

FARMACIJA UTEMELJENA NA ZNANSTVENIM DOKAZIMA

dr.sc. Helena Markulin, dr.med.
mr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić, mr. phar

Zagreb, 2012.



Moja ljekarna
je mjesto promicanja zdravlja!



HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA
CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS

 **PLIVA**

Hrvatska ljekarnička komora je u suradnji s PLIVOM napravila online tečaj za ljekarnike "Farmacija utemeljena na znanstvenim dokazima". To je drugi tečaj za ljekarnike koji se provodi putem interneta na portalu PLIVAMED.net, specijaliziranom portalu za zdravstvene djelatnike, koji ima desetgodišnje iskustvo u provođenju stručnog usavršavanja liječnika putem interneta.

Tečaj za ljekarnike "Farmacija utemeljena na znanstvenim dokazima" vrednovan je prema Pravilniku o sadržaju, rokovima i postupku stručnog usavršavanja i provjere stručnosti magistra farmacije s jednim bodom.

Ova brošura sastavni je dio online tečaja za ljekarnike te će poslužiti ljekarnicima za pripremu za rješavanje testa provjere znanja iz tog područja. Test je dostupan samo u elektronskom obliku i moguće mu je pristupiti samo jednom. Za prolaz trebate ostvariti 60% točnih odgovora.

Želimo vam puno uspjeha u sudjelovanju u ovom online tečaju!

Vaša PLIVA Hrvatska d.o.o

UVOD

Pojmovi farmacija utemeljena na dokazima i farmaceutska skrb utemeljena na dokazima su oba proizašli iz medicine utemeljene na znanstvenim dokazima¹ i označavaju promišljen i metodički pristup u postupku donošenja kliničke odluke. Primjena tog pristupa predstavlja prijelaz tradicionalne paradigme kliničke prakse, koja se oslanjala na osnovna znanja o tijeku i prognozi bolesti, intuiciju i kliničko iskustvo zdravstvenih djelatnika, na novu paradigmu, u kojoj kvalitetan znanstveni dokaz zauzima središnje mjesto u procesu kliničkog odlučivanja. U osnovi metode je protivljenje mehaničkom konceptu medicine te stavljanje naglaska na interakciju istraživača i liječnika ili ljekarnika praktičara, kao preduvjeta suradnje, uzajamnog slušanja i razumijevanja. Metoda osigurava ciljan i pravodoban pristup rezultatima znanstvenih istraživanja koji omogućuju zdravstvenom djelatniku da:

- identificira najbolji mogući klinički postupak,
- isključi one kliničke postupke koji su neučinkoviti i štetni.

Treba istaći, međutim, da je to dvosmjerni put, znanje iz znanstvenih istraživanja brže ulazi u kliničku praksu, ali i praksa postavlja pitanja, koja se kroz istraživanja trebaju razriješiti, što pridonosi razvoju i medicinske znanosti i kliničke prakse. Klinička praksa utemeljena na znanstvenim dokazima prepoznata je kao sustavan način pružanja učinkovite i sigurne kliničke prakse.

POVIJESNI PRIKAZ POJAVE MEDICINE UTEMELJENE NA ZNANSTVENIM DOKAZIMA

Razvoj medicine utemeljene na znanstvenim dokazima može se pratiti daleko u prošlost, jer sama ideja nije nova. Tragovi se nalaze već u medicini drevne Kine u vrijeme dinastije Song, zatim u 17. stoljeću u radovima Jan Baptista van Helmonta te u 19. stoljeću u radu i učenju Pierre C. A. Louisa. Na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće, posebnu ulogu u razvoju metode ima djelovanje kirurga Ernest Amory Codmana.

Sredinom 20. stoljeća dolazi do procvata biomedicinskih istraživanja i naglog razvoja medicinske tehnologije. U takvom okružju javlja se ideja, da metode epidemiologije mogu pomoći liječniku u boljem kliničkom radu. Epidemiolog Archie Cochrane, polazeći od rezultata istraživanja različitih zdravstvenih sustava, među prvima je pokazao da zdravstvena usluga koju pružaju liječnici nije uvijek utemeljena na znanstvenim dokazima. Važnu prekretnicu predstavlja godina 1972. kada je Cochrane objavio rad „*Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*“, u kojem raspravlja o problemu kvalitete pružene zdravstvene usluge i ulozi liječnika, kliničara, u promjeni dotadašnjih obrazaca u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nekoliko godina kasnije, u eseju objavljenom 1979. godine kao moguće rješenje ponudio je izradbu kritičkog sažetka baziranog na randomiziranim kontroliranim pokusima, koje smatra najboljim izvorima znanstveno utemeljenih dokaza. Početkom 70-tih godina 20. stoljeća, na Sveučilištu McMaster u Kanadi djeluje grupa kliničara i istraživača, koji su razvili metodu kritičke prosudbe znanstvenog dokaza, kako bi razlučili klinički važne i metodološki vrijedne kliničke studije iz velikog broj studija objavljenih u medicinskim časopisima. Postupak „kritičkog“ čitanja objavljenih kliničkih studija, začetak je novog pristupa u kliničkoj medicini. I na kraju, 90-te godine 20. stoljeća označavaju metodološko ustrojstvo koncepta, koji je nazvan *Evidence-based medicine (EBM)*.

