

# SVRSISHODNOST PREVENTIVNOG LIJEČENJA

## EFFICIENCY OF PREVENTIVE TREATMENT

Zvonko Rumboldt\*

### Sažetak

Preventivna medicina usmjerena je na suzbijanje bolesti prije njihovog kliničkog prokazivanja, u prvom redu na kontrolu čimbenika rizika. U tom su smislu opće mjere glede promjene životnog stila daleko važnije, učinkovitije i jeftinije od farmakoterapije. Propisivanje lijekova na ovom području treba biti osobito dobro promišljeno i utemeljeno, kako se brzopletom intervencijom ne bi učinilo više štete nego koristi.

**Ključne riječi:** preventivna medicina, čimbenici rizika, farmakoterapija

### Summary

Preventive medicine is aimed at disease fighting before clinical manifestations take place, mainly at control of the respective risk factors. General measures in terms of life-style modification are much more important, proficient and cost-effective than drugs. Therefore the use of medicines in this field must be particularly well funded and considerate since hasty drug prescription may do more harm than good.

**Key words:** preventive medicine, risk factors, drug therapy

Za razliku od kurativne medicine koja se bavi liječenjem bolesti, preventivna medicina je usmjerena na njihovo sprječavanje u širokom rasponu od podešavanja čimbenika okoliša i životnog stila do cijepljenja i otkrivanja genetičke predispozicije. Procjenjuje se da diljem svijeta godišnje umire blizu 8 milijuna ljudi zbog arterijske hipertenzije, 5 milijuna zbog pušenja, do 4 milijuna zbog hiperlipidemije, a gotovo jednako toliko i zbog pretilosti odnosno malnutricije. Oko 3 milijuna života gubi se godišnje od spolno prenosivih bolesti, oko 2 milijuna zbog fizičke neaktivnosti i približno isto toliko zbog alkoholizma<sup>1</sup>. S druge strane oko 13% dojenačke smrtnosti može se preduhitriti dojenjem, oko 10% pravilnom prehranom te oko 7% suzbijanjem insekata<sup>1</sup>.

Na učinkovitost i prihvatljivost stanovite preventivne mjere u zajednici utječe bar pet čimbenika: a) populacija na koju je intervencija usmjerena, b) dijagnostička pouzdanost otkrivanja ciljnog stanja, c) suradljivost između liječnika i pacijenata, d) cijena i nuspojave planirane intervencije, e) socijaliziranje troškova (način financiranja i mreža zdravstvene skrbi).

U ovoj ću se raspravi ograničiti na neke nepoželjne osobitosti stanovitih oblika suvremene preventivne dijagnostike i liječenja koje su primarno u domeni liječnika obiteljske medicine.

---

\* Prof. dr. sc. Zvonko Rumboldt, professor emeritus, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
21000 Split, Šoltanska 2; e-pošta: zr@mefst.hr

**1) Zamke rane dijagnostike.** Blagovremeno otkrivanje sklonosti stanovitoj bolesti ili čimbenika rizika za njeno nastajanje od neprocjenjive je važnosti za proaktivno unaprjeđenje zdravlja. Budući da u medicini ne baratamo kategorijama apsolutne sigurnosti, već relativne vjerojatnosti, valja imati na umu da ni jedna dijagnostička pretraga nije potpuno pouzdana te da je opterećena zadanom učestalošću lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza.

Uzmimo primjer opsežno promicanog, ranog otkrivanja raka dojke. Prema kanadskim podacima<sup>2</sup> tijekom petogodišnjeg probira na 44.925 sudionica otkriveno je 666 karcinoma dojke (1,48%), a 524 u 44.910 osoba kontrolne skupine (1,17%). Petnaestogodišnje praćenje je pokazalo da se u 106 slučajeva mamografski utvrđenog raka radilo o lažno pozitivnom nalazu, odnosno o hiperdijagnosticiranju u 21,9% (106/484) slučajeva<sup>2</sup>. Švicarski autori<sup>3</sup> su pokazali kako probirna mamografija žena iznad 50 godina tijekom 10 godina na svaku preveniranu smrt od raka dodaje 490-670 lažno pozitivnih nalaza koji zahtijevaju ponovnu i dodatnu obradu, 70-100 nepotrebnih biopsija dojke, te 3-14 nepotrebno liječenih, hiperdijagnosticiranih karcinoma, koji ne bi nikada postali klinički relevantni! S profilaktičkog bi se stanovišta moglo ustvrditi da se 55-godišnjoj ženi, čiji je rizik umiranja od raka dojke u idućih 20 godina bez probira 1,9%, taj ishod može sniziti na 1,5% (apsolutno smanjenje za 0,4%). Zanimajući čak i cijenu takvih pretraga te niz drugih, materijalnih i nematerijalnih opterećenja, ispada da bi po trenutnim saznanjima donju granicu mamografskog probira žena trebalo vjerojatno postaviti blizu 60., a gornju oko 75. godine života, kako od takvog „screeninga“ ne bi bilo više štete nego koristi.

