

Klinička znanost u nas

Zvonko Rumboldt

Klinički bolnički centar »Firule« Split

Pregled

UDK 616:001

Prispjelo: 17. travnja 1990.



U ovom su prikazu razmourene glavne osobine kliničkog istraživanja kao i najčešći prigovori koji se postavljaju ovom vidu znanstvene aktivnosti. Raspravljen je odnos znanstvenog i humanističkog pristupa

bolesniku. Prikazano je, konačno, aktualno stanje u našoj zemlji, koje nije zadovoljavajuće, te ukazano na mogućnosti i pravce budućeg razvoja kliničke znanosti.

Ključne riječi: klinička medicina, znanost

Scientia nihil aliud est quam veritatis imago
Francis Bacon
(Novum Organon, 1620.)

1. UVODNE NAPOMENE

O značenju, problemima i o stanju kliničke znanosti u nas pisao sam već na više mjesta i s različitih polazišta,^{19,20,21,22,24} pa ovaj prikaz na neki način sažima iznijete misli. Valja istaknuti da se o pitanjima kliničke znanosti u našoj sredini u posljednje vrijeme sve opsežnije i sve kompetentnije raspravlja.^{2,3,9,10,11,13,15,16,26,27,28} Vjerujem da će poruke svih tih razmišljanja konačno pasti na plodnije društveno tlo, pa će i priroda rasprava o znanstveno-istraživačkom radu u kliničkoj medicini postati drugačija od ove današnje.

Cilj kliničkog, kao i svakog drugog medicinskog, odnosno zdravstvenog istraživanja je otkriće, dobivanje novih podataka o nastanku, razvoju, liječenju i prognozi bolesti, izučavanjem tih pojava na bolesnom, a ponekad i na zdravom čovjeku. Kliničko istraživanje ostvaruje nova saznanja provjerom hipoteze, postavljene promatranjem, pokusom ili kombinacijom tih aktivnosti. Riječ je, dakle, o znanstvenom radu »uz bolesnički krevet« sa širokom lepezom komplementarnih djelatnosti, od epidemiološkog ispitivanja do izučavanja kliničke slike na pojedinom bolesniku, od laboratorijskih analiza tjelesnih tekućina i uzoraka tkiva, do izravnog mjerenja funkcionalnih promjena nakon stanovite intervencije. Klinička znanost ima jasno definirano područje istraživanja i razradene, svojstvene metode ispitivanja, ali se služi i nizom mjerenja, te obradom rezultata koji su zajednički ostalim prirodnim znanostima. Obično se razlikuju dva pristupa kliničkom istraživanju:¹ opservacijski i eksperimentalni (**tablica 1**).

Da bi određeno kliničko istraživanje moglo nositi atribut znanstvenosti, mora imati znanstveni cilj i koristiti se znanstvenom metodologijom. To se u prvom redu odnosi na definiranje relevantnog problema i postavljanje testabilne hipoteze, zatim na izbor ispitanika, izbjegavanje pristranosti (randomiziranje, »slijepi pokusi«), adekvatnost usporedbe i korištenih mjerenja, te na primjerenu obradu dobivenih podataka i prihvatljivo tumačenje rezultata.

1.1. Definiranje relevantnog problema; klinička je studija opravdana samo onda kada njezin plan obećava otkriće novih istina ili bar bolje razumijevanje postojećih problema; mora se, znači, zasnivati na znanstveno prihvatljivoj hipotezi.

1.2. Izbor ispitanika; Budući da se ispitivanje vrši na određenom uzorku bolesnih ili zdravih ljudi, potencijalnim ispitanicima treba točno objasniti narav i ciljeve studije (važnost tzv. informiranog pristanka), optimalno zaštititi njihove zdravstvene i socijalne interese te odabrati takve osobe čije izučavanje najviše obećava.

1.3. Usporedba je osnova svakog znanstvenog pothvata (svako je mjerenje u suštini usporedba). Uspoređuje se na primjer klinički tok ili terapijski ishod na skupinama što sličnijih bolesnika, koji se nalaze pod što sličnijim okolnostima, kako bi se što objektivnije utvrdila veličina ili promjena praćene varijable, odnosno učinak određene intervencije. Budući da svako živo biće teži spontanom izlječenju, odsutnost kontrolne skupine, npr. u kliničkom terapijskom pokusu (kontrolna skupina tu dobiva, ovisno o naravi ispitivanja uobičajenu, standardnu terapiju ili placebo) skoro u pravilu omogućava da se dokaže »djelotvornost« inertne tvari! Usporedba se može provoditi kako između (komparira se ishod između dvije ili više skupina bolesnika, koristi se obično kod akutnih bolesti i naziva se još i kolektivnom usporedbom), tako i unutar ispitanika (komparira se tok bolesti ili učinak lijeka unutar iste skupine bolesnika, obično se provodi kod kroničnih bolesti razmjerno stabilna toka, i naziva se još i individualnom usporedbom, tj. svaki je ispitanik samom sebi kontrola).

1.4. Nepristranost je prije teorijska nego praktična osobina Homo sapiensa. Budući da nismo potpuno indiferentni ni pri jednom izboru, malo je vjerojatno da klinički istraživači nemaju nikakvih predrasuda ili pristranosti u odnosu na ispitivani problem. Randomiziranje (tj. uvrštavanje pojedinih ispitanika u određene skupine »nasumce«, npr. pomoću tablice slučajnih brojeva), daje svakom učesniku u kliničkom istraživanju podjednaku priliku da bude uklju-

TABLICA 1.
OSNOVNE VRSTE KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA (prema¹⁹⁾)

TABLE 1.
THE MAIN KINDS OF CLINICAL INVESTIGATION
(ACCORDING TO¹⁹)

<p>1. EKSPERIMENTALNE (INTERVENTNE) STUDIJE — u osnovi prospektivne —</p> <p>1.1. Usporedba prije i poslije intervencije (program se procjenjuje tokom vremena bez kontrolne grupe). Prednosti: jeftinost, može pokazati da je intervencija nekorisna; dobra kao brza orijentacijska metoda. Nedostatak: ne može se dokazati da je intervencija korisna!</p> <p>1.2. Poredbeni pokus: usporedba nekoliko programa ili kompariranje ispitanika u programu (npr. liječenih) s onima izvan njega (npr. placebo). Prednosti: omogućuje multiple usporedbe, isključuje utjecaj vremenskog faktora (npr. promjena toka bolesti tokom godišnjih doba). Nedostatak: rezultati se obično ne mogu generalizirati, ispitanici ulaze u pokus dirigitirano, odgovori mogu biti pristrani.</p> <p>1.3. Randomizirani kontrolirani pokus (jednostruko ili dvostruko slijep s uključivanjem pomoću slučajnih brojeva). Prednosti: tu je selekcija ili pristranost onemogućena, plan pokusa je obično rigorozniji u smislu procjena čistog učinka intervencije, bila ona pozitivna ili negativna. Nedostaci: skupocina, etički problemi (ponekad), eksperimentalna se situacija razlikuje od one u kliničkoj praksi. Randomiziranje bez drugih, pomoćnih tehnika (npr. stratificiranje) ne garantira komparabilnost podskupina pa ni ispitivanih skupina u cjelini.</p>
<p>2. NEEKSPERIMENTALNE (OPSERVAJSKE) STUDIJE — u osnovi retrospektivne —</p> <p>2.1. Usporedba slučajeva («case control study»): ispitanici se odabiru na osnovi prisustva ili odsustva određenog stanja i uspoređuju u odnosu na postojeće ili ranije osobine. Prednosti: jeftinost, brzina, posebno korisne kod rijetkih stanja, nema otpadanja iz pokusa; općenito dobre kao preliminarne studije. Nedostaci: selekcija, pristranost; generaliziranje rezultata je rijetko moguće, ne može se ustanoviti uzročno-posljedični odnos (jedan fenomen može slijediti drugi i bez kauzalne veze!).</p> <p>2.2. Studije prevalencije («cross-section»): određeno stanje ili osobina određuju se u grupi ispitanika u isto vrijeme. Prednosti: uz dobro odabiranje uzorka rezultati se mogu generalizirati, nema otpadanja iz pokusa, mogu biti korisne za procjenu i usmjeravanje zdravstvene aktivnosti (npr. određivanje prevalencije koronarne bolesti ili tbc). Nedostaci: jak utjecaj selektivnog preživljavanja i migracije; ne može se odrediti uzročno-posljedični odnos, postoji efekt kohorte (specifični rizik vezan uz određenu skupinu neovisan o dobi).</p> <p>2.3. Studije incidencije (kohortne): grupe se odabiru na osnovi obilježja koja će se pratiti (u početku obično bez specifičnog patološkog stanja), opserviraju se tokom određenog vremena da se odredi incidencija patološkog stanja. Mogu biti retrospektivne ili prospektivne. Prednosti: rezultati se mogu generalizirati, može se odrediti odnos uzroka i posljedice; efekti selekcije i pristranosti su minimalni. Nedostaci: dugotrajnost (posebno za prospektivne studije) i skupocina; znatno osipanje ispitanika («drop-out»); teško se provode kod rijetkih bolesti.</p>

čen u bilo koju od uspoređivanih skupina, čime se uklanja spomenuta pristranost istraživača. Zamislimo da se od jednog novog lijeka očekuje mnogo veća djelotvornost nego od standardnog liječenja. Taj, presumptivno efikasniji lijek većinom bi se davao težim bolesnicima, onima za koje se drži da trebaju brže izlječenje ili onima za koje postoji neki drugi, manje-više prihvatljiv razlog. Rezultati takvog «ispitivanja» očito ne bi bili mnogo uvjerljiviji od anegdotalnog prikaza ili kliničkog dojma. Subjektivnost se, kako u ispitanika, tako i u istraživača može, osim toga, bitno smanjiti različitim tehnikama *slijepih pokusa* (kod tzv. jednostruko slijepog pokusa ispitanik ne zna kakvoj je intervenciji, npr. lijeku, izvrnut, a kod dvostruko slijepog pokusa to ne zna ni istraživač).