Načela nove metode predstavljena su u radovima grupe autora predvođenih Gordonom Guyattom, s ciljem da se medicina utemeljena na znanstvenim dokazima proširi i uvede u svakodnevnu kliničku praksu. Posebno treba izdvojiti rad objavljen 1992. godine, zapravo manifest *Evidence-Based Medicine Working Group*, u kojem su navedene glavne razlike između medicine utemeljene na znanstvenim dokazima i dotadašnje kliničke prakse. U radu je posebno istaknuto da medicina utemeljena na znanstvenim dokazima uključuje:

1. U hrvatskoj stručnoj literaturi postoje dvojbe oko prijevoda termina „Evidence-based medicine“. Dok pojedini autori prevode doslovce „medicina utemeljena na dokazima“, drugi predlažu termin „medicina utemeljena na znanstvenim spoznajama“ ili „medicina utemeljena na znanstvenim dokazima“.

- sustavno prikupljanje znanstvenih dokaza,
- svijest o važnosti ishoda bolesti za bolesnika,
- interpretaciju medicinske literature kao važne vještine za kliničare,
- objektivnu procjenu kliničara
- kritički odnos prema autoritetu.

Iste godine, potaknut radom epidemiologa Archie Cochrane, Iain Chalmers osniva prvi *Cochrane Center* u Velikoj Britaniji. Slijedeće godine, započinje s radom *Cochrane Collaboration*, međunarodna neprofitna organizacija, koja ima za cilj pružiti kvalitetnu medicinsku informaciju te pridonijeti ispravnoj medicinskoj odluci u kliničkom postupku. U temelje njihovog djelovanja ugrađeni su principi suradnje, znanstvene čestitosti, kritičke analize i evaluacije, dostupnosti i ažurnosti. *Cochrane Collaboration*, polazeći od metode medicine utemeljene na znanstvenim dokazima, započinje rad na izradbi, održavanju i objavljivanju sustavnih pregleđa. Danas je *Cochrane Collaboration* globalna organizacija sastavljena od niza nacionalnih centara, primjerice, u Velikoj Britaniji, SAD-u, Kanadi, Australiji, Italiji, Hrvatskoj² i sl. Nadalje, 1994. godine pokreće se u Oxfordu *Center for Evidence-Based Medicine* prvi takav centar u svijetu s ciljem globalnog promicanja medicine utemeljene na znanstvenim dokazima. Uz Kanadu, Veliku Britaniju i u SAD-u je prepoznata vrijednost metode, zahvaljujući radu američke liječničke udruge *American College of Physicians* i uredništva uglednog medicinskog časopisa *JAMA*.

Tijekom 2000-tih medicina utemeljena na dokazima je zauzela značajno mjesto među liječnicima, da bi se zatim počela širiti na druge zdravstvene djelatnosti, pa i šire. Tako su nastali pojmovi poput farmacije utemeljene na dokazima, edukacije utemeljene na dokazima ili pak agronomije. Danas je princip medicine utemeljene na znanstvenim dokazima uključen u naobrazbu na mnogim biomedicinskim fakultetima, pa tako i na farmaceutskim fakultetima, tijekom dodiplomskog i poslijediplomskog studija kao i u programe stručnog usavršavanja.

RAZLOZI POJAVE PRAKSE UTEMELJENE NA ZNANSTVENIM DOKAZIMA

Zdravstveni djelatnici se svakodnevno suočavaju s teškom zadaćom interpretacije različitih dijagnostičkih rezultata, procjene efikasnosti preventivnih i terapijskih mjera, potencijalnih štetnih učinaka pojedinih lijekova ili prognoze daljnjeg tijeka bolesti kod svojih bolesnika. Koliko će uspješno ispuniti tu zadaću uvelike ovisi o vrijednosti i dostupnosti znanstvenih dokaza na kojima počivaju njihove odluke.