Slično je i s donedavno širokim propagiranjem rane detekcije raka kestenjače pretragom na prostata-specifični antigen (PSA): dvadesetogodišnji rizik umiranja od raka prostate za 55-godišnjeg muškarca iznosi 1,3%, a uz široki PSA probir 1,0%,

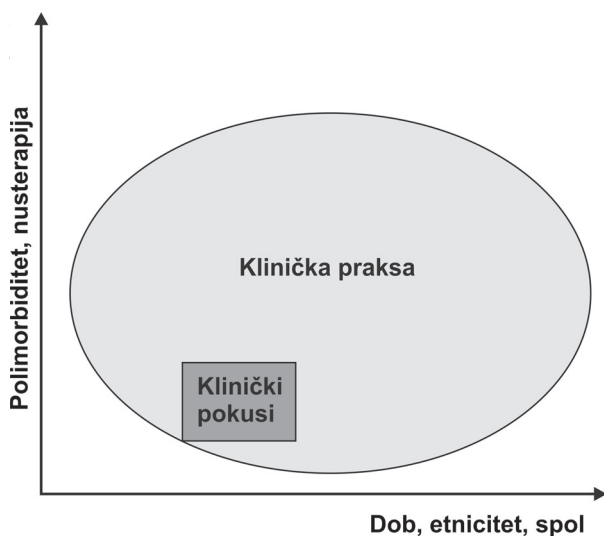
s apsolutnim smanjenjem za 0,3%<sup>4</sup>. Proizlazi da je preventivna korist ova dva probira prilično mršava, ali se i dalje zagovara, posebno glede raka dojke, što nije posljedica znanstvenog argumentiranja, već vjerovanja, očekivanja, emocionalnog i političkog pritiska, što dodatno potkrepljuju proizvođači dijagnostičke opreme, prividno neovisne udruge građana, pa i stručnjaci koji provode takva rešetanja populacije.

Nismo puno bolji ni s otkrivanjem arterijske hipertenzije. Mahom je riječ o asimptomatskom stanju, koje se otkriva tek sfigmomanometrijom. Ipak, često se hiperdijagnosticira jer se mjerenje ne provodi sukladno smjernicama pa su česte alarmne reakcije i „hipertenzija bijele kute“, na koju u obiteljskoj medicini otpada čak 35-75% svih novootkrivenih hipertoničara<sup>5</sup>. Posljedice su dakako brojni nepotrebno liječeni pacijenti s nizom nuspojava i znatnim troškovima, premda bi se većina dvojbi mogla otkloniti ponavljanim mjerenjem („najbolji antihipertenziv je dodatno mjerenje tlaka“) ili jednostavnim pokusom dubokog disanja<sup>5</sup>.

**2. Zamke preventivnog liječenja.** Sam je izraz pomalo proturječan jer se pod liječenjem obično smatra stanovito djelovanje na suzbijanje simptoma te poboljšanje kvalitete i kvantitete življenja, dok se u ovom slučaju radi o suzbijanju čimbenika ili pokazatelja potencijalne bolesti. Stoga preventivno liječenje mora biti osobito svršishodno<sup>6-8</sup>. Rastući broj nerijetko zbunjujućih smjernica navodi na sve ranije i sve šire propisivanje profilaktičke terapije, koja često nije utemeljena na znanstvenim činjenicama, već na pretpostavkama i uvjerenju eksperata<sup>7</sup>. Međutim, ni znanstvene činjenice, dobivene kontroliranim kliničkim pokusima ne moraju davati pouzdane upute ordinariusu. Tomu ima niz razloga. Pogledajmo samo neke. Kao što je prikazano na sl. 1, ispitanici u kliničkim pokusima se po nizu osobina znatno razlikuju od onih koje LOM vida u ordinaciji. Kriteriji uključivanja, neuključivanja i isključivanja eliminiraju većinu svakodnevnih bolesnika. Motiviranje i nadzor

