

Lijekovi – previše, nepotrebno, štetno

Lidija Gajski

Dom zdravlja Zagreb-Centar

Sažetak

Potrošnja lijekova u čitavom svijetu raste. Kričička analiza otkriva da se često primjenjuju nepotrebno i da im je djelotvornost minimalna, nejasna ili je nema. Istodobno, stvaraju sve veću štetu. Uzrok tog stanja jeste činjenica da su sistemom medicinske znanosti, edukacije, prakse i politike zavladaali proizvođači lijekova. Cilj i svrha zdravstvenih sistema i medicine postaje zarada vlasnika kompanija, dok liječenje i sprečavanje bolesti odlazi u drugi plan. Rješenje je u isključivanju utjecaja privatnog sektora iz svih vitalnih segmenata medicine i zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: farmakoterapija, djelotvornost lijekova, štetnost lijekova, sukob interesa

Zdravstvena potrošnja danas predstavlja veliko opterećenje za sve države. Njezin udio u bruto domaćem proizvodu (BDP) razvijenih zemalja iznosio je 2009. godine oko 11%, najviše u SAD-u – čak 17,6% ili 7.960 \$ po stanovniku. Hrvatska je te godine za zdravstvo izdvojila 7,8% BDP-a, odnosno 1.556 \$ po stanovniku, što je usporedivo s izdvajanjem zemalja istočne Evrope (1). Najveća je teškoća u vezi sa zdravstvenom potrošnjom u tome što neprestano raste, i to po stopi većoj od rasta BDP-a. Osnovni su razlozi starenje populacije,

sve veća očekivanja ljudi, te stalno uvođenje nove tehnologije. Većina evropskih država između 2000. i 2009. povećala je izdvajanje za zdravstvo za 30–40%. Hrvatska je za tu namjenu 2000. godine trošila 847 \$ po stanovniku, a 2009. već gotovo dvostruko više (1).

U strukturi zdravstvene potrošnje jedna od najbrže rastućih stavki jesu lijekovi. Stopa njihova rasta bila je najbrža u devedesetim godinama i početkom XXI st. Posljednjih godina vlade ulažu veliki napor u obuzdavanje rashoda za lijekove; između ostalog značajno su im snizile cijenu. No, kako je u međuvremenu porasla potrošnja, uspjele su usporiti tek brzinu rasta izdataka. U Hrvatskoj se izdvajanje za farmakoterapiju između 2004. i 2011. povećalo za 33% i danas iznosi više od pet milijarda kuna godišnje. To je 1,4% BDP-a ili više nego što Hrvatska odvaja za znanost i visoko obrazovanje. Prije desetak godina prosječno je svaki drugi stanovnik Hrvatske uzimao dnevnu dozu lijeka; danas gotovo svaki (2,3).

U razvijenom svijetu najviše se novca troši na pripravke za liječenje i sprječavanje srčanožilnih bolesti, a slijede psihofarmaci. Najviše cijene i najbrži rast bilježe lijekovi za zloćudne bolesti, te oni za rijetka metabolička oboljenja, gdje se cijena godišnje terapije mjeri u milionima kuna. Najprodavanije klase lijekova jesu one za snižavanje krvnog pritiska (antihipertenzivi) i holesterola (hipolipemici) (2). Ako im se pribroje preparati za smanjenje šećera u krvi (antidijabetici), dolazimo do brojke od 81,2% od svog novca za lijekove na recept koji se troši u tipičnoj ordinaciji opće medicine u Zagrebu (4). Upravo za ove najpopularnije, ali i za druge lijekove, može se pokazati da su u velikom broju stanja za koja se danas propisuju, skromne ili upitne djelotvornosti.

Djelotvornost savremene farmakoterapije

Među lijekovima koji su danas u primjeni postoje vrlo efikasni i korisni pripravci. Inzulin doslovno spašava živote ljudi oboljelih od mladenačkog tipa dijabetesa, hormon štitnjače održava na životu bolesnike s hipotireozom, antibiotici i antituberkulotici vrlo su učinkoviti, nerijetko spasonosni lijekovi. Analgetici su korisni jer smanjuju bol, antiastmatici gušenje i kašalj, antiulkusni pripravci bol i žgaravicu u slučaju želučanih oboljenja. Međutim, ovdje je riječ o preparatima koji su uvedeni prije više decenija. Usprkos hvalospjevima savremenim lijekovima i epitetu “pametni” koji im se pripisuje, u

posljednjih nekoliko decenija malo je toga novog u farmakoterapiji. Nove su klase antihipertenziva ekvivalentne starim diureticima i beta blokatorima iz šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća. (5). Ne postoje dokazi da su novi antidepresivi učinkovitiji od starih (6). Sistemski pregledi iz Cochranove baze podataka (najvjerodostojnija baza podataka o efikasnosti medicinskih postupaka) ne nalaze razliku između najnovijih inzulina dobijenih genskom tehnologijom, i onih klasičnih, štaviše, nema razlike niti u odnosu na svinjske i goveđe inzuline koji su se primjenjivali prije nekoliko decenija (7). Malo je novoga među antibioticima. Kritičari hemoterapije tvrde da se posljednji značajan napredak u liječenju raka dogodio prije četrdesetak godina (8). Analize novoregistriranih antineoplastika u EU pokazale su da nisu djelotvorniji niti manje toksični u odnosu na postojeće (9, 10). Nova skupina tzv. bioloških lijekova nije ni približno ispunila očekivanja. Gomila farmaceutskih preparata koja se nalazi na tržištu nije rezultat uspjeha u liječenju bolesti i inovativnosti, već naprotiv, izraz terapijske nemoći i nekreativnosti proizvođača kojima nije cilj pronaći efikasan lijek, već pripravak koji se može prodati. Tržište je preplavljeno sličnim preparatima, kopijama onoga što se dobro prodaje i redovno ne donose bitniju novu vrijednost (11).