1.5. Obrada podataka i tumačenje rezultata posljednji je od kamena temeljaca kliničke znanosti. Tu u prvom redu mislim na statističku obradu. Osim analize dobivenih podataka radi utvrđivanja statističke, a potom i kliničke značajnosti rezultata, o čemu se najčešće govori i uglavnom je dobro poznato, ovamo spada i kvantitativni pristup planiranju kliničkog istraživanja. To se posebno odnosi na određivanje neophodnog broja ispitanika, na trajanje pokusa te na broj i način provedbe mjerenja. Premali broj ispitanika onemogućit će donošenje valjanih zaključaka inače dobro zamišljenog pokusa; prevelik broj ispitanika nije samo ekonomski već i etički neopravdan. Analogne primjedbe vrijede i za preduga ili prekratka ispitivanja, za neprimjeren broj mjerenja ili za praćenje irelevantnih pokazatelja.

Osim detaljnijeg upoznavanja prirode i mogućnosti otkrića nekih njenih tajni, znanstveni rad tako povećava bogatstvo zajednice; istraživača uči skromnosti, kritičnosti i intelektualnom poštenju, a kliničaru uz to omogućava primjenu znanstvene metodologije u rješavanju stručnih problema svakodnevno.^{11,20,21,28}

Ono što bismo mogli nazvati znanstvenom djelatnošću nije, međutim, jednoznačno. Čini mi se da bi znanstvenu djelatnost valjalo, radi boljeg razumijevanja, razlučiti u barem tri kategorije.

Prva, najlošija, i u našoj sredini možda najčešća, predstavlja proizvodnju kulturno nepotrebnih podataka. Riječ je o masovnom objavljivanju «istraživačkih» članaka, kojima se svakako nastoji pridodati epitet «znanstvenosti», jer to stvara dojam važnosti, a pomaže i pri ostvarivanju određene akademske karijere. Riječ je, dakle, o *pseudoznanosti* koja je intelektualno nepoštena, društveno opasna i neetična jer je lažna, a uz neke druge propuste prikovala nas je za dno evropske ljestvice medicinske kvalitete i znanstvene produktivnosti.^{3,9,10,20}

Vjerojatno ima puno razloga da se produkcija «znanstvenoidnih» umotvorina toliko razmahala u našoj sredini. Nedavno sam raspravljao o dva neobično značajna generatora ove pojave (način stjecanja znanstvenih zvanja, financiranje stručnih i znanstvenih časopisa).²⁰

Druga vrsta znanstvene djelatnosti je etički prihvatljiva i nazvao bih je *korektnom provedbom znanstvene metodologije*. Riječ je o kvantitativnom, što nepristranijem provjeravanju postavljene, formalne hipoteze. Za tu je skupinu znanstvenih aktivnosti potrebno solidno stručno znanje i prihvatljiv stupanj inteligencije, ali ne zahtijeva baš osobiti dar ili izuzetnu vještinu, posebice ako je u pitanju kanonizirana djelatnost usmjerena na proizvodnju novih podataka i formalnu publicistiku.

Za unapređenje znanosti daleko je najvažniji treći vid ove aktivnosti, koji bi se mogao nazvati *trenutak otkrića*, akt kreacije, u kojem se postavlja novo tumačenje prirode. Otkriće je zapravo, prema Szenet-Györgyju, «plod viđenja onoga što su i drugi vidjeli, ali razmišljanja na nov, osebujan način».²³ Kolokvijalno rečeno, nije, naime, Newton bio prvi čovjek kome je jabuka pala na glavu... Tek ova, treća vrsta znanstvene djelatnosti proizvodi pravu, izvornu spoznaju.

Ako bismo rekli da je pseudoznanost društveno i kulturno opasna, te da ju valja energično potiskivati, korektna provedba metodologije je *condicio sine qua non*, ali ipak samo «pomoćna služba» istinski kreativne znanstvene djelatnosti. Razumljivo je da

nema dobrog znanstvenika koji nije ovladao znanstvenom metodologijom svog područja interesa. Ipak, za uočavanje problema i pronalaženje originalnih rješenja treba nešto više od marljivosti. Čini mi se da je potreban ne samo produktivan već i nespuntan um, koji na pomalo »razbarušen« način, skoro igrajući se, pristupa starom problemu na nov način.^{13,23,28} Mi smo tek u početku faze učvršćivanja znanstvene metodologije, ne samo u kliničkoj praksi nego i u istraživačkim zavodima. Taj zaostatak pruža i određene prednosti. Buduće znanstvenike ne smijemo, naime, osposobljavati isključivo za administrativne postupke provjere i dokazivanja, tj. za korektnu provedbu metodologije. Kao što spomenuh, ta je aktivnost neobično važna, ali nedovoljna, jer u pravilu omogućava samo potvrdu već poznatoga (naše studente npr. ispitujemo da utvrdimo jesu li sposobni doći do prihvaćenih, »ispravnih« zaključaka). Tako se doduše osigurava dograđivanje znanja kodificirane znanosti, ali ne i ono najvažnije, produktivno razmišljanje s postavljanjem problema »naglavačke«, koje dovodi do suštinskih otkrića. Izgleda da tu, treću kategoriju znanstvenih aktivnosti resi određeni elitizam, da za nju doista treba i nadarenosti i sposobnosti, te da je dobrim dijelom urođena ili stečena u ranim fazama formiranja ličnosti, što ne znači da se marljivim radom ne može usavršiti.

Napredak kliničke znanosti suočava se ne samo u nas već i u svijetu s više provedbenih problema. Većina kliničkih istraživača su i formalno priznati znanstvenici, koji svoj rad prije ili kasnije udružuju s nekim univerzitetom, gdje budu toliko opterećeni nastavom i zdravstvenom zaštitom da za istraživački rad ostane premalo vremena. S druge strane, u kliničku znanost sve više prodire tehnologija bazičnih istraživanja. Klinički istraživač, dakako, nastoji primijeniti podatke bazičnih istraživanja za dobrobit bolesnika. Zato traži suradnju bazičara, ali i njihovu tehnologiju (npr. plinsku kromatografiju, spektrometriju mase). Time bitno raste cijena suvremenog kliničkog istraživanja. Obratno, kliničar se ponekad suoči s određenim bazičnim biološkim problemom (npr. pročišćavanje stanovitog peptida, radioimunološko dokazivanje određenih receptora), koji sam ne može riješiti. Preostaje mu, ili da se privremeno (i prekovremeno) prekvalificira u parcijalnog »bazičara«, ili da zamoli kolegu, npr. farmakologa, da mu pomogne. Ako je očito da je područje jako stimulativno, svaki će fundamentalni istraživač rado priskočiti, ali nesporezumi su uvijek moguć. Prisjetimo se npr. da je svojedobno jedan vodeći farmakološki časopis odbio Ahlquistov rad o otkriću alfa i beta adrenergičkih receptora, smatrajući ga nedovoljno značajnim! Postoji još jedan, rekao bih, latentan problem. U želji da studentima što više približimo kliničku medicinu, u našoj ih nastavi sve ranije dovodimo u dodir s bolesnikom — što je dobro — često na uštrb pretkliničkih kolegija i rada u laboratoriju — što nije dobro. Naime, ako se paralelno s kliničkim vještinama ne proučava klinička znanost, budući liječnici gube interes za znanstveni rad i posvećuju se samo stručnom radu. Zato kasnije imaju grdnih problema kad se nespremni suoče s imperativom pripreme i obrade jedne kvalifikacijske teze (magisterij, doktorat).

2. SMOTRA PRIGOVORA

Klinička znanost se vjekovima razvijala usporedno s drugim prirodnim naukama i na svakom je

stupnju ostavila trajne spomenike produktivne ljudske misli. Podsjetimo se samo imena Josepha Listera, Ignaza Semmelweisa, Sigmunda Freuda, Hansa Selyea, Wernera Forssmanna ili Harveya i Cushinga, kao dokaza da je suvremena medicina nezamisliva bez kliničke znanosti, koja je njezina povijest i budućnost. Ipak, kliničkoj se znanosti više prigovara, ponekad se čak pokušava omalovažiti ili kompromitirati, pa takve primjedbe zaslužuju kraći osvrt.