sudionika su osim toga neusporedivo intenzivniji u kliničkom pokusu. Nadalje, većinu kliničkih ispitivanja lijekova inspirira i sponzorira farmaceutska industrija, što može bitno utjecati na objektivnost i vjerodostojnost objavljenih rezultata, kao što prikazuje tbl. 1. Kada i kako se takvi podaci smiju izravno primijeniti u praksi?

Granice za brojne profilaktičke intervencije se progresivno spuštaju zahvaljujući sve djelotvornijim i sve podnošljivijim lijekovima. Trebamo li ipak biti prvi koji će primijeniti nova saznanja? Primjerice, kako postupiti glede rezultata SPRINT pokusa<sup>9</sup>, koji je na desetak tisuća ispitanika izloženih visokom srčanožilnom riziku pokazao da se snižavanjem arterijskog tlaka sa prosječno 136,2 na 121,4 mm Hg može rizik nepovoljnog ishoda tijekom 3,3 godine sniziti sa 2,19% na 1,65% ili za relativnih 25%? Pogledom na sl. 2 opaža se kako je broj ispitanika s početnih 9.361 u trećoj godini pao na 6.319, tj. smanjio se za preko 22%, kasnije još i više. Što je bilo s tim „otpadnicima“?



**Slika 1.** Odnos između kliničkih pokusa i kliničke prakse, na koju bi podaci tih pokusa trebali utjecati: prikazane razlike bitno utječu na primjenjivost rezultata prvih u okruženju drugih.

**Figure 1.** The relationship between clinical trials and clinical practice which should be based upon: the obvious discrepancy have a decisive impact on primary health care implementation

**Tablica 1.** Problemi s pokusima koje inspirira farmaceutska industrija (prema<sup>7</sup>)

**Table 1.** Problems with trials inspired by pharmaceutical industry (according to<sup>7</sup>)

**Sukob interesa industrija** - istraživač: proizvođač želi što bolje plasirati svoj novi proizvod, a liječnik što bolje liječiti pacijenta.

**Sukob interesa znanstvenik-liječnik:** znanstveni ugled i materijalni poticaj nasuprot obvezama prema bolesnicima.

**Sukob interesa propisivača:** koristoljublje (pokloni, sponzoriranja) nasuprot dobrobiti pacijenata.

**Selektivna podrška** industrije „obećavajućim“ istraživanjima i propagandističkim izvješćima/predavanjima. Tako **sponzorirani pokusi su potencijalno lošiji:**

- zbog dokazivanja neinferiornosti, a ne superiornosti ili bar ekvivalencije,
- nerijetko su to propagandni pokusi IV. faze („promotional trials“),
- usporedba se često vrši s placebom ili s neadekvatnom dozom standardnog lijeka,
- analiza podataka većinom „per protocol“, a ne na osnovi „intention to treat“.

Sponzori utječu i na **pristranost prigodom publiciranja** rada, npr.