Rast troškova farmakoterapije s jedne strane posljedica je činjenice da neprestano kupujemo nove lijekove, koji, istina, jesu potrebni i djelotvorni, ali nisu bolji od prethodnika i značajno su skuplji. S druge strane, i puno važnije, u primjeni je sve više nepotrebnih i neefektivnih farmaka. Taj je fenomen, još uvijek nedovoljno prepoznat, eskalirao unatrag dvadesetak godina otkad se farmaceutska industrija, koja je prethodno "potrošila" stvarno bolesne ljude, orijentirala na zdravu populaciju. Nudi joj pripravke koji bi trebali spriječiti pojavu bolesti u budućnosti, npr. lijekove za snižavanje pritiska za sprečavanje moždanog udara, one za spužtanje holesterola za prevenciju srčanog infarkta, preparate za snižavanje šećera protiv otkazivanja bubrega i sljepoće, lijekove za osteoporozu za prevenciju prijeloma kosti, cjepiva za sprečavanje zaraznih bolesti itd. Na području kurative nema većih teškoća s procjenom djelotvornosti lijekova jer tegoba ili aktuelna bolest uz terapiju nestaju ili ne nestaju. Kad je riječ o preventivi, ta je procjena puno kompleksnija, izvan dosega je laičkog, ali i profesionalnog, ljekarskog iskustva, pa tu zavisimo od znanstvenih dokaza, odnosno od kliničkih istraživanja. A ona su osmišljena i provedena u režiji proizvođača i demonstriraju

djelotvornost i korisnost i onda kad je realno nema.

Tako nam se kao vrijedni i neophodni nude antihipertenzivi, hipolipemici i aspirin, koji na nivou klase prosječno smanjuju vjerovatnost nepoželjnog srčanožilnog događaja (npr. infarkta ili inzulta) za kardiovaskularne bolesnike s oko 4% na oko 2,5–3% godišnje, a za ljude bez kardiovaskularne bolesti s oko 0,8% na 0,5% godišnje. To znači da ovim pripravcima treba liječiti 50–100 bolesnika, odnosno 250–1000 zdravih ljudi da bi se prevenirao jedan nepoželjni srčanožilni događaj u godini dana (12). Ne postoje dokazi da ovi lijekovi u zdravoj populaciji produžuju život. Znanstvenik koji je analizirao 20 velikih studija s antihipertenzivima izračunao je da tridesetogodišnja terapija produžuje život za 12 dana (13). Autori sistemskog pregleda iz Cochraneove baze podataka našli su da liječenje bolesnika do ciljnih vrijednosti pritiska nižih od 140–160 / 90–100 mm Hg ne smanjuje pobol i smrtnost, što znači da se spuštanje pritiska ispod navedene vrijednosti ne isplati (14). To je u suprotnosti s kliničkim smjernicama za liječenje hipertenzije koje nalažu sve niže vrijednosti pritiska; preporukama iz 2007. kao optimalan proglašen je onaj niži od 120/80 (15). Da bi se postigao, potrebno je koristiti više lijekova i terapiju uvoditi ljudima kojima se ranije nije davala. To je dovelo do porasta populacije podložne farmakoterapiji. Još krajem devedesetih godina baratalo se podatkom o 10–25% hipertoničara među odraslima (16). Danas se računa da 44% ljudi ima pritisak viši od 140/90 mm Hg (17, 18). Slično vrijedi za kolesterol, čija je normalna odnosno ciljna vrijednost u krvi također posljednjih petnaestak godina značajno snižena. Američke preporuke za povišeni kolesterol u samo nekoliko godina proizvele su porast broja Amerikanaca s indikacijom za liječenje s 15 na 50 miliona (19, 20). U toj zemlji čak 6–9% stanovništva redovno pije aspirin (21).

Jedna od najpropisivanijih skupina lijekova jesu antidijabetici. Masovno se propisuju osobama sa šećernom bolešću u skladu s važećim kliničkim smjernicama koje nalažu agresivni pristup toj bolesti, odnosno snižavanje šećera što bliže onome u zdravih ljudi. Kolika je klinička efektivnost tih pripravaka? Prema UKPDS studiji dijabetesa tipa II (tzv. starački dijabetes) na kojoj se temelji ovaj zahtjev i na koju se pozivaju svi dijabetolozi, stroga regulacija šećera uz pomoć velike količine tableta i inzulina isplati se tek svakom dvjestotom dijabetičaru godišnje. Pri tome se smanjuje vjerovatnost za operaciju očne mrežnice i lasersku fotokoagulaciju mrežnice, a to su dva lakša operativna zahvata

na oku. Učestalost ostalih komplikacija šećerne bolesti – amputacije, bubrežnog i srčanog zatajenja, sljepoće, moždanog udara, oštećenja živaca i impotencije, kao i broj umrlih, odnosno dužina života, uz agresivno liječenje u tom istraživanju bili su jednaki onima uz ležerno liječenje s malo lijekova i razmjerno visoke vrijednosti šećera u krvi; tek je broj infarkta bio granično niži u dijabetičara na intenziviranoj terapiji (22).

