova farmakoterapije eskalirao je i postao aktualan tek u najnovije vrijeme, od kad se približio razini nepodnošljivosti za društvo. I konačno, proizvođačima lijekova koji imaju velik utjecaj na medicinsku znanost, edukaciju, politiku i medije, problematiziranje ove teme nije u interesu.

Međutim, cijena farmaceutskog preparata, odnosno liječenja itekako je realna kategorija i vrijednost lijeka nemoguće je procijeniti bez podatka o koštanju. Poznavanje troška određene farmakoterapijske intervencije neophodan je element njezine evaluacije, neovisno radi li se o olakšanju zdravstvene tegobe, izlječenju bolesti ili o prevenciji nepoželjnog kliničkog događaja u budućnosti, gdje je potonje naročito važno jer se tretira velika populacija tijekom dugog vremenskog razdoblja, što ima značajne financijske posljedice. Ekonomska analiza potrebna je i onda kad nam nisu poznati eventualni alternativni postupci, a nezaobilazna je u situaciji u kojoj oni postoje i

<sup>14</sup> Vidi str. 132.

kad je usporedba medikamentoznih i nemedikamentoznih procedura s istim ili sličnim ishodom uvjet bez kojeg nema racionalnog odlučivanja na području liječenja i prevencije. Začuđujuće, ali ne slučajno, kad se radi o isplativosti lijekova nemamo se na što osloniti. Za velik broj lijekova nema ekonomske evaluacije. Za neke ona postoji, i to u formi farmakoekonomske analize. Međutim, farmakoeconomika, nova interdisciplinarna grana koja bi nam trebala pružiti ekonomske parametre i orijentaciju za odlučivanje o ekonomičnosti određene farmakološke intervencije, sasvim je mlada i još nerazvijena znanstvena disciplina. Metodologija kojom se koristi iznimno je složena, neprecizna i ne omogućuje realan uvid u isplativost medikamentozne terapije.<sup>15</sup> Rabe se složeni modeli koji uzimaju u obzir izravne i neizravne troškove bolesti i premda barataju teško financijski izrazivim kategorijama poput izgubljene godine života ili izgubljene kvalitetne godine života, i ne uspoređuju alternativne postupke, farmakoekonomske analize često se hrabro upuštaju u eksplicitne tvrdnje o isplativosti skupih preparata, između ostaloga i onih za prevenciju bolesti.

Zaobilazeći i ovdje prevladavajući pristup procjeni isplativosti lijekova, na jednostavniji će se i eksplicitniji način (koji koriste i neki istraživači u ovom području), pokušati pokazati kolika je ekonomičnost liječenja nekima od danas najpopularnijih preparata. Kad se radi o lijekovima za prevenciju, financijski izdatak po osobi za određeni preparat u definiranom vremenskom razdoblju pomnožit će se s brojem osoba koje je u tom roku potrebno liječiti za sprječavanje jednog incidenta. Tako će se dobiti novčani iznos koji treba platiti da bi se, u okolnostima iz kliničkih studija i u skladu s njihovim rezultatima, spriječio jedan nepoželjni klinički događaj. Pri tom treba uzeti u obzir da je trošak u stvarnosti veći jer uz samu cijenu lijeka podrazumijeva i dodatne izdatke koji idu uz liječenje, a valja voditi računa i o činjenici da su rezultati kliničkih pokusa precijenjeni zbog pristranosti. Tako je sprječavanje jedne osteoporotične frakture alendronatom koji je testiran u pokusima industrijskog porijekla i čija primjena podrazumijeva i trošak dijagnostike i nadzora, značajno skuplje od umnoška cijene lijeka i broja liječenih. Ako se ipak uzmu u obzir samo ta dva parametra, računajući s cijenom iz 2008. godine, ovaj preparat koji danas uzima velik broj žena s utvrđenom osteoporozom u postmenopauzi, u razdoblju od dvije godine prevenira frakturu po cijeni višoj od 50 000 kn (do 2007. godine – 90 000 kn) (38,184). Veliku većinu tih prijeloma čine oni bez većeg kliničkog značaja.

Kad je riječ o terapiji statinima, kao osnova za računanje može se uzeti jedna od najvažnijih studija primarne prevencije, ASCOT-LLA. Tijekom 3,3 godine atorvastatinom (10 mg) su tretirani hipertoničari, od kojih su jedna četvrtina bili i dijabetičari. Prema tom istraživanju, uz 185 liječenih za jedan KV događaj godišnje, i uz cijenu atorvastatina iz 2008., jedan bi nesmrtonosni infarkt ili inzult stajao oko 145 000 kn (do 2007. – 320 000 kn). To je, dakle, okvirna cijena koju hrvatsko zdravstvo plaća, ili je plaćalo, da bi se spriječio jedan takav događaj u uvjetima koji su opisani u studiji. Kad se radi o vaskularnim bolesnicima, odnosno onima s većom šansom KV događaja kakvi su bili u HPS studiji, uz petogodišnje liječenje, 111 bolesnika za jedan događaj godišnje i cijenu 40 mg simvastatina, izdatak za jedan infarkt ili inzult od kojih je svaki treći bio fatalan, iznosi oko 150 000 kn (do 2007. – 290 000 kn).