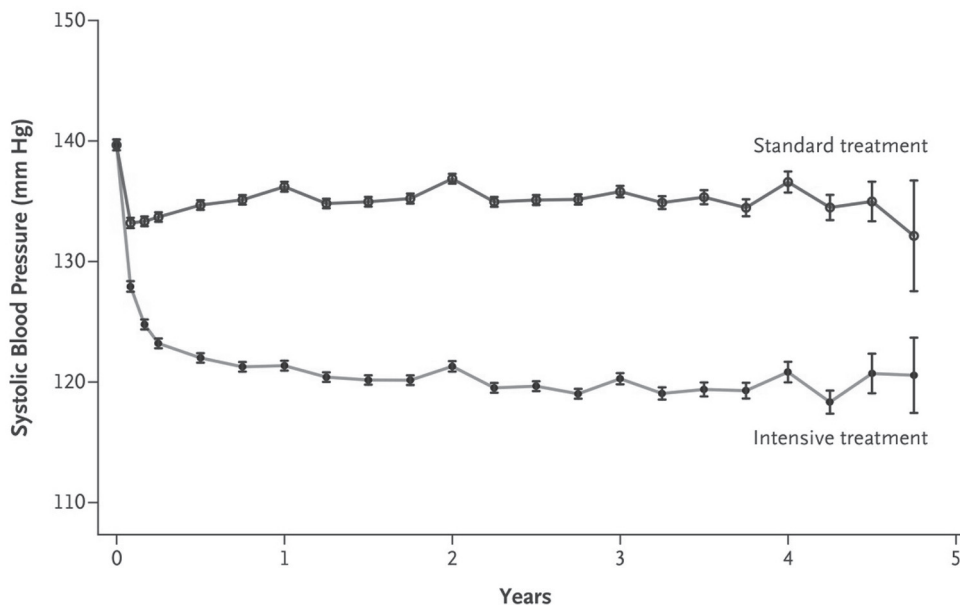
- povlačenjem „negativnih“ rezultata,
- tiskanjem u suplementima, tj. radovima simpozija, mahom bez recenzije,
- naručivanjem velikog broja separata za distribuciju liječnicima,
- prikazivanjem rezultata u povoljnijem svjetlu (npr. isticanjem relativnog, a ne apsolutnog smanjenja nepovoljnih ishoda, čime se djelotvornost preuveličava).

Sponzorirani pokusi imaju barem 4 puta **veću vjerojatnost povoljnog** („pozitivnog“) ishoda.

Konačno, postoji niz nedvojbeno nečasnih, **kriminalnih radnji**; premda rijetkih, ali mogućih i rabljenih u praksi (npr. zatajivanje nepovoljnih ili izmišljanje povoljnih podataka).

Jesu li možda napustili pokus zbog pogoršanja općeg stanja ili zbog neprihvatljivih nuspojava? Nadalje, pacijenti iz interventne skupine uzimali su znatno više antihipertenziva (dno sl. 1), što se moglo i očekivati, ali su imali i značajno više hipotenzija, sinkopa i klinički relevantnih otklona elektrolita u plazmi (npr. hiponatrijemija, hipokalijemija)<sup>9</sup>. Najviše je koristi opaženo glede opće smrtnosti i zatajivanja srca, ali, začudno, bez razlika u broju moždanih udara, čak i s blagim porastom koronarnih incidenata<sup>9</sup>. Pokus je osim toga umjesto predviđenih 5 godina trajao manje od 4 jer je zbog opaženih razlika prijevremeno prekinut, čime se uspješnost ispitivanja liječenja

može znatno preuveličati<sup>10</sup>. Nadalje, u taj pokus nisu bili uključeni dijabetičari jer jedno ranije istraživanje, poznato pod akronimom ACCORD<sup>11</sup>, nije pokazalo poboljšanje srčanožilnih ishoda u intenzivnije liječenih hipertoničara sa šećernom bolešću tipa 2. Ipak, mnogi su s većim<sup>12</sup> ili s nešto manjim oduševljenjem<sup>13</sup> skloni izravnoj primjeni rezultata SPRINT pokusa u kliničku praksu. Vodeći istraživači su međutim oprezniji i zalažu se za dopunska ispitivanja, osobito u hipertoničara koji su već doživjeli moždani udar<sup>14</sup>. Čini se da bi prije entuzijastičkog uvođenja novih smjernica bilo dobro sačekati da se dignuta prašina slegne<sup>7</sup>.



**No. with Data**

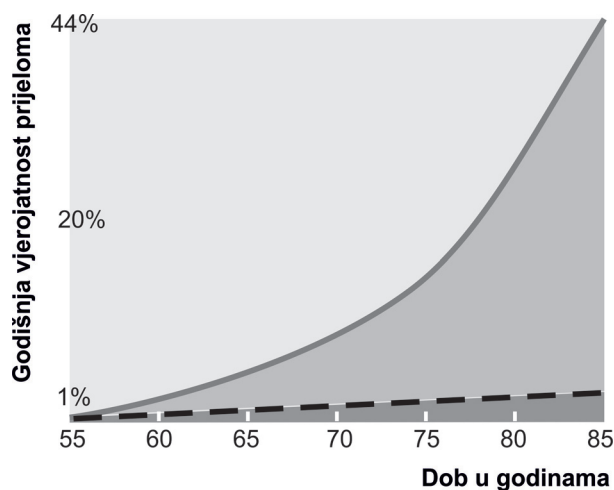
Standard treatment	4683	4345	4222	4092	3997	3904	3115	1974	1000	274
Intensive treatment	4678	4375	4231	4091	4029	3920	3204	2035	1048	286