Osim kardiovaskularnih postoje i druge klase lijekova čija je djelotvornost problematična. Pripravci za osteoporozu – u žena s denzitometrijski utvrđenom osteoporozom najpotentniji od njih (npr. alendronat) smanjuju šansu za prijelom sa 6% na 3% godišnje. Međutim, većina tih prijeloma od manjeg je značaja; jedini ozbiljan, vezan uz povećani invaliditet i smrtnost, a to je fraktura kuka, smanjuje se uz terapiju s 0,4% na 0,2% godišnje. To ne čudi s obzirom na to da se radi u najvećem dijelu o izmišljenoj bolesti, kreiranoj prije manje od dvadeset godina na način da je za “normalnu”, tj. onu s kojom se upoređuje uzeta kost žene između 20 i 30 godina (23).

Hormonsko nadomjesno liječenje koje je na prijelazu stoljeća koristila gotovo polovina žena u razvijenom svijetu, djelotvorno je kao simptomatska terapija za ublažavanje klimakteričnih tegoba. Pri višegodišnjem uzimanju skromna korist na nekim tjelesnim sistemima poništava se štetnim učincima na drugim, tako da dugoročne protektivne vrijednosti nema (24).

Antidepresivi, još prije petnaestak godina davani u samo jednoj indikaciji – teškoj depresiji, danas imaju do 12 indikacija koje uključuju i blaža anksiozna stanja. Osim u teškim slikama depresije, djelotvornost im je ekvivalentna placebo (tableti sa šećerom), a nije dokazan ni efekt na prevenciju ponovnih epizoda depresije i sprečavanje samoubojstva (25).

Kad je riječ o liječenju zloćudnih bolesti, hemoterapija je korisna u slučaju neoplazmi krvotvornih organa (leukemije, limfomi) i karcinoma dojke i jajnika. Ostali česti tumori, poput onih debelog crijeva, želuca i gušterače, te karcinoma pluća i prostate, otporni su na citostatike (8).

Antivirusni lijekovi imaju vrlo ograničene domete. Lijekovi protiv gripe praktički su bezvrijedni, korist od terapije hepatitisa je nejasna, a lijekovi za AIDS ne eliminiraju virus iz organizma i zahtijevaju doživotnu primjenu (12).

Cjepiva – riječ je o jednom od medicinskih postupaka s najmanje znanstvenog utemeljenja. Direktni dokazi učinkovitosti pojedinih vakcina, tj. oni koji bi pokazali da cijepljena populacija ima manju šansu bolesti od necijepljene, u pravilu ne postoje. Kad je riječ o eradikaciji zaraznih bolesti poput boginja, difterije, tuberkuloze, dječije paralize i sl. koja se često pripisuje vakcinama, treba znati da je smrtnost od tih bolesti bila minimalna, a pobol značajno smanjen već prije uvođenja masovnog cijepljenja sredinom prošlog stoljeća. Uzmicanje infektivnih bolesti dogodilo se zbog poboljšanja životnih uvjeta – prehrambenih, sanitarnih, stambenih, radnih, kao i edukacije (26).

Izloženi podaci svjedoče o skromnoj djelotvornosti savremene farmakoterapije, no ona je u stvarnosti još i manja. Naime, navedeni su nalazi znanstvenih istraživanja, uglavnom kliničkih eksperimenata koji se provode u strogo kontroliranim uvjetima različitim od svakodnevne kliničke prakse u kojoj su efekti farmakoterapije iz niza razloga manji. Potom, u istraživanjima se neprimjereno vrednuju nuspojave lijekova, smanjenje kvalitete života ljudi na terapiji (npr. inzulinskoj), te direktni i indirektni troškovi liječenja, što sve značajno utječe na prosudbu koristi od terapije. Konačno, skromni kakvi jesu, rezultati istraživanja još su uvijek precijenjeni jer dolaze od proizvođača lijekova, a tu je dokazana jasna pristranost (27). Sinteze brojnih radova koji su ispitivali povezanost ishoda istraživanja i njihova finansiranja demonstrirale su da istraživanja plaćena od farmaceutskih firmi četiri do pet puta češće imaju rezultate koji pogoduju sponzoru, nego studije finansirane iz drugih izvora (28, 29). A danas je već oko 70% kliničkih eksperimenata čiji se izvještaji objavljuju u velikim medicinskim časopisima plaćeno novcem farmaceutskih kompanija (30).