I upravo ta dostupnost informacija predstavlja ozbiljnu prepreku pri donošenju kliničke odluke. Što se dogodilo u informacijskom okružju medicine i farmacije današnjice? Koje su to promjene "tradicionalne" kliničke medicine koje su uvjetovale pojavu medicine utemeljene na znanstvenim dokazima?

1. Došlo je do „eksplozije“ novih informacija. Istraživanja su pokazala da se znanje u medicini udvostručuje svakih pet godina. Godišnje se objavi u prosjeku oko 2 milijuna članaka iz različitih područja medicine. Uz ogromnu produkciju novih medicinskih informacija, dolazi do zastarijevanja postojećih te se medicinsko znanje mijenja tako brzo da liječnik ili ljekarnik, teško mogu ažurno pratiti nove spoznaje.

2. Zdravstveni djelatnici nemaju dovoljno vremena za praćenje medicinske literature. Istraživanje Haynesa pokazalo je da bi liječnik morao čitati 19 članaka dnevno svih 365 dana u godini, da bi pratio promjene u svom području, primjerice interne medicine. To predstavlja veliku prepreku u svakodnevnom kliničkom radu, pa zbog toga odustaje od potrage za medicinskom informacijom te često ostaje bez odgovora na određeni klinički problem. Poznati su rezultati istraživanja u Velikoj Britaniji, prema kojima liječnik mo-

2. Hrvatski ogranak talijanskog Cochrane centra (HOTCC) službeno je osnovan 08. prosinca 2008. pri Medicinskom fakultetu u Splitu i Hrvatskom centru za globalno zdravlje. Osnivanjem Cochrane ogranka Hrvatska se pridružila ekskluzivnom društvu od svega 25 svjetskih Cochrane centara.

že odvojiti za praćenje literature 30 min./tjedno i to mlađi specijalista 0-20 minuta, a stariji specijalista 10-30 minuta.

3. Ogromna produkcija medicinskih informacija ne znači i kvalitetu. Veliki dio medicinskih informacija nije primjenjiv u kliničkoj praksi. Medicinske knjige, primjerice brzo zastarijevaju te već u trenutku objave sadrže stare podatke. S druge, pak, strane godišnje se objavljuje preko 17.000 novih naslova knjiga. Isto tako u svijetu trenutno izlazi oko 25.000 medicinskih časopisa, različite vrijednosti i pouzdanosti, pri čemu je često upitna i mogućnost primjene objavljenih članka u kliničkoj praksi.

4. Zdravstveni djelatnici trebaju stalno dopunjavati i obnavljati medicinsko znanje. U dnevnom radu liječnik treba "novu" medicinsku informaciju, bilo da se radi o dijagnostičkom postupku, terapiji ili prevenciji, dvaput za svakog trećeg novog bolesnika, koji posjeti njegovu ambulantu. Prema istraživanju Shina i suradnika, utvrđeno je da iskustvom dolazi do nerazmjera između porasta kliničke vještine i prosudbe s jedne strane i smanjenja znanja i inovativnosti s druge strane. Uočeno je da liječnici teško mijenjaju ustaljene obrasce kliničke prakse. Brojni su radovi potvrdili da rezultati temeljnih i primijenjenih istraživanja sporo ulaze u svakodnevnu praksu, što je jedan od ključnih preduvjeta poboljšanja zdravstvene skrbi. Već 80-tih godina prošlog stoljeća, objavljen je podatak, da se samo 20% svih medicinskih intervencija, bilo da se radi o primjeni određenog lijeka, kirurškog postupka ili dijagnostičkog testa, temelji na kvalitetnim medicinskim dokazima. Antman i suradnici utvrdili su da prosječno treba proći 10 godina, od otkrića do primjene znanstveno utemeljenih dokaza u standardnu kliničku praksu.

5. Pitanje autoriteta u medicini. Oduvijek je u medicini, mišljenje autoriteta, stručnjaka za određeno područje bilo važno (engl. *eminence-based medicine*). Mlađi liječnici često su donosili kliničke odluke, isključivo na temelju medicinskih informacija dobivenih od starijih liječnika. Takav način rada dovodi do velikih razlika u postupcima liječenja i skrbi od bolnice do bolnice, ali i između različitih odjela iste bolnice. Mišljenje "autoriteta" može biti netočno i subjektivno obojeno. Mulrow ističe da je "... veća mogućnost da će stručnjak za određeno područje dati subjektivan pregled dokaza, nego onaj koji nije "ekspert" jer pristupa bez pristranosti".