**Mean No. of Medications**

Standard treatment	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9
Intensive treatment	2.3	2.7	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	3.0

**Slika 2.** Kretanje sistoličkog tlaka u višegodišnjem SPRINT pokusu (preuzeto iz<sup>9</sup>, s dopuštenjem). U intenzivnije liječenih postignute su očito niže vrijednosti. Podaci ispod grafikona pokazuju da se broj ispitanika tijekom pokusa bitno smanjivao. Što je bilo s njima?

**Figure 2.** Systolic blood pressure in the SPRINT trial (from<sup>9</sup>, with permission): the intensive treatment group achieved significantly lower values. Figures below the graph show however that the number of examinees decreased significantly during trial. What about the drop-outs?



**Slika 3.** Relativni doprinos smanjenja mineralne gustoće kosti (isprekidana, donja crta) i starosti (puna, gornja crta) rastućem riziku za prijelom kuka u žena od 55. do 85. godine života (1:44!). Prema<sup>16</sup>, s dopuštenjem.

**Figure 3.** Relative contribution of decreasing mineral bone density (lower, interrupted line) and age (upper, full line) to the growing hip fracture risk in women aged 55-85 years (1:44!). From<sup>16</sup>, with permission.

Sličan primjer predstavlja sklonost širokom propisivanju bifosfonata (u nas se nekako udomaćio anglosaksonski izraz „bisfosfonati“; analogno bismo umjesto bicikla mogli pisati o „bisciklu“) radi prevencije osteoporoze u profilaksi koštanih prijeloma, osobito kuka i kralježaka. Takvo nastojanje podupiru podaci niza dobro kontroliranih kliničkih pokusa. Ipak, kad se poruke tih istraživanja prevedu na svakodnevnu praksu, oduševljenje splasne. Tako su finski autori<sup>15</sup> pokazali da se metaanalizom 16 poznatih kliničkih studija bifosfonata u prevenciji prijeloma kuka doista dolazi do relativnog smanjenje rizika od čak 32%. Što to godišnje znači za Finsku (oko 5,5 milijuna stanovnika)? Od ukupno 7.411 registriranih prijeloma njih 2.134 otpada na muškarce, koji u tim studijama nisu uključivani pa se podaci na njih ne odnose. Nadalje, iz računa ispada 3.596 žena koje po dobi ne odgovaraju kriterijima uključivanja u te pokuse (ispod 65 i preko 79 godina), zatim 609

osoba koje nisu imale osteoporozu i 729 osoba kojima bifosfonati nisu povećali mineralni sadržaj kosti. Drugim riječima, od očekivane preventivne uloge ovih lijekova i smanjenja broja prijeloma sa 7.411 na 5.039 (ukupno 2.372 prijeloma manje ili sniženje za 32%), u Finskoj se godišnje može očekivati prevencija svega 343 prijeloma (sniženje za 4,6%)<sup>15</sup>! Riječ je naime o činjenici da osteoporoza neminovno pridonosi krhkosti kostiju, ali malo; daleko je važniji čimbenik starenje<sup>16</sup>, kao što pokazuje sl. 3. Umjesto neprimjerenog ekstrapoliranja kliničkih pokusa u smislu širokog, skupog i razmjerno nedjelotvornog propisivanja antiresorptivnih lijekova, zdravstvena skrb bi se trebala usredotočiti na prevenciju padova u starijih osoba poboljšanjem njihova vida i sluha, boljim osvjetljenjem i uklanjanjem prepreka sa hodne površine te osiguranjem rukohvata, štapa i sličnih općih mjera.