Utjecaj proizvođača lijekova na sličan način manifestira se i pri formuliranju smjernica za kliničku praksu. Odbore koji sastavljaju kliničke preporuke sačinjavaju medicinski stručnjaci, finansijski i profesionalno vezani uz proizvođače lijekova. Nezavisne analize pokazale su da se pri njihovom formuliranju primjenjuje neadekvatna metodologija i dolazi do neutemeljnih zaključaka koji preuveličavaju potrebu za lijekovima i njihova pozitivna svojstva, a umanjuju štetu (31).

Štetni učinci lijekova

Godine 1998. kanadski autori objavili su sistemski pregled studija koje su ispitivale štetno djelovanje lijekova na pacijentima u bolnicama SAD-a. Zbrojivši nuspojave koje su se manifestirale u bolnicama i one zbog kojih su pacijenti hospitalizirani, došli su do brojke od 2,2 miliona štetnih učinaka s ozbiljnim posljedicama (6,7% od ukupno hospitaliziranih), odnosno 106.000 smrti (0,32% od ukupno hospitaliziranih) godišnje. Lijekovi bi, prema tome, predstavljali četvrti do šesti uzrok smrti u SAD-u (32). U Velikoj Britaniji slično je istraživanje tokom šest mjeseci pratilo primitke u dvije velike bolnice – ukupno 18.820 pacijenata. Autori su došli do brojke od 6,5% hospitaliziranih, odnosno 0,15% umrlih zbog nuspojava lijekova (33). Od ukupnog broja farmakološki induciranih ozbiljnijih smetnji i oboljenja 1% bilo je fatalnih, 12% opasnih po život i 30% ozbiljnih (34). Navedena istraživanja analizirala su samo medikamentima uzrokovana bolnička oštećenja zdravlja i smrti; njima bi trebalo pribrojiti i ona koji se događaju izvan bolnica, a koja pogađaju oko 18% korisnika farmakoterapije (35). Sve u svemu, u SAD-u su nuspojave lijekova godišnje odgovorne za 116 miliona dodatnih posjeta liječniku, 76 miliona novih recepata, 17 miliona ekstra primitaka u jedinice intenzivne njege, 8 miliona hospitalizacija, 3 miliona primitaka u ustanove hronične njege i 199 miliona dodatnih smrti. Ukupni trošak procjenjuje se na 76,6 milijardi dolara godišnje (36). Riječ je, sasvim jasno, o značajnom zdravstvenom problemu.

S obzirom na vrstu preparata, ozbiljnije nuspojave vezane su u prvom redu uz antireumatike i analgetike, uključujući aspirin i kortikosteroide. Oni uzrokuju krvarenja iz probavnog trakta, nerijetko s ozbiljnim posljedicama. Slijede kardiovaskularni lijekovi s aritmijama, padom krvnog pritiska i oštećenjem srčane funkcije. Lijekovi protiv zgrušavanja krvi, danas vrlo česti u kardiologiji, uzrok su ozbiljnim krvarenjima s teškim poremećajima zdravlja i ponekad fatalnim ishodom. Slične su posljedice moguće pri uzimanju antidijabetika, naročito inzulina, zbog prekomjernog pada šećera u krvi. Mnoge skupine lijekova izazivaju jetreno oštećenje koje može biti smrtonosno. Poznate su nuspojave hemoterapije zloćudnih bolesti (anemija, infekcije, krvarenje, probavne smetnje), nerijetko fatalne za pacijenta. Analize hormonske nadomjesne terapije ukazale su na povezanost s karcinomom dojke (37). Značajan broj mladih žena umro je od tromboembolije uzrokovane hormonskim

kontraceptivima: samo u Kanadi između 2007. i 2013. najmanje 23 žene (38). Zbog nekritičkog propisivanja opioidnih analgetika za sve moguće vrste bolnih stanja, broj fatalnih trovanja stalno raste i u SAD-u je premašio broj smrti od predoziranja kokainom i heroinom. Trend porasta naročito je izražen u ženskoj populaciji, pa danas od ovih preparata umire čak pet puta više žena nego prije desetak godina. Na drugom su mjestu kao uzrok fatalnog predoziranja sedativi, a slijede antidepresivi i antipsihotici (39, 40). Psihofarmaci imaju i brojne druge neželjene učinke na živčani i ostale tjelesne sisteme. Ozbiljne alergijske reakcije, u prvom redu anafilaksija, npr. u vezi s antibioticima, također mogu biti smrtonosne. Antibiotici proizvode i indirektne štete za zdravlje i okoliš. Njihova pretjerana upotreba dovodi do razvoja otpornih mikroorganizama, a takve super-bakterije uzimaju hiljade života. Tone antibiotika, ali i mnogih drugih lijekova, prvenstveno hormonskih, ulaze u kanalizaciju i onečišćuje vode, proizvodeći zabrinjavajuće posljedice na biljni i životinjski svijet (npr. sterilnost riba) (41).