2.1. Klinička je znanost prilično ezoterična, daleko od prakse, gotovo njen antipod. Istina je dakako suprotna. Razvijajući sposobnost za kritičku znanstvenu analizu, klinički istraživač unapređuje i vještine savladavanja velikog broja informacija, a uz to se usavršava u metodici donošenja valjanih odluka na osnovi dobivenih podataka.²¹ Učenje takvih, pomalo apstraktnih modela, može se katkada činiti suvišnim. Međutim, u određenim slučajevima, kad se problem u praksi razlikuje od naučnog obrasca, teorijske metode znanstvene analize mogu pomoći da se pronade ispravan pa i originalan put u rješavanju problema. Znanstveni pristup u kliničkoj praksi može pomoći u izgradnji jednog specifičnog, individualnog pristupa pojedinom bolesniku: takav je pristup mnogo djelotvorniji od onoga koji se zasniva na čistoj reprodukciji shematskog obrasca za dijagnostiku i liječenje. Na tu je temu Albright napisao otprilike slijedeće: »... Često me traže da održim više 'praktično', a ne previše 'teorijsko' predavanje. Pod izrazom 'praktički' obično se misli na terapijski, a pod 'teorijski' na fundamentalni pristup. Nema strpljenja s takvim rezoniranjem. Ne može se, naime, prakticirati dobra medicina bez poznavanja njenih osnova. Malo je terapijskih pravila, ako ih upoće ima, koja su više od 90% točna. Ako ne razumije osnove, liječnik će učiniti više zla u 10% slučajeva gdje jednostavna pravila ne vrijede, nego u 90% slučajeva gdje se ona mogu primijeniti. Isti princip vrijedi i za školovanje medicinara. Postoje zagovornici fakulteta koji bi trebali proizvoditi 'praktične' liječnike, a ne 'teoretičare'. Tako se, nažalost, stvaraju 'osrednji' liječnici. Stvari tu stoje kao i s jajima: nema osrednjih jaja; ili su dobra, ili su loša.«¹

Za takve, protuznanstvene stavove odgovorni su i medicinski fakulteti. Oni studentima donedavno nisu pružali ni rudimentarne spoznaje o strukturi i o značenju kliničkih ispitivanja: osnovno usmjerenje medicinske nastave bilo je zapravo antiteza procesu kliničkog istraživanja. Učili su nas da budemo individualni donosioci odluka i da liječimo bolesnike prema našoj »kliničkoj procjeni«. Zato neki liječnici još uvijek nisu spremni da prihvate koncept po kojem bi svoje bolesnike npr. liječili prema unaprijed utvrđenom protokolu koji određuje terapijski postupak procesom randomizacije i ne daje im prilike da istaknu svoju sposobnost donošenja odluka (ova je u praksi često neposredno povezana s iskustvom zadnjeg »slučaja« tj. s posljednjim sličnim bolesnikom). Čini mi se da je glavni zadatak bazičnih znanosti u medicini taj da nauči buduće liječnike znanstvenoj metodi, čije principe treba da primjenjuju i u rješavanju kliničkih problema. To je daleko važnije od bubanja činjenica, koje se ne samo brzo zaboravljaju već uskoro postaju i opsoletne. Nažalost, mi i dalje odgajamo poslušne službenike i ambiciozne takmičare s računarima i drugim pomagalicama informatike (u kojoj konkurenciji čovjek neminovno gubi), umjesto da odgajamo slobodne i produktivne mislioe!

2.2. Klinička znanost je manje vrijedan oblik naučne aktivnosti. Često se čuje da se radi o primijenjenoj, manje kvalitetnoj, drugorazrednoj nauci, jer su prave biomedicinske znanosti samo one temeljne. Međutim, ako prihvatimo definiciju znanosti kao »zajedničko, koherentno, organizirano i sistematizirano znanje ljudskog roda«, koje podliježe stalnoj provjeri, i složimo se da znanost može biti jedino univerzalna, a nikako lokalna, i da je znanstveno samo ono što je »ново, važno, istinito i razumljivo« (s naglaskom na novo, tj. na otkrivanje dotada nepoznatog), onda se znanost ne može suštinski, već jedino administrativno dijeliti na »temeljnu« i »primijenjenu«. ²¹ Rezultati istraživanja, tj. objavljeno djelo jest znanstveno ili nije, što ne ovisi o korištenju tehnici, već o prirodi dobivene informacije. Zato cijepanje biomedicinskih istraživanja na »čista« (tj. bolja) i »primijenjena« (tj. lošija) ide po Medawaru ¹⁴ u najopasnije oblike snobizma u znanosti. Drugim riječima, pitanje treba postaviti drugačije: da li rezultat određenog istraživanja doista predstavlja izvorni znanstveni doprinos, da li unapređuje naše razumijevanje prirode ili ne? Ako je odgovor potvrđan, u pitanju je znanost, ako je niječan, u pitanju je nešto drugo, nerijetko »psudoznanost« bez obzira na predmet istraživanja i na korištenu tehniku. Često smo svjedoci skrivanja neznanstvene djelatnosti pod plašt skupe tehnologije i komplicirane statistike. Premda je suvremena biomedicinska tehnologija bez daljega silno unaprijedila mogućnost naših istraživanja, treba se podsjetiti da je svaki aparat dobar sluga, ali loš gospodar, te da ni najsuvremenija tehnologija ne može spasiti lošu, neproduktivnu zamisao.

2.3. Klinička znanost nije egzaktna, često je »impressionistička«. Treba istaknuti da je većina podataka i mjerenja u kliničkoj znanosti jednako precizna, upravo analogna onima u drugim prirodnim znanostima. Tu se ubrajaju demografski podaci (npr. dob, spol, visina, zanimanje itd.), paraklinički podaci (biokemijski ili hematološki nalazi, kompjutorizirana tomografija, radioizotopske pretrage itd.) i terapijski podaci (doza i put primjene lijeka, narav radioterapijske ili kirurške intervencije). Preostaje tek posljednja kategorija, klinički podaci (subjektivne tegobe, fizikalni nalazi), koja je donedavno bila prilično nepouzdana i podložna subjektivnoj ocjeni. Posljednjih je desetljeća klinička znanost, međutim, razvila niz nominalnih, ordinalnih i intervalnih ljestvica, pomoću kojih se klinički podaci mogu precizno kvantificirati. Jedan od prvih je u tom pravcu krenuo 1944. godine Buckett Jones, postavljanjem svojih općepoznatih (mada kasnije nešto modificiranih) kriterija reumatske vrućice. ² Danas se koristimo nizom sličnih kriterija (npr. Virginia Apgar je sačinila sustav bodova za ocjenu novorođenčeta, tzv. »Apgar score«, a T. Killip, R. Norris i suradnici te A. Peel i suradnici više kriterija za ranu prognozu infarkta miokarda, da ne govorimo o nizu kriterija za postavljanje dijagnoze mnogih reumatskih bolesti, sačinjenih u krilu Američkog reumatološkog društva). Ponekad »praktičari« spominju da takve ljestvice nisu potrebne; očito je da su i te kako potrebne, ne samo za kliničku znanost već i za sporazumijevanje u svakodnevnoj praksi. Postavljanjem odgovarajućih, jasnih kriterija dobit će se i konzistentni, reproducibilni klinički podaci. Klinička znanost se, prema tome, ne služi sumnjivim već pouzdanim mjerenjima, a dalji razvoj »klinimetrije« ⁵ neće samo omogućiti napredak kliničkih istraživanja, već će unaprijediti i kliničku praksu.

2.4. Klinička istraživanja nisu etička. Klinička je znanost doista ponekad opterećena etičkim nedoumicama, što može predstavljati stanovitu branu na pojedinim istraživačkim pravcima. Obično je u pitanju sukob između znatiželje i profesionalne etike. Ipak, ozbiljni etički problemi nastaju u pravilu tek onda kad klinička praksa djeluje bez kritičke znanstvene analize ili kad se smetne s uma osnovni cilj kliničke znanosti: pomoći bolesnom čovjeku.

Najviše, mahom neopravdanih, prigovora upućuje se kliničkim terapijskim pokusima, kada se bolesnici navodno koriste kao »pokusni kunići«. Poučena zastrašujućim iskustvima iz drugog svjetskog rata, Svjetska zdravstvena organizacija je u dva navrata, 1964. u Helsinkiju i 1975. u Tokiju, razmatrala etičku stranu kliničkih ispitivanja i donijela jasne smjernice, poznate kao helsinška i tokijska deklaracija. Očito nije moralno nekritički izlagati veliki broj bolesnika stanovitom tvari nejasne djelotvornosti i nepoznate štetnosti. Etičko je, naprotiv, i opravdano provođenje kontroliranog (znači znanstveno prihvatljivog) kliničkog ispitivanja ako se ne zna koji je od dva ili više terapijskih postupaka efikasniji ili manje štetan. Bez adekvatno provedenih kliničkih terapijskih pokusa nema ni napretka u liječenju!

3. ETIČKA RAZMATRANJA

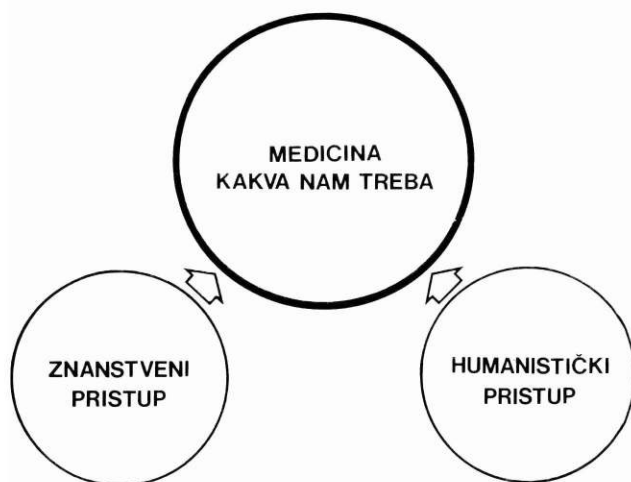
Stanovitim osobitostima znanstvenog istraživanja u kliničkoj medicini potrebno je iz navedenih razloga ocrtati širu etičku podlogu, koja zapravo vrijedi za cijeli sustav zdravstvene zaštite. U tom smislu valja prije svega ukazati na specifičan odnos liječnik – bolesnik, koji nije samo znanstven ili stručan, već u prvom redu human. Naime, dok se znanstveni pristup bolesniku zasniva na determinizmu prirodnih pojava i polazi od Galilejevih postulata, ¹³ humanistički pristup se zasniva na sustavu vrijednosti, koji na prvo mjesto stavlja čovjeka i njegove potrebe. Suština znanstvenog pristupa leži u objektivnoj spoznaji, dok humanistički pristup počiva na moralnim sudovima, koji proizlaze iz svjetonazora. Dok je znanost objektivna i traži u prvom redu uzroke pojava, humanizam je subjektivniji i bavi se razlozima (svrhovitostu) ponašanja. Ako se moral pokušava definirati nizom stavova, vjerovanja i pravila ponašanja, koji su osebujni za određeno društvo, a etika kao filozofija morala, tj. izučavanje moralnih sudova radi razumijevanja njihove naravi, onda je jasno da se humanistički pristup bolesniku zasniva upravo na moralnim sudovima.