**3. Farmakoekonomske zamke.** Cijene lijekova strmoglavo rastu, navlastito onih koji djeluju na imunost i na maligne bolesti. Suzbijanje rijetkih bolesti je poseban problem jer npr. liječenje jednog nositelja Fabryjeve ili Pompeove bolesti godišnje košta preko milijun €, a na liječenje 10 bolesnika s mukopolisaharidozom VI otpada 17% zdravstvenog proračuna Litve<sup>17</sup>. Terapija razmjerno čestog hepatitisa C dokazano djelotvornim sofosbuvrom, koji je već dostupan u Hrvatskoj (Sovaldi tbl. po 400 mg), košta preko 80.000 € po jednoj 12-tjednoj kuru<sup>17</sup>. Kako pokriti tolike troškove?

Široka primjena profilaktičkog liječenja otvara dodatne nedoumice. Uzmimo primjer arterijske hipertenzije. Jednogodišnje liječenje klortalidonom u dnevnoj dozi od 12,5 mg košta oko 100 kn po osobi, a raste na preko 1.700 kn ako se liječenje provodi s 10 mg amlodipina te na preko 8.000 kn s 50 mg eplerenona<sup>18</sup>. Raspon cijena je dakle neobično širok, ovisno o izboru antihipertenziva. Ako bismo se odlučili liječiti samo osobe s dijastoličkim tlakom  $\geq 110$  mm Hg, programom

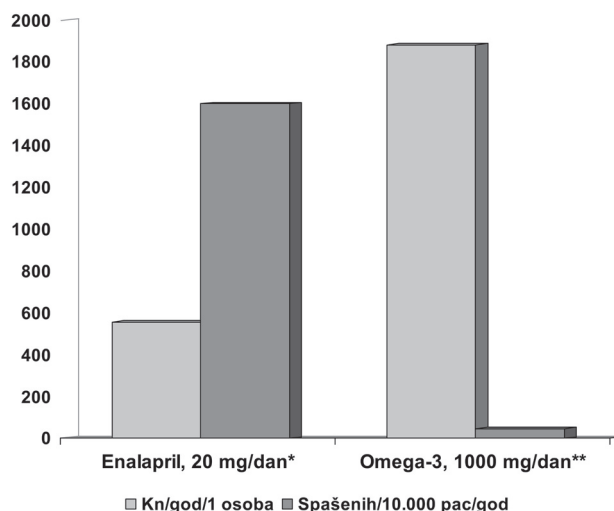
suzbijanja hipertenzije u Hrvatskoj bi trebalo obuhvatiti oko 60.000 pacijenata. Ako tu granicu spustimo na  $\geq 105$  mm Hg, broj potencijalno liječenih raste na 120.000, pri  $\geq 100$  mm Hg na 210.000, pri  $\geq 95$  na 420.000, a pri  $\geq 90$  mm Hg na preko 1.000.000! Postavlja se pitanje treba li baš svim hipertoničarima davati antihipertenzive? Nadalje, treba li propisivati baš najskuplje ako za to nema čvrstih razloga? Ako bismo uz današnje granice od 90 mm Hg svima propisali klortalidon, to bio koštalo oko 100 milijuna kn godišnje, no sa skupljim lijekovima trošak bi porastao na gotovo 2 ili čak 8 milijardi kn! Može li si to naše zdravstvo priuštiti bez teških poremećaja i rastućih gubitaka? Ne bi li veću pažnju trebalo posvetiti suradljivosti hipertoničara<sup>19</sup> ili jednostavnim mjerama promjena životnih navika, kao što je smanjenje unosa soli predanijim upozoravanjem<sup>20</sup>? Trebamo li odmah prihvaćati invazivne i skupe postupke marginalne koristi kao što je renalna denervacija<sup>8</sup>, ili je bolje dobro odvući njihove eventualne prednosti za vrlo uski krug pažljivo odabranih refraktornih hipertoničara<sup>21</sup>?

Slično razmišljanje vrijedi i za propisivanje hipolipidemika, navlastito statina. Većina hiperlipidemija u nas nije genetski, već nutritivno uvjetovana, pa ih u prvom redu treba suzbijati dijetnim preinakama. Na osnovi kontroliranih kliničkih pokusa statini se ipak sve šire propisuju, a interventni prag kolesterolemije postaje sve niži. Opet je riječ o ekspaniranju stotina tisuća naših građana tim lijekovima uz rastuću opasnost nemilih nuspojava (miopatija, rabdomioliza) i neprihvatljivo visoke troškove, na što je upozoravano već pred gotovo 15 godina<sup>22</sup>. Zamislimo da nam stoji na raspolaganju 60 milijuna kuna za propisivanje statina skupini od 25.000 naših sugrađana, kojima bismo na taj način mogli kroz godinu dana davati npr. 20 mg simvastatina. Što možemo postići? Ako time pokrijemo pacijente povišenog rizika (npr. kriteriji WOSCOPS studije), od smrti ili očito nepovoljnog ishoda mogli bismo spasiti 21 osobu. Ako rizičnu skupinu definiramo strože (npr. HPS