Ono što treba vrlo jasno naglasiti, kad je riječ o šteti od lijekova, jeste da se realno stanje, kakvo je prikazano u spomenutim istraživanjima, uveliko razlikuje od zdravstvene statistike. U vrijeme na koje se odnosi istraživanje koje je utvrdilo 106.000 smrtnih slučajeva u SAD-u, službena statistika bilježila je tek oko 14.000 smrti od lijekova (42). Hrvatskoj agenciji za lijekove 2012. godine prijavljene su ukupno tek 1.923 nuspojave, neprimjereno nizak broj koji nije ni blizu realnome stanju (tek u 19 prijavi smrti procijenjeno je da se moglo raditi o uzročnoj ili doprinosećoj ulozi lijekova) (43). Važno je, dakle, voditi računa o tome da službeni podaci ne pružaju pravi uvid u štetu od farmakoterapije.

Postavlja se pitanja zbog čega su preparati namijenjeni liječenju toliko škodljivi? I drugo, zašto se o nuspojavama lijekova razmjerno malo zna i govori?

Jedan od glavnih uzroka velikoj šteti od farmaka jeste porast njihove primjene. Lijekovi se danas uvode za bolesti i stanja za koja se ranije nisu davali, npr. za povišeni nivo masnoća u krvi, osteoporozi, razmjerno blaga povišenja krvnog pritiska i šećera, te za blaže oblike astme i depresije. Hronični bolesnici redovno uzimaju pet do šest, pa i više pripravaka čije su interakcije slabo istražene i teško predvidljive. Doze se povećavaju – preparat za snižavanje holesterola atorvastatin donedavno se primjenjivao u dozi od 10 mg, danas i do 80 mg. Ne vodi se dovoljno računa o prilagođavanju doze u starijih ljudi kod kojih se

lijekovi sporije izlučuju. Računa se da bi čak do 30% hospitalizacija starijih ljudi moglo biti vezano uz štetni učinak lijekova (44). Na tržištu je golem broj preparata s različitim tvorničkim nazivima, što povećava mogućnost zabune i pogrešnog kombiniranja, kako od ljekara tako i bolesnika. Istraživanja su pokazala nedovoljno znanje ljekara o medikaciji njihovih bolesnika (45). Svjesno ili nesvjesno, ljekari često preporučuju lijekove izvan propisanih indikacija (*off label*).

Zabune i nedostatan znanje dijelom su posljedica preopterećenosti liječnika. Današnji zdravstveni sistemi pate od nedostatka medicinskog osoblja koje je pritisknuto velikim radnim satnicama i gomilom zadataka, te nezadovoljno plaćama i statusom. Fragmentiranost moderne medicine i zdravstvenog sistema na supspecijalizacije i sektore među kojima nema primjerene koordinacije, npr. između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite ili između različitih specijalista, također ne doprinosi sigurnosti pacijenta.

Konačno, vjerovatno najvažniji razlog velikoj šteti od farmakoterapije jeste činjenica da su preparati koji se primjenjuju opasniji nego što bi trebali biti i nego što smo mi toga svjesni. U vezi sa štetnim učincima nedovoljno su istraženi prilikom odobravanja za promet nedovoljno se provjeravaju i kasnije u kliničkoj primjeni neprimjereno prate.

Znanost vezana uz lijekove nedovoljno je zainteresirana za njihove štetne učinke. Nuspojave lijekova nedovoljno se ispituju. Znanstvenici Cochraneove mreže redovno se nisu mogli izjasniti o sigurnosti pojedinih vakcina jer nisu našli adekvatna istraživanja – ili uopće nisu izvedena, ili nisu metodološki valjani (26). Nadalje, štetni učinci u kliničkim eksperimentima prikazuju se neadekvatno i površno. Za razliku od korisnih učinaka testiranih preparata, koji se redovno sabiraju u kombinirani ishod kako bi prešli granicu statističkog značaja, nuspojave se prikazuju pojedinačno, da ostanu ispod tog praga. U raspravi izvještaja o istraživanju u pravilu se spominju oskudno i često se minimiziraju i relativiraju (27). Osim toga, klinički eksperiment sam po sebi nema sposobnost registriranja rijetkih nuspojava, već bilježi samo grubu štetu. A upravo na temelju kliničkih pokusa lijekovi se registriraju i ulaze u kliničku praksu. Statinska demencija (gubitak pamćenja uz lijekove za holesterol), ne tako rijetka nuspojava o kojoj postoje brojna svjedočenja žrtava, čak i knjiga jedne od njih, nikad nije potvrđena u kliničkim studijama (46).

Sljedeća problematična tačka u vezi sa škodljivošću lijekova jeste njihovo odobravanje za promet. Činjenica da je priprava licencirala evropska (EMA) ili američka (FDA) agencija za lijekove nikako nije garancija njegove sigurnosti. Ove agencije gotovo su u potpunosti finansirane od strane industrije lijekova, a njihovi ključni savjetodavci u većini su s njome povezani, pa su pod njezinim velikim utjecajem. Pod pritiskom industrije lijekova postupak registracije značajno je skraćen; britanska agencija za lijekove u samo devet godina skratila je vrijeme potrebno za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet sa 154 na 44 dana (47). Postalo je uobičajeno da se pripravnici za koje postoji "poseban interes" odobravaju po ubrzanom postupku, i prije nego što su dovršena klinička ispitivanja: u SAD-u je 2011. od 35 novih farmaka 29 dobilo takav status (48).