Znajući da antihipertenzivi u skupini sa srednjim KV rizikom na oko 150 liječenih sprječavaju jedan incident godišnje, primjenom najpopularnijeg antihipertenziva,

<sup>15</sup> Vidi str. 92.

lizinopriila, za jedan prevenirani inzult ili infarkt plaćamo vjerojatno oko 120 000 kn. Ako se radi o liječenju osoba srednje dobi s blago ili osrednje povišenim tlakom bez drugih čimbenika rizika, cijena spriječenog događaja je gotovo 200 000 kn. Ovdje treba naglasiti da u istim okolnostima uz izbor jednakovrijednog, a višestruko jeftinijeg klortalidona (diuretik), jedan spriječeni događaj stoji vjerojatno oko 30 000, odnosno oko 50 000 kn. Na ovom primjeru jasno se vidi da cijena lijeka bitno određuje njegovu isplativost i da odluka o uvođenju farmakoterapije presudno ovisi o tome na koji preparat pri tome mislimo. Najneracionalnija je strategija tretiranja niskorizičnih pacijenata skupim lijekovima. U takvim okolnostima, primjerice, uvođenje perindopriila dobro zbrinutim i stabilnim koronaropatima, kako to preporučuje EUROPA studija i stručni autoriteti, proizvodi trošak od oko 300 000 kn po jednom preveniranom KV događaju.

Ove velike brojke, o kojima nikad nitko ne govori ni liječnicima ni javnosti, nisu nimalo preuveličane. Slični podaci mogu se naći u literaturi. Tom Marshall je 2003. godine napravio analizu i usporedbu isplativosti različitih medikamentoznih intervencija za prevenciju koronarne bolesti (217). Računao je na primjeru osoba s petogodišnjim rizikom koronarnih događaja od 10% (npr. muškarac nepušač i nedijabetičar s tlakom 160/98 mm Hg i kolesterolom 6,5 mmol/l), u kojih je prema tekucim britanskim smjernicama za prevenciju koronarne bolesti indiciran aspirin, antihipertenziv i statin. Usporedio je sljedeće terapijske opcije: 1. aspirin, 2. tiazid (diuretik) i atenolol (početna antihipertenzivna terapija), 3. tiazid, atenolol i enalapril (pojačana antihipertenzivna terapija), 4. simvastatin i 5. klopidogrel (antitrombocitni agens). Za svaku od spomenutih varijanti uzeo je u obzir cijenu i potencijal smanjenja šanse za infarkt, novonastalu anginu pektoris i srčanu smrt. Došao je do zaključka da aspirin sprječava koronarni događaj po cijeni od 3500 britanskih funta, početna antihipertenzivna kombinacija po cijeni od 12 500 funta, pojačana 18 300 funta, klopidogrel 60 000 funta, te simvastatin (40 mg) po cijeni od 61 400 funta. Zamjena ili dodatak skupljih antihipertenziva, npr. antagonista kalcija, povisuje cijenu antihipertenzivnog režima do razine cijene statina.

Autor je pošao i dalje i uz pomoć modela koji uzima u obzir porast koristi liječenja u odnosu na porast troškova (engl. incremental cost effectiveness), pokazao je kako raste cijena po koronarnom događaju kad se lijekovi, odnosno navedene terapijske opcije kombiniraju. Naime, dodavanje svakog novog lijeka sve manje pridonosi prevenciji bolesti, dok se cijene linearno zbrajaju. Aspirin sprječava 32% srčanih događaja kad se primjenjuje sam, a samo 5% kad se uvede povrh antihipertenziva, statina i folne kiseline (218). Kad se aspirinu doda inicijalna terapija hipertenzije, cijena preveniranog događaja penje se na 12 000 britanskih funta. Doda li se tome enalapril, trošak po događaju raste na 33 900 funta. Ako se uz to uvede simvastatin, dolazi se do cijene od 122 400 funta (!) po infarktu ili novonastaloj angini pektoris. Pod uvjetom da se u cijeloj shemi aspirin zamijeni klopidogrelom, cijena jednog događaja iznosit će ni manje ni više nego 527 200 funta (!). Ovi enormni iznosi rezultat su činjenice da dodatak novog agensa pridonosi vrlo malo daljnjem smanjenju rizika koji je već reducirano primjenom prethodnih lijekova. Autor istraživanja zaključio je da su statini i klopidogrel neisplativi u prevenciji koronarne bolesti čak i u visokorizičnih pacijenata u usporedbi s aspirinom i jeftinim antihipertenzivima. Racionalna strategija za medikamentoznu prevenciju koronarne bolesti, po njegovu mišljenju, sastoji se u primjeni aspirina, diuretika i beta blokatora (217).