kriteriji), na 25.000 liječenih spasit ćemo 87 osoba. Ukoliko odabir dodatno suzimo na bolesnike koji su već preboljeli koronarni incident (npr. kriteriji 4S studije), na taj bismo način mogli spasiti 162 osobe<sup>22</sup>. Liječenjem sve rizičnijih osoba bitno se povećava učinkovitost naše intervencije. Ipak, za terapijsku korist jednoj osobi, više stotina ih treba beskorisno uzimati godinu dana lijek uz moguću štetu i visoke troškove. Ne bi li se općim mjerama postigli bolji rezultati?

Donedavno se jako promicalo uzimanje  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina, ne samo za liječenje hiperlipidemije (snižavaju samo izrazitu hipertrigliceridemiju), već i za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti te za suzbijanje zatajenja srca. Dekompenzirani kardiopat po definiciji mora uzimati više lijekova. Da takva politerapija ne bi postala polipragmazija, izbor treba suziti na doista neophodne lijekove, ne toliko radi smanjenja troškova, koliko radi zaštite bolesnika od nuspojava i interakcija. Osim toga, nedovoljno obaviještena osoba bi u neznanju mogla izostaviti vitalno važan lijek u korist jednog marginalnog. To bi se baš moglo dogoditi propisivanjem  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina, za koje je GISSI-HF pokus doista pokazao značajnu, ali nisku djelotvornost<sup>6</sup>. Na sl. 4 je prikazana usporedba davanja enalapрила (prema podacima CONSENSUS studije – N Engl J Med 1987;316:1429-35.) i  $\omega$ -3 kiselina (prema podacima GISSI-HF studije – Lancet 2008;372:1223-30.) u toj indikaciji<sup>6</sup>. Proizlazi da broj liječenih radi spašavanja jednog dekompenziranog kardiopata, tzv. NNT (od engl. number needed to treat) za enalapril iznosi prosječno 6,8 godišnje, a za  $\omega$ -3 čak 219. Drugim riječima, enalapril je u liječenju zatajavanja srca preko 30 puta djelotvorniji i gotovo 5 puta jeftiniji!

Izneseni podaci pokazuju da bi obiteljski liječnik u svojoj sredini, osobito glede primarne prevencije, daleko veću pažnju trebao posvećivati općim mjerama te obaviještenosti i suradljivosti pacijenata nego slabije djelotvornim, teže podnošljivim i izrazito skupim farmakoterapijskim intervencijama.



**Slika 4.** Usporedba cijene i učinkovitosti dviju intervencija u liječenju zatajivanja srca: enalaprilom (cijena 1 YOLS oko 3500 kn) i  $\omega$ -3 nezasićenim masnim kiselinama (cijena jedne YOLS oko 4,000.000 kn). Prema<sup>6</sup> (YOLS= spašene godine življenja od engl. years of life saved).

**Figure 4.** Cost-effectiveness comparison of two interventions in heart failure: with enalapril (1 YOLS costs about 3500 kunas/465 €) and with  $\omega$ -3 unsaturated fatty acids (1 YOLS costs about 4 million kunas/535,000 €). According to<sup>6</sup>.

**Tablica 2.** Subjektivna procjena kvalitete življenja liječenih hipertoničara (prema<sup>24</sup>)

**Table 2.** Subjective quality of life assessment in drug-treated hypertensives (according to<sup>24</sup>)

Ocjena / Ispitanici	Liječnici	Pacijenti	Obitelji*
Poboljšanje	100%	48%	1,5%
Bez promjena	0%	43%	0%
Pogoršanje	0%	9%	98,5%

\*Anketirani su partneri ili pratitelji hipertoničara, većinom njihovi bračni drugovi.