Lijekovi se odobravaju na osnovu razmjerno malobrojnih i kratkotrajnih istraživanja, koja mogu dolaziti isključivo od proizvođača. Simptomatski pripravnici testiraju se samo nekoliko mjeseci, a oni namijenjeni dugogodišnjem uzimanju tek nekoliko godina. Psihofarmaci redovno ulaze u primjenu na osnovu kratkotrajnih studija. Onda se naknadno pojavljuju upozorenja i ograničenja, npr. za antidepresive u vezi s provokacijom suicidalnosti. Autori sistemskog pregleda antiastmatičke terapije priznali su da su eksperimenti s najpopularnijom vrstom preparata trajali prekratko da bi se potencijalne nuspojave mogle ispoljiti; porast pogoršanja i smrti od astme uz te pripravke pokazala se tek kasnije u širokoj primjeni (49). Na sličan način ukazivalo se da je iskustvo iz studija s lijekovima za osteoporozu preoskudno da bi se mogli procijeniti dugoročni štetni učinci (50). I doista, u praksi se potvrdilo da u dužem razdoblju bisfosfonati usporavaju reparaciju kosti i njihova je upotreba ograničena. Za lijekove dobijene tehnikama genskog inženjerstva, poput inzulina i interferona, dugoročne kliničke studije nisu provedene. Na problematičan način odobreni su i imunomodulatori koji se primjenjuju u liječenju autoimunih bolesti. Riječ je o pripravcima koji mijenjaju imunosti odgovor organizma i mogu otvoriti put infekcijama i zloćudnim bolestima. Kad je riječ o cjepivima, sve veći broj vakcinacija nosi rizik hiperstimulacije odbrambenog sistema i razvoja autoimunih bolesti, a to se ne može dokazati kratkotrajnim istraživanjima na kojima se danas zasniva njihova registracija.

Regulatorna tijela ne zahtijevaju uvijek dokaze o kliničkoj korisnosti farmaceutskih preparata – smanjenju pobola i smrtnosti, već ih nekad

odobravaju na osnovu zamjenskih ishoda poput snižavanja šećera ili pritiska. Loše posljedice takve prakse pokazale su se još u osamdesetima, kad se utvrdilo da neki antiaritmici registrirani na osnovu smanjenja aritmije, ustvari skraćuju život. No, od toga se nije odustalo. Troglitazon, pripadnik skupine preparata koji djeluju na ekspresiju brojnih gena, odobren je na osnovu snižavanja šećera u krvi, da bi kasnije morao biti povučen zbog letalnih nuspojava. Srodni antidijabetik, rosiglitazon, registriran na isti način i agresivno promoviran ljekarima, povučen je 2010. zbog štetnih kardiovaskularnih učinaka. Sibutramin, odobren na osnovu surogatnog ishoda – snižavanja tjelesne težine, samo je najnoviji od niza preparata za mršanje koji su morali biti zabranjeni zbog toksičnosti. Popis farmaka koji su nakon kraćeg života na tržištu morali biti povučeni prilično je dug. Zabrinjavajuće je da se i dalje povećava.

Sljedeće neuralgično mjesto u vezi s evaluacijom lijekova jeste njihovo praćenje nakon ulaska u kliničku praksu. Tome u prvom redu služe postmarketinške studije. No, i one su većinom sponzorirane od farmaceutskih kompanija i potcjenjuju neželjene učinke. Nadalje, prijavljivanje nuspojava, obaveza proizvođača, zdravstvenih radnika i regulatornih agencija, provodi se vrlo površno. Procjene su da se registrira svega 5–20% jatrogenih učinaka farmaka (51, 52). Zašto se neželjeni učinci ne prijavljuju? Zdravstveni radnici u tom smislu nedovoljno su senzibilizirani i educirani. Osim toga, nema nadzora niti sankcija za neprijavlivanje nuspojava. Prisutan je i strah od sudskih tužbi, odnosno nepostojanje uređenog sistema osiguranja ljekara od profesionalne pogreške. Kad je riječ o proizvođačima, na čitavom nizu primjera pokazalo se da su kompanije bile svjesne škodljivosti svojih proizvoda, ali su je prikrivale (53, 54). Nuspojave lijekova smatraju se poslovnom tajnom, a zahtjevi regulacijskih tijela za njihovom evidencijom u pravilu se ignoriraju. A kad se radi o regulatornim agencijama, s praćenjem nuspojava, a to je jedna od njihovih osnovnih zadaća, one se, prema vlastitom priznanju (FDA), nisu u stanju primjereno nositi (55). S uvođenjem sistemskog nadzora štetnih učinaka lijekova godinama se oteže i do dan-danas još nije implementiran.

Osim direktne štete za zdravlje, suvišna farmakoterapija stvara i onu indirektnu – psihološku, ekonomsku i društvenu, odnosno kulturnu štetu. Spoznaja o bolesti u ljudima stvara zabrinutost i strah, a zaokupljenost brigama i poslovima oko terapije i njezina praćenja troši vrijeme i energiju. Skupi novi lijekovi nerijetko zahtijevaju izravnu participaciju

bolesnika. No, i kad su pokriveni zdravstvenim osiguranjem, plaćaju se društvenim novcem koji, potrošen na beskorisne lijekove za izmišljene bolesti, onda nedostaje za stvarne zdravstvene i druge potrebe. Društvenu i kulturnu jatrogenezu objasnio je Ivan Illich u svojoj knjizi *Medicinska Nemeza*. Sveopća medikalizacija društva, lažno uvjerenje da medicina može riješiti sve naše zdravstvene probleme, nemogućnost prihvaćanja i podnošenja patnje i smrti – sve to potkopava temelj za konstruktivan odnos prema životnim nedaćama i slabi sposobnosti i slobodu pojedinca, kao i vitalnost društvenih zajednica (56).