Pokušaj shematiziranja jedne znanstvene tvrdnje mogao bi izgledati ovako: »U okolnostima A predmet ili biće B obično čini C«. Shematiziran moralni sud mogao bi se prikazati ovako: »U okolnostima A osoba B treba činiti C«. Cilj znanstvenog promatranja može dakle biti i predmet, a cilj moralne procjene je samo osoba. Da bi ljudsko biće mogli smatrati osobom, potrebno je da raspolaže sviješću o sebi, da ima određene interese, slobodu izbora, osjećaj odgovornosti i sposobnost kakvog-takvog komuniciranja. Znanstvena formulacija, osim toga, sadrži izraz »obično«, pokazujući da se tvrdnja kreće u okvirima relativne vjerojatnosti, a ne apsolutne sigurnosti. Moralni sud sadrži glagol »treba«, ukazujući imperativno na najbolje rješenje. Međutim, etički pristup počiva mahom na pretpostavkama, koje se često ne mogu dokazati. Stoga nije moguće postaviti potpuno koherentan etički sustav, koji ne bi trpio prigovor.

Znanstveni i humanistički pristup bolesniku, na osnovi drugačijih postavki, istražuju stoga i drugačija pitanja, pa se i dobiveni odgovori nerijetko razlikuju. Znanstvene dileme biomedicine posljedica su neznanja i rješavaju se istraživanjem, naročito eksperimentom, a moralne dileme se javljaju pri alternativnim izborima, od kojih ni jedan nije potpuno zadovoljavajući, a rješava se rasuđivanjem.

Ovo je kratko razmatranje imalo za cilj da ukaže na moguće nedoumice. Mogao bi se steći dojam da su u pitanju dva, ponekad alternativna, a nerijetko i međusobno isključiva pristupa. Kako da se postavi liječnik u dilemi između znanstvenog i humanističkog pristupa? Valja istaknuti Kantovu postavku da čovjek nikada i ni pod kakvim okolnostima ne smije postati sredstvom, već da uvijek ostaje svrhom po sebi. Znači, u eventualnom sukobu između istraživačke znatiželje i medicinske etike, uvijek mora prevagnuti ova potonja.²²

Proizlazi, nadalje, da je poštivanje individualnih prava osnovnija moralna vrijednost od ostvarivanja blagodati za većinu (što dakako ne znači obezvređivanje socijalne medicine, već naprotiv, podizanje njenog humanog dostojanstva). Nema, dakle, govora o nekom antagonizmu između znanstvenog i humanističkog pristupa bolesniku, prije bi se moglo govoriti o polarnom sinergizmu. Kao što dva oponentna prsta drže neki predmet, ili kao što ga bolje spoznajemo ako je istovremeno osvijetljen iz dva izvora, tako se i medicina kakvu želimo mora podjednako oslanjati na dva kamena temeljca: na znanost i na humanizam (**slika 1**). Uskraćivanjem prvog medicina gubi glavu, a uskraćivanjem drugoga srce. Što je gore?



SLIKA 1.

Polarni sinergizam humanističkog i znanstvenog pristupa medicini

FIGURE 1.

Polar synergism between the humanistic and the scientific approach to medicine

Ako humanistički pristup stavlja u žarište interesa čovjeka, a na polju medicine baš bolesna čovjeka, onda je osnovni zadatak liječnika da bolesniku omogući što puniji, slobodniji i produktivniji život. Život treba sačuvati, ali i poštivati, valja olakšati patnje i unaprijediti zdravlje. Naglasak nije na dužini života, premda je iza kvalitete, upravo kvantiteta življenja drugi, najvažniji cilj humanističke medicine. Budući

da se liječnici brinu o zdravlju ljudskih bića s osebnim svjetonazorima, interesima, pa i predrasudama — pojam kvalitete života se ne može generalizirati; što je za određene ljude pod stanovitim uvjetima dobro, za druge nije. Zato se baš na području istraživanja kakvoće života otvaraju mnogobrojne etičke dileme.

Stoga su u suvremenom kliničkom istraživanju neobično važne dvije institucije: etički komiteti i informirani pristanak. Etički odbori su neovisna društvena tijela sastavljena od zdravstvenih radnika i predstavnika građanstva koji su po prirodi svog poziva vezani o razrješavanje etičkih dilema (npr. pravnici, svećenici, filozofi, sociolozi). Komisija za lijekove KBC »Firule« u Splitu, prva institucija takve naravi u Jugoslaviji — osnovana 1972. godine — među svojim članovima ima primjerice i javnog tužioca. Kakve etičke nedoumice rješavaju takva tijela? Na osnovi vlastitog iskustva i objavljenih podataka, mogao bih to prikazati traženjem najboljeg odgovora na niz konkretnih pitanja:

1. Da li predviđeno istraživanje može dati jasan odgovor na postavljeno pitanje (testabilnost hipoteze)?

2. Da li je očekivana »cijena« u smislu broja ispitanika, njihovih neuhodnosti, apsentizma i predviđenih nuspojava prihvatljiva u odnosu na predmnijevanu korist (tzv. »risk-benefit ratio«)?

3. Kako će se ispitanici regrutirati? Jesu li kriteriji uključivanja, neuključivanja, a posebno isključivanja jasni i prihvatljivi?

4. Kakva se nagrada predviđa za sudionike u pokusu? Koliko ih dugo valja pratiti radi eventualnih nuspojava? Kakvu će odštetu primiti (koliko, od koga, pod kojim uvjetima) u slučaju pretrpljene štete?

5. Kako se namjerava izbjeći pristranost istraživača, npr. kako će se uključeni ispitanici randomizirati, da li se predviđa usporedba s placebo, da li se planira dvostruko slijepa usporedba? Jesu li takve mjere opravdane?

6. Jesu li sve procedure dobro objašnjene i razumljive potencijalnim ispitanicima? Koliko detaljno valja obrazložiti narav, koristi i rizike ispitivanja, da bi se mogao dobiti valjan pristanak sudionika? Kako se to može provjeriti i utvrditi?

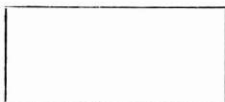
7. Kako su utvrđena prava i obaveze pri objavljivanju dobivenih rezultata? Npr. da li će se publicirati i negativni rezultati pokusa? Neće li takve podatke investitor istraživanja (npr. farmaceutska industrija) smatrati »poslovnim tajnom« i povući izvan uvida javnosti?

Jednostavan obrazac koji se već niz godina ispunjava i upućuje na takvo ocjenjivanje Komisiji za lijekove KBC »Firule« prikazuje **slika 2**.

Posebno mjesto pripada informiranom pristanku. Riječ je od dogovornoj, svjesnoj suglasnosti ispitanika da pod određenim uvjetima koristi (npr. smanjenje tegoba, skraćivanje bolesti) prihvati i stanovite rizike (npr. nuspojave — neželjene štetne reakcije na ispravno primijenjen lijek u ispitivanju). Razumljivo je da ni jedan ispitanik ni pod kakvim okolnostima ne može dobiti sve relevantne informacije; naše je neznanje glavni razlog da uopće pristupamo kliničkom pokusu. Kad bismo znali koji je vid liječenja bolji, bilo bi etički neprihvatljivo stanovite ispitanike izlagati lošijem! Takav odgovor, znači, očekujemo od kliničkog pokusa. Osim toga, dobro se je prisjetiti da u biomedicini, pa ni u znanosti općenito, ne baratamo kategorijama apsolutne sigurnosti već relativne



OPĆA BOLNICA SPLIT



U Splitu dne

KOMISIJA ZA LIJEKOVE SAVJETA OPĆE BOLNICE SPLIT

Molimo Naslov da se lijek, čije je generičko ime,
zaštićeno ime, proizvođač,
formulacija, cijena pojedinačne doze

- a) odobri za kliničko ispitivanje*
b) uvrsti u bolnički registar lijekova*

Osnovni farmakološki podaci

Klinička indikacija

Prednost pred dosadašnjim lijekovima sličnog djelovanja

Poznate ili očekivane nuspojave

(potpis poštinošću zahtjeva)

* nepotrebno precrtaati;
ako je u pitanju klinički pokus
pojedini mu se navode na pojedini ovog lista

SLIKA 2.