6. Mišljenje kolege i vlastita klinička iskustva, često imaju malu dokaznu snagu. Naime, radi se o medicinskim informacijama, koje su nesustavne, često subjektivno obojene i nastale analizom malog uzorka te imaju najmanju dokaznu snagu.

7. Velika dostupnost medicinskih informacija za pacijente. Ujedno su i pacijenti postali sve bolje informirani, jer im internet služi kao čest izvor informacija o njihovoj bolesti i mogućnostima liječenja. Međutim, pacijent ne može uvijek procijeniti kvalitetu i primjenjivost pronađene informacije, te je zadaća zdravstvenih djelatnika da budu kompetentni u procjeni i odabiru "dobrih informacija".

Osim nabrojanih, postoje i druge pokretačke sile koje potiču primjenu prakse temeljene na dokazima, a to su ekonomski faktori, tj. sve veći troškovi u zdravstvu i nestandardizirana zdravstvena usluga. U izvještaju američkog medicinskog instituta iz 2001. godine naglašen je problem varijabilne kvalitete zdravstvene skrbi, pri čemu napominju da pacijenti dobivaju preporučenu skrb (najbolju dostupnu praksu) u 55% slučajeva. Ta se varijabilnost najvećim djelom pripisuje činjenici da kliničari nisu dovoljno dobro informirani o najnovijim znanstvenim činjenicama i najboljoj dostupnoj praksi. Studija provedena u Hrvatskoj 2010. godine, čiji cilj je bio procijeniti kompetencije ljekarnika u provođenju ljekarničke skrbi, pokazala je da je korištenje kliničkih smjernica, kao jednog od načina provedbe prakse temeljena na dokazima, bilo među najniže ocijenjenim kompetencijama. Nakon provedene intervencije (edukacija i upotreba GLF-a, tj. alata za procjenu

kompetencija) i ponovnog mjerenja u 2011 godini, ova kompetencija je bila među dvije u kojima su ljekarnici najviše napredovali. Upravo to govori o potrebi posvješćivanja i educiranja ljekarnika u našoj zemlji o praksi temeljenoj na dokazima.

Dakle, zdravstveni djelatnici trebaju nova znanja i vještine kako bi pronašli znanstveno utemeljene informacije, izvršili selekciju i primijenili ih u praksi te na taj način povezali istraživanja i svakodnevnu praksu. Praksa utemeljena na znanstvenim dokazima koja objedinjuje traženje informacija, njihovu kritičku prosudbu, sažimanje i primjenu u svakodnevnoj praksi, daje novi okvir za rad:

- strategijom efikasnog pronalaženja i prosudbe znanstvenih dokaza,
- izradbom sustavnih pregleda i strukturiranih sažetaka koji sažimaju brojne medicinske izvore,
- izradbom časopisa sažetaka koji pokrivaju samo 2% publiciranih članaka u časopisima kliničke medicine, ali čije su informacije primjenjive u praksi,
- uspostavom informacijskog sustava koji skraćuje put od potrage za informacijom do njezine primjene,
- razvojem efikasne strategije cjeloživotnog učenja, kao i metode problemskog učenja, po kojoj liječnik ili ljekarnik traže informaciju u trenutku kada se pojavi problem.

DEFINICIJA I TEMELJNA NAČELA MEDICINE UTEMELJENE NA ZNANSTVENIM DOKAZIMA

Medicina utemeljena na znanstvenim dokazima definira se kao savjesna, nedvojbeno i promišljena primjena najbolje moguće znanstvene spoznaje u donošenju odluke o skrbi za pojedinog bolesnika. To znači, da se u procesu donošenja ispravne medicinske odluke povezuje klinička izvrsnost zdravstvenog djelatnika (akumulirano znanje, iskustvo i klinička vještina), najbolji znanstveni dokaz (proizašao iz istraživanja vođenog po strogim metodološkim principima) s osobnim vrijednostima bolesnika (biološkim, epidemiološkim i socioekonomskim). Odnos bolesnika i zdravstvenog djelatnika se mijenja i ne obuhvaća samo razumijevanje bolesnikovih tegoba i prihvaćanja ciljeva liječenja, već i shvaćanje osjećaja vezanih uz njih te razumijevanje njegovih očekivanja. Bolesnik više nije marginalni sudionik u postupku liječenja već partner ljekarniku ili liječniku. Donoseći odluku, zdravstveni djelatnik mora prepoznati postupke koji nemaju kliničku vrijednosti i/ili mogu biti čak opasni za bolesnika.