Pristup rješavanju problema

Kako ostvariti racionalnu politiku i odnos prema lijekovima? U prvom redu rješavanjem sukoba interesa. Primarna dužnost i interes farmaceutske industrije jeste zarada, i to je sasvim legitimno. Krivce za sadašnju nepotrebnu rastrošnost, neučinkovitost i štetu od farmakoterapije ne treba tražiti u privatnom sektoru, nego među službenicima plaćenim javnim novcem – vodećim medicinskim stručnjacima i zdravstvenom administracijom. Oni su primarni interes – dobrobit pacijenata i društva, podredili onom sekundarnom – osobnom dobitku.

Rješenje nije u aktuelnom općeprihvaćenom pristupu kojim se konflikt interesa nastoji regulirati deklariranjem sukoba interesa, transparentnošću i uređivanjem odnosa, te ograničavanjem *inputa* farmaceutske industrije u zdravstvo i medicinu. Umjesto regulacije, neophodna je eliminacija sukoba interesa, a to znači isključivanje ili energično smanjenje korporacijskog utjecaja, odnosno privatnog novca iz medicinske znanosti, profesionalne edukacije, kliničke prakse i upravljanja (57).

Literatura

1. World Health Organization: *World Health Statistics 2012*, WHO, Geneva, 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf.
2. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode: *Izvešća – potrošnja lijekova, 2012*, Zagreb, HALMED, 2013. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova.
3. “Na lijekove trošimo više nego za znanost i visoko obrazovanje” *Lider*, 18. travnja 2012. <http://liderpress.hr/biznis-i-politika/hrvatska/--na-lijekove-trosimo-vise-nego-za-znanost-i-visoko-obrazovanje/>.

4. Bergman Marković, B.; Kranjčević K.; Reiner Ž. i dr. Drug therapy of cardiovascular risk factors: guidelines versus reality in primary health care service”, *Croat Med J.* (2005), 46: 984–989.
5. Chobanian, A. V.; Bakris, G. L.; Black, H. R. i dr. “The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”; The JNC 7 report. *JAMA*, (2003), 289: 2560–2572.
6. Pigott, H. E.; Leventhal, A. M.; Alter, G. S. i dr. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research, *Psychother Psychosom* (2010), 79: 267–279.
7. Horvath, K.; Jeitler, K.; Berghold, A. i dr. “Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2007), 2: CD005613.
8. Moss, RW, *Questioning chemotherapy*, Equinox Press, New York, 1995.
9. Garattini, S.; Bertele, V. “Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs”, *BMJ.* (2002), 325: 269–271.
10. Ujeyl, M.; Schlegel, C.; Walter, S. i dr. “New drugs: evidence relating to their therapeutic value after introduction to the market”, *Dtsch Arztebl Int.* (2012), 109: 117–123.
11. Angell, M., *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*, Random House, New York, 2004.
12. Gajski, L., *Lijekovi ili priča o obmani*, Pergamena, Zagreb, 2009.
13. Kendrick, M., “A timely warning. BMJ rapid responses to: Westin S, Heath I. Thresholds for normal blood pressure and serum cholesterol, *BMJ* (2005), 330: 1461. <http://www.bmj.com/content/330/7506/1461?page=2&tab=responses>
14. Arguedas, J. A.; Perez, M. I.; Wright, J. M., “Treatment blood pressure targets for hypertension”, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009), 3: CD004349.
15. Mancia, G.; De Backer, G.; Dominiczak, A. i dr. “The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension”, *J Hypertens*, (2007), 25: 1105–1187.
16. Strnad, M. “Kardiovaskularni čimbenici rizika u hipertenzivnoj populaciji”, u: *Prvi hrvatski kongres o hipertenziji s međunarodnim sudjelovanjem*, Hrvatsko društvo za hipertenziju; Zagreb 2006.
17. Erceg, M.; Hrabak-Žerjavić, V.; Ivičević-Uhernik, A., “Hrvatska zdravstvena anketa: povišeni krvni tlak”, u: Vuletić S, Heim I, Strnad M, i dr. (ur) *Prostorna distribucija populacijskih kardiovaskularnih rizika u Hrvatskoj*, Knjiga sažetaka simpozija održanog 2. 12. 2005. u Zagrebu, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, 2005.
18. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA.* (2003);289:2363-9.
19. Pater C. Beyond the evidence of the new hypertension guidelines. Blood pressure measurement - is it good enough for accurate diagnosis of hypertension? Time might be in, for a paradigm shift (1). *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* (2005);6:6.
20. Mitka M. Guidelines: New lows for LDL target levels. *JAMA.* (2004);292:911-3.
21. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart.* (2001);85:265-71.
22. 22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control