Obrazac kojim se od etičkog odbora (Komisija za lijekove KBC »Firule«) traži odobrenje kliničkog ispitivanja. Zahtjevu valja priložiti detaljni plan pokusa te individualne test-liste

FIGURE 2.

The form issued by the Ethical Committee of the Split Clinical Center for approval of clinical trials. To the application enclosed should be the protocol and the individual test-lists

vjerojatnosti. Za informirani se pristanak, prema tome, nikad ne traži potpuno, već optimalno informiranje, kako bi se zaštitila autonomija ispitanika. Dakle, sudionici u pokusu ne smiju biti prevareni, pa ni manipulirani. Zato se danas smatraju u pravilu neprihvatljivim istraživanja na osobama ograničene moći odlučivanja (npr. na zatvorenicima⁷). Slika 3. iznosi primjer obrasca za informirani pristanak.

Na kraju ovog odsječka ukazao bih na još jedno područje etičke odgovornosti kliničkog znanstvenika. Riječ je o adekvatno provedenim, ali društveno neprimjerenim istraživanjima. Ona otklanjaju pažnju javnosti sa glavnih na sporedne pravce medicinskog interesa. Primjerice, najveći gubitak produktivnog života do 65. godine posljedica je pušenja, uživanja alkohola i povreda (preko 50%), a najveći postotak preduhrivih smrti otpada na arterijsku hipertenziju i na pušenje (preko 55%).⁸ Klinička i sociološka istraživanja na ovim strateškim pravcima današnjice razmjerno su rijetka i ne uživaju još odgovarajuću podršku javnosti. Jedan od vodećih uzroka nepotrebne smrtnosti predstavlja i loša ishrana. Dok se u nekim dijelovima Zemlje umire od posljedica preuhranjenosti, u drugim tisuće ljudi umiru od malnutricije. U



OPĆA BOLNICA SPLIT
INTERNI ODJEL
ODSJEK KLINIČKE FARMAKOLOGIJE

Pacijent Split, dne

Zakon o stavljanju lijekova u promet (Služb. list SFRJ br. 6/73, čl. 16) zahtijeva da se u slučaju primjene (ispitivanja) lijeka, koji sadrži jednu ili više novootkrivenih tvari za koje ne postoje dokazi da se nalaze u prometu u zemlji-proizvođaču, pribavi pismeni pristanak osobe kojoj će se taj lijek davati.

Kliničko ispitivanje u kojem Vi učestvujete označeno je na dnu ovog lista. Liječnik Vam je dužan opisati prirodu i djelovanje lijeka, način i trajanje primjene kao i predviđene učinke. Vašim potpisom potvrđujete da ste dobili sva potrebna objašnjenja te da pristajete učestvovati u ovoj studiji.

L i j e k :

Narav kliničkog pokusa :

Rukovodilac pokusa :

Potpis pacijenta

SLIKA 3.

Obrazac koji se još upotrebljava u KBC »Firule« za informirani pristanak. Takvi su obrasci ponegdje, posebno u SAD, postali preglomazni, pa je riječ o čitavim brošurama koje potencijalni ispitanik teško može izučiti

FIGURE 3.

The informed consent from still used in the Split Clinical Center. Somewhere, especially in the U.S.A., such forms have become too cumbersome, sometimes even booklets that are hardly comprehensible to the average patient

takvim je odnosima doduše stručno zanimljivo, ali s humanističkog stanovišta neusporedivo manje važno pratiti zadnje uspjehe na području transplantacije organa ili laserske angioplastike: ograničena sredstva treba usmjeriti u prvom redu na što efikasnije unapređenje pozitivnog zdravlja!

4. OBJAVLJIVANJE RAZULTATA

Uvodno je spomenuto da je cilj znanstvenog istraživanja otkriće koje treba objaviti u smislu Faradayeve uzrečice »To work, to finish, to publish«. Danas se nažalost mnogo toga objavljuje pod imperativom krilatice »To publish or to perish«, što nije dobro i etički je neprihvatljivo.

U ovom bih osvrtno želio ukazati na jednu od najvećih mana naše znanstvene publicistike, naime na loše kategoriziranje članaka. Radovi se prije objavljivanja svrstavaju prema sadržaju u više skupina, od kojih su najpoznatiji izvorni znanstveni članak i stručni članak. Prikaz bolesnika spada npr. u stručne članke. U našoj sredini uopće većina članaka spada u red stručnih, razrađuje, naime, već poznate činjenice. Da bi se mogao kategorizirati kao znanstveni, rad treba imati znanstveni cilj i koristiti znanstvenu metodiku, a sadržaj mu mora biti nov, istinit, važan i razumljiv. Poznavajući otprilike sadržaj i domete dobrog dijela naše biomedicinske publicistike, na prvi pogled začuđuje zašto i koliko naši autori nastoje da im se rad kvalificira kao izvorno znanstveni, u čemu

im pomažu i »dobronamjerni«, zapravo loši i lice-mjerni recenzenti. Kao što spomenuh, širenje i ob-razlaganje već poznatih informacija u pravilu ne predstavlja znanstveni već stručni rad, koji samim time nije manje vrijedan! Ipak, nerijetko se upravo na-uzeatno nastoji na pridavanju znanstvenih obiljež-ja. Čini mi se da treba izdvojiti bar dva »krivca« za takva neopravdana stremljenja, koja u krajnjoj liniji krnje ugled autora, časopisa, pa i medicinske publi-cistike.

Pravi »krivci« su naši medicinski fakulteti, koji za izbor u određena znanstvena zvanja traže od kandi-data stanoviti broj znanstvenih radova (za docenta obično desetak, za profesora tridesetak). Ovo inzisti-ranje na broju, na kvantiteti znanstvene produkcije, stimulatívno je nažalost u pogrešnom smjeru. Time se potiče objavljivanje pod svaku cijenu, što je jedan od uzroka za pokretanje velikog broja medicinskih časopisa, od kojih mnogi nemaju praktički nikakvog odjeka u medicinskoj javnosti, a recenzija im je u pravilu loša (doista, izgleda da odjek časopisa usko korelira s kvalitetom recenzije). Takvi minorni časo-pisi onda služe uglavnom za objavljivanje »znanstve-noidnih« članaka bez objektivne vrijednosti, koji se ne bi mogli probiti u kvalitetniju periodiku. Na taj način ispotprosječni ali uporni stručnjaci s vreme-nom skupe odgovarajuću količinu publikacija i dobi-vaju toliko željena (zašto, da li samo zbog »tituloma-nije«?) znanstveno-nastavna zvanja. Naime, o kvalite-ti objavljenih radova se na znanstveno-nastavnim vi-ječima naših fakulteta u pravilu ne raspravlja (pose-bice na tzv. »mladim« fakultetima). Zato pitanje vrednovanja znanstvenog djela i znanstvene aktiv-nosti uopće predstavlja u nas otvoren i akutan prob-lem. Čitav taj sklop okolnosti pridonosi inflatornim kretanjima u našoj biomedicinskoj publicistici. Pro-cjenjuje se da na svijetu izlazi više od 50.000 znan-stvenih časopisa, od čega oko 18.000 otpada na bio-medicinu, ali se više od 90% bitnih znanstvenih in-formacija objavljuje u svega nekih 1.000 časopisa.²⁰ Drugim riječima, više od 90% znanstvene publicisti-ke moglo bi prekinuti objavljivanje a da svjetska zna-nost to praktički ne osjeti! U našoj zemlji izlazi više od 400 znanstvenih i stručnih publikacija, od kojih oko 110 otpada na biomedicinu.²⁵

Ekstrapolirajući svjetske podatke, mogli bismo zaključiti da bi desetak dobrih časopisa s područja biologije i medicine bilo za nas sasvim dovoljno. Če-mu onda služe preostali ako im je odjek u medicin-skoj javnosti gotovo zanemarljiv? U prvom redu, čini se, hiperprodukciji pseudoznanstvenika. Dok imamo oko 30.000 formalno priznatih znanstvenih radnika, doprinos naše zemlje svjetskoj znanosti iznosi svega 0,2–0,3%.¹⁷ Prema jednoj ocjeni »nema na svetu ma-nje zemlje a većeg broja akademika. Hiperprodukcija akademika u nas ide tako paradoksalnim tokom da ne bi bilo veliko čudo ako akademije nauka niknu i u mesnim zajednicama. Trebalo bi već jednom jav-no reći da smo učinili sve da devalviramo i ojadimo to u svetu svuda časno naučno zvanje...«.²⁰ Da bude jasno, nije ovdje ključni problem u kvantiteti (dapa-če, bilo bi bolje da imamo više znanstvenih radnika, deklarativno se zalažemo za brojku od 15 znanstvenika na 10.000 stanovnika), već u kvaliteti te produkcije. Takvi nam nepovoljni odnosi onda diktiraju i kad-rovsku politiku (ili iz nje proistječu?), pa izbor u znanstveno-nastavna zvanja favorizira prosječno sta-rije, razmjerno marljive, ali bezidejne stručnjake; po-

stojećim odnosima stječemo sve više nekvalitetnih kadrova, što se zatvara u circulus vitiosus pozitivne povratne sprege!