U natjecanju u neisplativosti preventivne farmakoterapije, antidijabetici bi bili najozbiljniji kandidat za pobjednika. Imajući u vidu njihovu nisku učinkovitost i visoku cijenu (naročito inzulina), trošak spriječenog događaja, npr. infarkta ili laserske fotokoagulacije mrežnice u tipu II šećerne bolesti, još je skuplji od onog po kojem KV događaje preveniraju statini i antihipertenzivi. Dodavanje lijekova, koje je uobičajena praksa u liječenju dijabetičara, proizvodi ovdje enormne troškove kojima treba pridodati i one za liječenje nuspojava, a sve zajedno često s minimalnim ili nepostojećim efektom na glikemiju i na kliničke ishode.

Kad se analizira isplativost KV lijekova, u obzir treba uzeti cijenu usporedivih nemedikamentoznih intervencija kao što su prestanak pušenja, tjelesna aktivnost, dijeta, smanjen unos soli, redukcija težine itd. U takvom razmatranju, a to se naročito odnosi na prestanak pušenja, već i aspirin, a kamoli blokator AT receptora i statin, postaju ne samo neisplativi, nego biva jasno da ta skupa farmakoterapija predstavlja veliku rastrošnost. U vezi s prijelomima kostiju, za tjelesnu aktivnost i mjere prevencije pada u starijih osoba vrlo vjerojatno bi se dala demonstrirati veća isplativost nego za bisfosfonate. Kad je riječ o placebo, nema sumnje da bi tablete s brašnom bile ekonomičnije od antidepresiva koji proždiru milijarde dolara godišnje. I za puno manje od 38 000 USD, koliko se uglavnom bespotrebno troši na kemoterapiju u zadnjoj godini života bolesnika s rakom (205), dali bi se organizirati programi podrške koji bi mnogo više značili za kvalitetu njihova života i života njihovih obitelji.

Slijedom rasprave o djelotvornosti preventivnih lijekova, i ovdje bi se moglo ustvrditi da su oni isplativi i da je njihova primjena opravdana u skupinama bolesnika i vrlo ugroženih zdravih ljudi, uz uvjet da je cijena preparata niska. Isplativost lijekova pada što je populacija korisnika zdravija i što je cijena priprema viša. Za skupe lijekove na ovom području općenito se može reći da su neisplativi. Njihovo masovno propisivanje predstavlja neekonomičnost golemih razmjera i pridonosi neefikasnosti zdravstvenog sustava. Rastrošnost u farmakoterapiji rezultat je činjenice da se cijena, odnosno isplativost lijekova u znanosti zaobilazi, prikazuje na pogrešan način ili se u studijama djelotvornosti implicira i sugerira bez ikakvih argumenata. Još je važnije da se ta tema u medicinskoj edukaciji sustavno prešućuje i o njoj se ne otvara argumentirana stručna rasprava. Pri kupnji svakog proizvoda cijena je jedan od osnovnih elemenata u odlučivanju, no liječnici, naročito specijalisti, stavljeni su u poziciju da propisujući, odnosno »kupujući«  
lijek o tome uopće ne razmišljaju. Kao što se zdravo za gotovo uzima da su statini ili hipoglikemici djelotvorni, tako se podrazumijeva i da su isplativi. Liječnici samo slijede apriorni i paušalni stav struke po kojem »je dokazano da polifarmakološka terapija smanjuje rizik u bolesnika s vrlo visokim rizikom, te (da) je ona nužna za postizanje maksimalnog smanjenja rizika« (81) i pravilo po kojem »osobe liječene u rutinskoj praksi moraju biti podvrgnute svim načinima liječenja, uvedenim za stanje koje se liječi« (219). To u praksi dovodi do toga da kliničari rutinski uvode statine i automatski dodaju antihipertenziv na antihipertenziv i hipoglikemik na hipoglikemik, ne posjedujući nikakvo znanje niti svijest o tome da proizvode silne troškove za društvo i da su aktivni sudionici velike rastrošnosti čiji je rezultat uskraćivanje zdravstvenih usluga pacijentima u potrebi i nizak iznos vlastitih plaća.