- with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. (1998);352:837-53.
23. Gajski L. Proizvodnja bolesti; prikaz slučaja. *Liječničke novine*. Srpanj 2009., str. 76-9.
 24. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. (2002);288:321-33.
 25. Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. (2010);79:267-79.
 26. Gajski L. Cijepljenje – spas od zaraznih bolesti ili nepotreban rizik. *Liječničke novine*. Listopad 2011., str. 51-5.
 27. Gajski L. Medical science serving corporate interests. U: Čović A, Hoffmann TS (ur.). *Integrative bioethics*. Sankt Augustin: Academia Verlag; 2007.
 28. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. (2003);326:1167-70.
 29. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflict of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. (2003);289:454-65.
 30. Bodenheimer T. Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med*. (2000);342:1539-44.
 31. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? **The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature.** *JAMA*. (1999);281:1900-5.
 32. Lazarou J, Pomerantz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies.* *JAMA*. (1998);279:1200-5.
 33. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. (2004);329:15-9.
 34. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*. (1995);274:29-34.
 35. Gandhi TK, Bates DW, Burstin HR, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. (2000);15:149-54.
 36. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm*. (1997);54:554-8.
 37. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. (2003);362:419-27.
 38. Wood Sh. Yaz, Yasmin BCPs linked to 23 deaths in Canada. *Medscape*. June 14, 2013. http://www.medscape.com/viewarticle/806286?nlid=31733_341&src=wnl_edit_medn_card&uac=98463AJ&spon=2.
 39. Lowes R. Tighten opioid label restrictions, physicians tell FDA. *Medscape*. July 26, 2012. <http://www.medscape.com/viewarticle/768214?src=nldne>.
 40. Opioids drive continued increase in drug overdose deaths. Centers for Disease Control and Prevention. February 20, 2013. http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0220_drug_overdose_deaths.html.
 41. Vrček V. Farmaceutska kaljuža. *Glas Koncila*. 9. ožujka 2008. http://www.glas-koncila.hr/index.php?option=com_php&Itemid=41&news_ID=13773.
 42. Centers for Disease Control and Prevention. *Report of Final Mortality Statistics, 1995*. June 12, 1997. <http://www.nber.org/mortality/1995/docs/mv451s2.pdf>

43. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. *Izješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama nuspojama lijekova u Republici Hrvatskoj za 2012. godinu*. Zagreb: HALMED; 2013. http://www.almp.hr/pdf/publikacije/Izvjescje_o_nuspojagama_u_2012.pdf
44. Hanlon JT, Schmader KE, Kornkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* (1997);45:945-8.
45. Coste J, Hanotin C, Leutenegger E. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory agents and risk of iatrogenic adverse effects: a survey of 1072 French general practitioners. *Therapie.* (1995);50:265-70.
46. Graveline D. *Lipitor, Thief of Memory*. Duane Graveline (selfpublished); 2006.
47. Abraham J. The pharmaceutical industry as a political player. *Lancet.* (2002);360:1498-502.
48. Moore TJ, Furberg CD. The safety risks of innovation. The FDA's expedited drug development pathway. *JAMA.* (2012);308:869-70.
49. Sin DD, Man J, Sharpe H, et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* (2004);292:367-76.
50. Odvina CV, Zerwekh JE, Sudhaker R, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005);90:1294-301.
51. Vincent C, Stanhope N, Crowley-Murphy M. Reasons for not reporting adverse incidents: an empirical study. *J Eval Clin Pract.* (1999);5:13-21.
52. Leape LL. Error in medicine. *JAMA.* (1994);272:1851-7.
53. Gottlieb S. Company played down drug's risk, report says. *BMJ.* (2001);322:696.
54. Moynihan R. Alossetron: a case study in regulatory capture, or a victory for patients' rights? *BMJ.* (2002);325:592-5.
55. Korn D, Stanski DR (ed). *Drug development science. Report of an Invitational Conference organized by The Association of American Medical Colleges, Food and Drug Administration and Center for Drug Development Science at the University of California*; January 13-14, 2005; Washington DC: The Association of American Medical Colleges; Food and Drug Administration; Center for Drug Development Science at the University of California; 2005.
56. Illich I. *Medicinska nemeza*. Zagreb: Litteris; 2010.
57. Gajski L. Farmaceutska industrija i sukob interesa u medicini. U: Šarić M, Kovačić L (ur). *Zdravstvo u Hrvatskoj. Zbornik radova s okruglog stola održanog 17. travnja 2012.* Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; 2012., str. 87-99.

Drugs – too much, unnecessary, harmful

Summary

Medication consumption is on the rise around the world. Critical analysis reveals that the drugs are often used unnecessarily, and their effectiveness is marginal, unclear or non-existing. At the same time, more and more harm is being produced by drugs. It is because the medical science,

as well as the education, clinical practice and the regulation, have been taken over by the drug producers. The profit of the company shareholders, not the treatment and prevention of disease, becomes the aim and the purpose of the healthcare systems and medicine itself. The solution of the problem is in the elimination of the private sector influence from the vital segments of medicine and healthcare.

Key words: medication, drug effectiveness, drug harm, conflict of interest