Drugi »krivac« netočnog i rekao bih intelektualno nepoštenog klasificiranja objavljenih radova proizla-zi iz načina financiranja naših stručnih i znanstvenih časopisa. U financijskoj oskudici (koja je dijelom posljeditica pretjerano velikog broja nekvalitetnih časo-pisa) uredništva se obraćaju radi sufinanciranja brojnim društvenim organizacijama, posebno SIZ-ovima za znanost. U pravilnicima o sufinanciranju znanstvenih časopisa stoji da takve publikacije mora-ju imati bar 30% izvorno-znanstvenih priloga (uz neke druge kriterije, kao redovito izlaženje, neovisna recenzija) da bi se mogle natjecati za sufinanciranje. Zato gotovo svako stručno glasilo u nas postaje na brzinu znanstveni časopis: ističe neovisnu recenziju i posebnu rubriku »Izvorni znanstveni članci« na koje otpada više od 30% teksta. Blago nama kad bismo doista imali takvo bujanje istinskih znanstvenih sa-općenja! Objektivno stvari nažalost stoje mnogo loši-je, a lažno predstavljanje postalo je gotovo prihvaće-na društvena norma. »Znanstvenost« pod svaku cije-nu je, dakle, višestruki imperativ trenutka, koji dovo-di do inflacije bezvrijednih, pseudoznanstvenih pub-likacija u smislu »dobre, domaće nauke«. Drugim ri-ječima, kreativnost, originalnost i kvaliteta se u nas ne stimuliraju odgovarajućim mehanizmima selekci-je, već se naglasak stavlja na kvantitetu objavljenih umotvorina. Naravno, u takvoj su situaciji i recen-zenti izloženi osobitom pritisku. Na neadekvatno oc-jeñjivanje rukopisa navode ih kako autori (radi dobi-vanja neophodnog kvantuma birokratski definirane znanstvenosti), tako i uredništva časopisa (radi dobi-vanja društvenih sredstava, čija je namjena usmjere-na zapravo suprotno, na stimuliranje objektivno kva-litetnih radova). Povoljna recenzija je tako u našim pseudoznanstvenim krugovima postala gotovo znak dobre volje i uljudnosti ocjenjivača prema piscu. Stvari se dakako još više kompliciraju kad se za re-cenzenta odabere nekompetentan stručnjak, koji ne samo da nedovoljno poznaje tematiku ocjenjivanog rada, već nije upućen ni u ciljeve racenzije. Zato se nerijetko događa da sama uredništva moraju neke iz-razito stršće rukopise iz znanstvene prekategori-zirati u neku drugu skupinu, suprotno ocjeni recenzen-ta.

Uz neadekvatno klasificiranje rukopisa ovom bih prilikom ukratko ukazao na dva dodatna problema. Jedan je usitnjavanje znanstvenih publikacija. Nai-me, u trci za kvantitetom, istraživači nerijetko upu-ćuju na objavljivanje atomizirane podatke, kako bi iz jednog projekta izvukli što veći broj publikacija. U borbi protiv takve vrste inflacije Garfield⁷ je uveo termin »least publishable unit« ili LPU (najmanja je-dinica informacije koja se smije objaviti). Recenzent, dakle, mora procijeniti da li se stanoviti rukopis mo-že objaviti u podnesenom obliku ili ga treba uključiti u jedno šire saopćenje. Ovamo spada i ponovno ob-javljivanje već tiskanih podataka, bez novih informa-cija koje bi iz njih proizlazile.

Drugi je problem autorstvo. Naime, sve više čla-naka se objavljuje s potpisom petorice, desetorice pa i više autora. To može biti dobro i u redu je ako odra-žava multidisciplinarni pristup određenom proble-mu. Većinom se ipak radi o »kolegijalnom« dopisiva-nju imena šefova ili onih kolega kojima je potreban stanoviti kvantum autorskih naslova, a nerijetko je uvjetovano i načinom financiranja naših istraživač-

kih projekata na osnovi »glavarine« (naime, veći broj formalno prijavljenih znanstvenika dobiva i veća materijalna sredstva, što se onda pokriva mnogostrukim publikacijama). Treba znati da autor članka može biti samo ona osoba koja je sudjelovala u planiranju istraživanja, u analizi i tumačenju rezultata, koja je osobno pisala bar dio članka ili bitno pridonijela njegovoj intelektualnoj razini te koja je spremna preuzeti javnu odgovornost za njegov sadržaj.^{11,20} Prisjetimo se samo velikog skandala u SAD oko lažnih podataka o hipertrofičnoj kardiomiopatiji i prolapsu mitralnog zaliska, čiji su autori naknadno odricali odgovornost za objavljeno.¹⁸ Autorstvo je, znači, u prvom redu odgovornost za javnu tvrdnju, a tek potom pravo i čast. Uredništva časopisa trebaju dakle inzistirati na pismenim izjavama o autorstvu, a recenzenti moraju u tome pomagati više nego dosada (anonimnost recenzenata i autora otežava taj posao, pa bi u dogledno vrijeme valjalo razmišljati i o ukidanju anonimne igre skrivača, koja se konačno ipak obznani, i to mahom u najnezgodnijem trenutku).

Osim objavljivanja u znanstvenim časopisima, mnogi klinički istraživači sudjeluju, bilo putem vlastitih rukopisa, bilo putem intervjua ili citata, u dnevnom tisku i u drugim oblicima tzv. masovnih medija (npr. radio, televizija). U pitanju je nemala etička odgovornost. To je posebno vidljivo u slučaju objavljivanja uzbudljivih podataka koji još nisu podvrgnuti procesu znanstvenog verificiranja. Treba li novinaru saopćiti da novi lijek u ispitivanju budi znatne nade u liječenju raka pluća, ili impotencije? Takve podatke znanstvenik malokad daje zbog istinoljubivosti, već prvenstveno zbog želje za popularnošću, koja nam je neobično draga, a nosi sa sobom i niz pogodnosti. Ipak, treba li početne rezultate baš prešutjeti? Odnosno, može li tu etičko rasuđivanje povući prihvatljivu liniju razgraničenja? Mislim da ne može. Takve procjene valja prije povjeriti dobrom ukusu i zdravom razumu. Dodatni problemi nastaju iz same prirode vijesti. Znanstvena informacija treba biti kratka, jasna, istinita, relevantna i testabilna. Premda i novinska informacija nosi neke od navedenih atributa, ona iz očitih komercijalnih razloga prvenstveno mora biti zanimljiva i uzbudljiva (senzacija), te kratkotrajnog učinka, kako bi se novine kupovale i slijedećih dana. Znanstvena informacija je vrlo rijetko senzacionalna, riječ je prije o sitnim uzastopnim koracima na dugom putu upoznavanja prirode. Prema tome, takvi su podaci žurnalistički prilično nezanimljivi. Stoga se u dnevnom tisku, pa i u drugim sredstvima masovnog komuniciranja daleko češće nalaze vijesti o paramedicinskim, tzv. alternativnim pothvatima sumnjive djelotvornosti. Premda su takve djelatnosti u pravilu znanstveno neprihvatljive, a nerijetko i objektivno štetne, ne samo zbog inherentne opasnosti samih pothvata, već i zbog odgaganja blagovremene, djelotvorne medicinske intervencije, one su zanimljive za »mass media«. Razlog upravo leži u njihovoj neprovjerenosti, mističnosti i drugim, pratećim okolnostima (npr. karizmatička priroda iscjelitelja) koje golicaju maštu i bude varljivu, prolaznu nadu. Zato je to prvorazredna, pikantna žurnalistička roba. Kao što rekoh, znanstvena je informacija u toj konkurenciji prilično bljutava, pa teško prolazi. Ne mislim da je to dobro, ali takve su činjenice. Medicinski znanstvenik, svjestan ovoga, nerijetko upada u stupicu senzacionalizma, kada dozvoli da se obznani, ili čak kad sâm objavi poluistinu sračunatu na izazivanje uzbudenja. Na taj način može postati jako

poznat, ali se tim činom istovremeno isključuje iz medicinske znanosti, čije je etičke zasade narušio. To ne znači da je riječ o lošem čovjeku. Takav naprosto više nije klinički znanstvenik. On je postao nešto drugo...

5. OSOBITOSTI NAŠE SREDINE

Izneseni problemi susreću se manje-više na svim meridijanima i u svim društvenim uređenjima. Na ovom bih mjestu pokušao ukazati na neke probleme kliničke znanosti u sklopu općeg položaja znanosti u našoj zemlji, ocrtati dakle određene specifičnosti naše sredine.

5.1. Političko-ekonomske osobitosti. Izgleda da još uvijek nemamo koherentan dugoročni program znanstvenog i tehnološkog razvoja, te da nemamo sistematskih mehanizama koji bi motivirali udruženi rad i društveno-političke zajednice da više ulažu i da pažljivije nadziru razvoj ove djelatnosti. Nedovoljna ulaganja u znanost dijelom su posljedica svrstavanja istraživačkog rada u sferu društvene potrošnje. U razvijenim se zemljama znanstveni rad uvelike industrijalizira i birokratizira, što ima dakako i svojih loših strana. Očito je, međutim, da se istraživanja i inovacije u tim zemljama sve više iz individualnog pretvaraju u društveni proces: znanost postaje neposredna proizvodna snaga u koju se ulaže do 5% ukupnog društvenog proizvoda.²¹ Minimum investiranja na kojem znanost još može imati aktivnu, propulzivnu društvenu ulogu iznosi 1,4–1,5% društvenog proizvoda, a mi se nalazimo ispod te granice (oko 1%, s tendencijom daljeg pada)!