U proces dijagnostičko-terapijskog odlučivanja, ali i odgovornosti, u preventivno liječenje treba znatno više uključiti bolesnike i njihove obitelji, kako bi se unaprijedio cjelokupni zdravstveni sustav<sup>23</sup>. U procjeni podnošljivosti i učinkovitosti zdravstvenih intervencija obiteljski se liječnik naime nemalo razlikuje od svojih pacijenata, a još više od njihovih obitelji, kao što je već pred

više od 30 godina pokazalo jedno englesko istraživanje (tbl. 2)<sup>24</sup>. Samo čvrsto utemeljeni ciljevi mogu unaprijediti preventivne mjere u primarnoj zdravstvenoj zaštiti<sup>25</sup>. Premda su ove poruke iznimno važne za današnju zdravstvenu zaštitu, nema u njima ništa novoga. Na te je probleme pred gotovo 50 godina ukazivao veliki, danas nezaobilazni Archie Cochrane, postavljajući tri temeljna, zdravorazumska pitanja glede donošenja odluke o primjeni stanovite medicinske intervencije<sup>26</sup>:

- Djeluje li doista (tj. podaci kontroliranih kliničkih pokusa i metaanaliza)?
- Pomaže li (tj. dokazi provedivosti, svrishodnosti i podnošljivosti u praksi)?
- Isplati li se (tj. farmakoekonomska analiza - možemo li si to priuštiti)?

## Literatura

- Anonimno. Preventive health care. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Preventive\\_health](https://en.wikipedia.org/wiki/Preventive_health).
- Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical board. *N Engl J Med* 2014;370:1965-7.
- Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomized screening trial. *BMJ* 2014;348:g366.
- Wilt TJ, Dahm P. PSA screening for prostate cancer. Achieve more for patients and payers by doing less. *BMJ* 2014;348:g2559.
- Tomičić M, Petric D, Rumboldt M, Carević V, Rumboldt Z. Deep breathing: a simple test for white coat effect detection in primary care. *Blood Press* 2015;24:158-63.
- Rumboldt Z. Klonimo se terapijskog i dijagnostičkog entuzijazma. *Liječ Vjesn* 2012;134:246-7.
- Rumboldt Z. Trebaju li nam smjernice o smjernicama? *Liječ Vjesn* 2014;136:104-6.
- Rumboldt Z. Još o terapijskom entuzijazmu, ovaj put u arterijskoj hipertenziji. *Liječ Vjesn* 2014;136:167-8.

9. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
10. Zhan F, Stough WG, McMurray JJV i sur. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail* 2012;5:294-302.
11. Cushman WC, Evans GV, Byington RP i sur. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
12. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
13. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med* 2015;373:2093-5.
14. Zanchetti A, Liu L, Mancia G i sur. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens* 2016;34:393-6.
15. Järvinen TLN, Sievänen H, Kannus P, Jokihaara J, Khan KM. The true cost of pharmacological disease prevention. *BMJ* 2011;342:d2175.
16. Järvinen TLN, Michaëlsson K, Jokihaara J i sur. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015;350:h2088.
17. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of new drugs. *BMJ* 2016;352:i1284.
18. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2015. Zagreb: UPZ, 2015.
19. Pavličević I, Rumboldt M, Rumboldt Z, Glavaški M. Zašto liječeni hipertoničari ne poštuju naše savjete? Doprinos inicijativi „CRASH“. *Liječ Vjesn* 2012;134:20-4.
20. Pinjuh Markota N, Rumboldt M, Rumboldt Z. Emphasized warning reduces salt intake: a randomized controlled trial. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:214-20.
21. Rohla M, Nahler A, Lambert T i sur. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience. *J Hypertens* 2016;34:123-9.
22. Rumboldt Z, Rumboldt M. Pharmacoeconomics of the statin drugs. *Period Biol* 2002;104:107-12.
23. Bakar Ž. Stanje u zdtavstvenom sustavu – pogled iz primarne zdravstvene zaštite/ obiteljske medicine. *Med Fam Croat* 2015;23:3-7.
24. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, Willcox PM. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982;32:103-5.
25. Muth C, van den Akker M, Glasziou PP. Blood pressure targets in primary care. A balancing act between the certainty of evidence and the messier reality of everyday practice. *BMJ* 2016;352:1813.
26. Cochrane AL. Effectiveness and efficacy. *Cardiff: Nuffield PHT, 1972.*