Naša zemlja po istraživaču ulaže 4–5 puta manje sredstava od razvijenih; istovremeno preko 10% vrijednosti našeg izvoza prelijeva se na plaćanje strane tehnologije.²¹ Mehanizmi za stimuliranje inovativnog rada ili za objavljivanje znanstvenih rezultata u svjetskoj literaturi praktički ne postoje. Znanstveni instituti raspolažu sve starijom, praktički otpisanom aparaturom, a sredstva za nabavu suvremene tehnologije daleko su ispod potreba. Na zagrebačkom je Sveučilištu 1980. godine znanstvena oprema Medicinskog fakulteta bila prosječno stara 5,3 godine i 53% otpisana, 1985. godine prosječna je starost te opreme porasla na 9,9 godina, a otpisanost na 75%.²¹ Donedavno su se istraživači suočavali i s nerješivim problemom nabavke stručne literature: tu je stanje sada mnogo povoljnije, ali daleko od zadovoljavajućega. Takva društveno-ekonomska klima navodi naše znanstvenike na različite vidove materijalnog »snalaženja«, koji su obično daleko od istraživačkih prioriteta i deklariranih planova; nerijetko se radi o prodavanju najobičnijih usluga udruženom radu ili drugim interesentima. Prema podacima Skupštine SFRJ, manje od 1/5 prihoda znanstveno-istraživačkih organizacija je društveno usmjereno preko SIZ-ova i društveno-političkih zajednica.²¹

5.2. Pad znanstvenog potencijala. Spomenute, pretežno ekonomske posljedice društvenog tretmana znanosti odražavaju se i na broju istraživača. Jugoslavija danas raspolaže s nešto manje od 11 znanstvenika na 10.000 stanovnika, dok taj broj npr. u Poljskoj iznosi oko 26, u SAD 28, u Bugarskoj 40, a u SSSR-u preko 50.²¹ Naša republika, SRH, imala je 1982. godine 8384 registrirana istraživača, od kojih se samo 5590 bavilo znanstvenim radom u punom radnom vremenu. Taj se broj 1984. godine neznatno po-

visio na 8540, ali je tu bilo svega 33,5% doktora znanosti, 26,7% magistara znanosti, dok je čak 39,8% otpalo na »ostale istraživače«. Od 554 doktora znanosti, koji su svoju tezu obranili na medicinskom fakultetu u Zagrebu u razdoblju 1975–1982. bilo je 1984. godine aktivno još svega 529, od kojih je tek 9,1% bilo mlade od 40 godina.²¹ Osim toga, u većini istraživačkih organizacija znanstveni potencijal ne doseže razinu »minimalne kritične mase«, tj. onaj broj istraživača koji obećava kontinuiranu i kvalitetnu znanstvenu produkciju. Veličina kritične mase ovisi, naravno, o prirodi i opsegu istraživačkog zadatka, i veća je što je područje djelovanja tehnološki i znanstveno intenzivnije. U farmaceutskoj industriji npr. kritične se mase kreću između 100 i 400 istraživača, na čijem se čelu nalazi desetak eminentnih učejnjaka. U SRH imamo 15 skupina medicinskih istraživača s ukupno 140 stručnjaka, tj. prosječno tek 9 po grupi (minimum 5, maksimum 25).²¹

Takvo stanje dovodi do još jednog pogubnog mehanizma pada znanstvenog potencijala, do tzv. izvoza pametnih glava (»brain drain«), koji je za razliku od izvoza pameti jedan od razvojno najnegativnijih. Naime, mnogi perspektivni istraživači radije ostaju u inozemstvu. Najmanje je tu važna bolja materijalna stimulacija (tj. veća novčana primanja). Važnija je dostupnost efikasne i suvremene aparature, a najvažnije po mome mišljenju je baš postojanje kritičnih masa. U nas se, naime, znanstveni istraživači često tretiraju kao društveno tolerirani čudaci, a u neprihvatljivo malim istraživačkim skupinama u pravilu ne nalaze intelektualnu mikroklimu zainteresiranog i kritičnog komuniciranja koja je toliko potrebna za procvat znanstvene misli.

Budući da su bazična biomedicinska istraživanja u pravilu skupa i traže velike kritične mase istraživača, razumljivo je da se ona u nas provode samo u nekoliko akademskih i istraživačkih centara. Klinička je znanost tu u prednosti jer niče mahom u bolničkoj, polikliničkoj ili javnozdravstvenoj sredini. Kritične se mase lakše formiraju jer većinu istraživača predstavljaju kliničari, koji se i tako često susreću na dnevnim radnim sastancima, odnosno na stručnim skupovima u samoj ustanovi. Dobar dio aparature (nerijetko i sve potrebno) je već tu, prilagođen pružanju zdravstvene zaštite, pa postavljanje i provjera relevantnih hipoteza u pravilu ne predstavlja problem, naravno ako su kliničari osposobljeni i dovoljno motivirani (moralno, intelektualno, materijalno) da na tome rade. Zaista mislim da imamo dobre perspektive za brzi razvoj kliničke znanosti, posebice u većim centrima.

5.3. Nezadovoljavajuća znanstvena produkcija. Loše stanje u našem »izvozu pameti« najbolje se očava usporedbom: kao što je već navedeno, premda u našoj zemlji ima preko 25.000 formalno priznatih znanstvenika ili 0,9% svih živućih istraživača (što ipak nije malo), naš udio u svjetskoj proizvodnji znanstvenih informacija ne premašuje 0,2–0,3%. Drugim riječima, naša je osobna produktivnost na ovom sektoru 3–5 puta lošija od svjetskog prosjeka. Nedavno su Čečuk i suradnici⁴ usporedili deset evropskih zemalja po broju objavljenih biomedicinskih radova indeksiranih u poznatom Science Citation Indexu za 1981. godinu. **Tablica 2.** prikazuje dio njihovih rezultata koji se odnose baš na kliničku medicinu. Proizlazi da je naša znanstvena produkcija pri dnu evropske ljestvice (prikazane su samo donekle komparabilne zemlje). Ako se pogleda broj objavlje-

nih biomedicinskih radova u apsolutnim brojevima za istu, 1981. godinu, ali prikazan po univerzitetskim centrima (**tablica 3.**) primjećujemo da je naša publikacija opet apsolutno niska, ali ipak razmjerno zadovoljavajuća u velikim centrima, kao što su Zagreb, Beograd i Ljubljana, dok je u manjim univerzitetskim centrima sasvim nezadovoljavajuća. Nismo li mi prebrzo otvorili mnogobrojne fakultete bez neophodnog znanstveno-nastavnog kadra?

Proizlazi da je zadnji čas za radikalne promjene stanja, od kojih su dvije prioritete:

a) znanstveno-istraživačkom radu moramo pružiti adekvatan društveni tretman, i to ne deklarativno, već operativno;

b) moramo provesti što brže preusmjerenje s ekstenzivne, kvantitativne i u prosjeku loše, na intenzivnu, kvalitativnu i vrijednu znanstvenu produkciju.

TABLICA 2.
USPOREDBA BIOMEDICINSKE PUBLICISTIKE U DESET
EVROPSKIH ZEMALJA BROJ RADOVA IZ KLINIČKE
MEDICINE NA MILIJUN STANOVNIKA (PREMA⁴)

TABLE 2.
A COMPARISON OF BIOMEDICAL PUBLICATIONS FROM TEN
EUROPEAN COUNTRIES: NUMBER OF PAPERS PER MILLION
INHABILITANTS (ACCORDING TO⁴)

Austrija	210
Italija	87
Mađarska	58
Grčka	51
Čehoslovačka	33
Portugal	21
Jugoslavija	10
Bugarska	9
Rumunjska	5
Turska	4

TABLICA 3.
BROJ BIOMEDICINSKIH RADOVA OBJAVLJENIH 1981.
GODINE PO GRADOVIMA (PREMA^{3,4,9,10})

TABLE 3.
THE NUMBER OF BIOMEDICAL PAPERS PUBLISHED IN 1981
FROM DIFFERENT CITIES (AFTER^{3,4,9,10})

Beč	1677	Ankara	185
Milano	1488	Beograd	175
Prag	1173	Bukurešt	111
Rim	1444	Trst	101
Budimpešta	971	Ljubljana	86
Atena	481	Istambul	62
Bratislava	386	Novi Sad	17
Sofija	383	Skopje	16
Grac	274	Sarajevo	13
Zagreb	208	Rijeka	12

6. MALI POGLED NAPRIJED

Ako se spomenuto realizira, moglo bi biti dobro, ako se ne realizira, bit će loše. Svjetska znanost, međutim, ne usporava korak: ako ne uhvatimo priključak, jaz će postati nepremostiv. Što možemo očekivati od kliničkog istraživanja u budućnosti? Gdje valja predviđati najveće napretke u predstojećem razdoblju? Decidiranih odgovora, dakako, nema. Budući da sam osobno najbolje upoznat s istraživanjima na području kliničke farmakologije, pokušat ću ukazati na neka očekivana kretanja na tom sektoru kliničke znanosti. Istraživanja će neminovno postati još slo-

ženija, dugotrajnija i skuplja. Čini mi se da bi etičke dileme (što je dobro) i administrativna ograničenja (što je loše) mogli usporiti realiziranje znatnog broja projekata. Očekujem brži rast pretkliničkih, a određeno usporavanje rasta kliničkih istraživanja. Najveće napretke predviđam na području genetskog inženjstva, u prvom redu u tehnologiji rekombinantne DNK. To se posebno odnosi na imunofarmakologiju i na sintezu niza peptidnih hormona, neurotransmitora i autokoida. Drugi se pravac razvoja naslućuje na području novih načina primjene lijekova (npr. liposomi, mikroinfuzori), a treći na intenzivnoj epidemiologiji lijekova (posebno tzv. istraživanja IV. faze). Klinička znanost u užem smislu riječi ima, međutim, uvijek otvorena široka polja izučavanja mehanizma kliničkih simptoma (npr. boli, povišene temperature, dispneje), kao i funkcionalnih sindroma (poremećaji hemostaze, šok, malapsorpcija, zatajivanje srca ili respiracije itd.).

Kako da se, međutim, postave perspektivni klinički istraživači u našim uvjetima? Navedena ih razmišljanja ne moraju opterećivati, a nepogrešive se smjernice ne mogu dati. Ipak, kako danas i ovdje pristupiti izradi projekta kliničkog istraživanja? Polazna ideja, hipoteza, potječe u pravilu od pojedinaca ili nekolicine istraživača u stanovitoj kliničkoj grani. Nakon interne ocjene važnosti problema i zanimljivosti odgovora koje bi na tom području istraživanja mogao pružiti, znanstveni tim mora procijeniti lokalne mogućnosti, npr. osobine ustanove u kojoj se predviđa vršiti istraživanje, tehničku opremljenost, mogućnost suradnje i nadzora, očekivane stavove kolega i suradnika na projektu i perspektivne materijalne potpore. Nakon toga valja razmotriti utjecaj lokalnih faktora na područje istraživanja (u Dalmaciji je razumljivija jadranska nego alpska orijentacija i plauzibilnije je izučavanje povreda kod jedrenja na dasci nego kod zatrpavanja lavinom!). Svakako treba suzbiti strah od jednostavnosti u odnosu na razinu ambicija: komplicirana istraživanja nisu po sebi ništa kvalitetnija od jednostavnih! Što se metode tiče, pred složenima treba dati prednost jednostavnim projektima. Isto tako, za naše su prilike daleko prihvatljivija razmjerno kratkoročna nego dugoročna istraživanja. Bolji je manji nego veći uzorak ispitivanja (premalu uzorci opet ne daju jasan odgovor na pitanje istraživača, zbog čega je potrebna statistička procjena minimalnog relevantnog uzorka).

Što se vrste istraživanja tiče, originalni, mahom inovativni radovi za početnike u pravilu predstavljaju preveliki zalogaj, dok prikazi slučajeva (osim rijetkih iznimaka) daju premalo novih informacija: prednost vjerojatno treba dati konfirmativnim studijama, tj. istraživanjima koja provjeravaju rezultate već objavljenih izvornih znanstvenih radova s naglaskom na određene osobitosti. Što se autorstva tiče, obično se daje prednost većem broju stvaralaca, kako zbog neophodnosti timskog rada, tako i zbog interdisciplinarnosti većine istraživanja. Ipak, s brojem autora ne treba pretjerivati, a navoditi valja samo one osobe koje su doista pridonijele zamisli, provedbi ili tumačenju ispitivanja, a spremne su snositi moralnu odgovornost za objavljene podatke. Korektan prijedlog kliničkog istraživanja odnosio bi se, prema tome, na jednostavno, razumno originalno ispitivanje srednjeg trajanja s osloncem na socijalnu medicinu ili kliničku farmakologiju, kao što je npr. konfirmativno (ali ne i nepotrebno!) kontrolirano kliničko ispitivanje jednostavnog plana, npr. »Kako

dugo treba davati paralelne antikoagulanse nakon preboljele flebotromboze: 2 tjedna, 2 mjeseca, 6 mjeseci ili duže?«.

Svakako valja imati na umu da se radi o aktivnostima koje znanstvenika posebno opterećuju; za razliku od pretkliničkih istraživača, kliničar ima još niz profesionalnih obaveza. Na te je probleme s mnogo vlastitog iskustva ukazao Krajina:¹² »Najveći problem znanstvenog rada na klinikama i odjelima je nedostatak vremena za tu djelatnost. Dok se nastavni rad može odvijati usporedno sa stručnim radom..., znanstveni rad traži dodatne napore i dodatno vrijeme koje se ne može regulirati okvirom posebnih prava i zakonskih odredbi. Sabiranje znanstvene građe, njezina analiza, uspoređivanje s podacima iz literature, a da ne govorimo o laboratorijskoj i eksperimentalnoj provjeri, traže maksimalno i neograničeno vrijeme angažiranja svakog (istraživača)... U povijesti medicine poznate su velike vlstite žrtve pa čak i cijena života za neki prilog znanosti. Ovakvi ekstremni primjeri ne mogu nam služiti kao model, ali su snažan kontrast onima koji pažljivo gledaju na završetak radnog vremena, slobodne dane, privilegije ili očekuju neku nagradu«.

LITERATURA

1. *Albright F.* »Practical« versus »theoretical« knowledge. U: Cecil RL, Loeb RE. A textbook of medicine. X izdanje. Philadelphia, London, Saunders, 1959; 678.
2. *Boranić M.* O koncepciji znanstvenoistraživačkog rada u novoj bolnici u Zagrebu. Liječ Vjesn 1985; 107:398–9.
3. *Buneta Z, Lacković Z.* Scientometric studies of medical sciences in Yugoslavia. Sci Yugosl 1988; 14:25–36.
4. *Čećuk Lj, Lapter V, Marin S.* Zdravstveni fakulteti u SR Hrvatskoj i njihov prilog razvoju liječničkih kadrova i medicinske znanosti. Liječ Vjesn 1986; 108:6–11.
5. *Feinstein AR.* The Jones criteria and the challenge of clinimetrics. Circulation 1982; 66:1–5.
6. *Foew WH, Amler RW, White CC.* Closing the gap. Report of the Carter Center health policy consultation. JAMA 1985; 254:1355–8.
7. *Garfield E.* Journal selection for Current Contents: editorial merit vs. political pressure. Curr Cont 1985; 11:3–11.
8. *Jones TD.* The diagnosis of rheumatic fever. JAMA 1944; 126:481–95.
9. *Lacković Z, Buneta Z, Relja M, Čećuk Lj.* Medicinska znanost Jugoslavije u Science Citation Indexu. 1. Stanje 1985. godine. Liječ Vjesn 1986; 108:462–71.
10. *Lacković Z, Buneta Z, Relja M, Čećuk Lj.* Medicinske znanosti Jugoslavije u Science Citation Indexu. 2. Odnos uvjeta i rezultata. Liječ Vjesn 1987; 109:49–56.
11. *Lešas S.* Etički aspekti objavljivanja rezultata znanstvenog rada. Sci Yugosl 1983; 9:49–53.
12. *Krajina Z.* Problemi u našem zdravstvenom radu. Liječ Vjesn 1981; 103:273–6.
13. *Marušić M.* Zašto medicina ne može bez znanosti ili moje otvoreno pismo liječnicima. Liječ Vjesn 1988; 110:129–32.
14. *Medawar PB.* Advice to a young scientist. New York: Herper & Row 1979; 45.
15. Međuakademijski odbor za proučavanje znanosti i problema u znanosti. Položaj i uloga humanističkih, društvenih i prirodnih znanosti u razvoju naše zemlje (rasprava). Sci Yugosl 1988; 14:65–89.
16. Peti znanstveni sastanak medicinskih razreda i odjela Jugoslavenskih akademija. Stanje i problemi medicinskih znanosti u Jugoslaviji. Zagreb JAZU 1985; 9–314.
17. *Poljak Z.* Naš doprinos svjetskom znanju iznosi samo 0,2 do 0,3%. Liječ Vjesn 1984; 106:324–5.
18. *Relman AS.* Lessons from the Darsee affair. N Engl J Med 1983; 308:1417–9.
19. *Rumboldt Z.* O vještini čitanja i objavljivanja znanstvenih i stručnih radova u medicini. U: Rumboldt Z. Praktikum interne medicine. Split ZJ OB 1985; 87–92.
20. *Rumboldt Z.* Zajednički nazivnik loših recenzija i pseudoznanosti. Medicina 1986; 22:19–24.
21. *Rumboldt Z.* O pitanjima, mjestu i ulozi kliničke znanosti u nas. Med An 1986; 12:101–12.
22. *Rumboldt Z.* Mjesto znanosti u medicinskoj praksi. Liječ Vjesn 1989; 111:1–5.
23. *Root-Bernstein RS.* Setting the stage for discovery. Sciences 1988; 29(maj–juni):26–34.

24. *Silobrčić V, Rumboldt Z.* Klinička znanost u nas (pisma uredniku). Med An 1987; 13:273–5.
25. *Silobrčić V.* Kako sastaviti i objaviti znanstveno djelo. Zagreb, JUMENA 1983; 61–2.

26. *Srića V.* Znanstveno-tehnički progres i društveno-ekonomski razvoj. Sci Yugosl 1988; 14:103–7.
27. *Šlaus I.* Znanost u perifernoj zemlji — osobno videnje. Sci Yugosl 1988; 14:149–56.
28. *Ziman JM.* Društvena odgovornost znanstvenika. Sci Yugosl 1982; 8:317–26.

Abstract

CLINICAL SCIENCE IN OUR COUNTRY

Zvonko Rumboldt

Clinical Hospital »Firule« Split

In this review are the main characteristics of current clinical investigation are discussed and the commonest objections to this sort of scientific work analysed. Examined is the relationship between the sci-

entific and the humanistic to the patient. Finally, the actual, unsatisfactory status of clinical science in this country is presented and the venues of its future development outlined.

Key words: clinical medicine, science

Received: 17th April, 1990