Dva su temeljna načela prakse utemeljene na znanstvenim dokazima:

1. Donošenje kliničkih odluka temelji se na hijerarhijskoj ljestvici dokazne snage različitih vrsta istraživanja. Snaga dokaza najviše ovisi o ustroju i kvalitetnoj provedbi istraživanja. Dokaz dobiven nekim istraživanjem može biti vrlo jednostavan i jednoznačan ili pak kompleksan i uvjetovan brojnim faktorima;

2. Premda je važna odrednica konačne odluke o liječenju, znanstveni dokaz sam po sebi nije dovoljan da bi se donijela odluka. Znanstveni dokaz pridonosi ispravnoj kliničkoj odluci, ali pri donošenju odluke o liječenju moraju se uzeti u obzir i drugi pokazatelji. U prvom redu, sustav vrijednosti i značajke svakog pojedinog bolesnika, strah, zabrinutost, očekivanja i sl., ali treba prosuditi odnos koristi i rizika, pa i cijenu zdravstvene usluge.³ Cijeli postupak nije, dakle, dogmatski uvjetovan, već je metoda samo pomoć pri donošenju najbolje odluke.

3. Jasno da i ekonomski razlozi nisu zanemarivi u postupku odlučivanja, jer treba naći ravnotežu između dobrobiti bolesnika i sve većih troškova u sustavu zdravstvene zaštite i ograničenja koja pred liječnika stavljaju nacionalna zdravstvena osiguranja.

VRSTE BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA

Biomedicinska istraživanja imaju za cilj dokazivanje statističke i vjerodostojne povezanosti (između, primjerice rizičnog čimbenika i bolesti) i procjenu vjerojatnosti uzročne povezanosti. Polazeći od četiri podjele, biomedicinska istraživanja možemo razvrstati prema:

- razini: temeljna i primijenjena istraživanja,
- intervenciji: opažajna i pokusna istraživanja,
- obradbi podataka: opisna i analitička istraživanja,
- izvoru podataka: primarna i sekundarna istraživanja.

Temeljna istraživanja povećavaju znanje o određenom području, bez namjere da se izravno primijene u medicinskoj praksi, za razliku od primijenjenih istraživanja, koja imaju izravnu praktičnu vrijednost. S obzirom na postojanje intervencije, istraživanje može biti opažajno ili pokusno. Ako istraživač samo opaža što se zbiva s ispitanicima koji su izloženi nekom čimbeniku iz okoline, takvo istraživanje nazivamo *opažajnim*. S druge strane ako istraživač utječe na ispitanike, takvo je istraživanje *pokusno*. Istraživanje koje opisuje učestalost nekoga svojstva u populaciji nazivamo *opisnim istraživanjem*. Ako istraživač raščlanjuje odnose istraživanih varijabli kako bi prepoznao moguće rizične čimbenike te donosi zaključke o uzročnosti, takvo je istraživanje *analitičko*. Prema načinu prikupljanja podataka razlikuju se, *primarna istraživanja*, gdje istraživači koriste izvorne podatke prikupljene od bolesnika, za razliku od *sekundarnih istraživanja*, koji se koriste rezultatima iz primarnih istraživanja. Izrada sekundarnog istraživanja je vrlo složen proces. Slično kao u primarnom istraživanju i u sekundarnom istraživanju, dobro odabrani kriteriji uključenja i isključenja⁴ povećavaju vjerojatnost da će rezultati istraživanja označavati stvarno stanje. To znači, da se prvo vrši probir primarnih istraživanja koja se bave istom temom, zatim se obrađuju podaci dobiveni u izravnim, primarnim istraživanjima. Primarna istraživanja, koja se uključuju u analizu, vrednuju se prema kvaliteti provedenih postupaka, preciznosti i vanjskoj valjanosti. U primarna istraživanja ubrajaju se *opažajna istraživanja* (presječno istraživanje, kohortno istraživanje i istraživanje parova) i *pokusna istraživanja* (randomizirani kontrolirani pokus). U kategoriji sekundarnih istraživanja najznačajniji su sustavni pregledi i meta-analize.

HIJERARHIJSKA RASPODJELA ZNANSTVENIH DOKAZA

Znanstveni dokazi mogu se hijerarhijski raspodijeliti prema svojoj dokaznoj snazi i pri čemu prednost uvijek ima dokaz s većom snagom. Snaga dokaza ovisi o ustroju i kvaliteti provedbe istraživanja. Najviše mjesto na hijerarhijskoj ljestvici zauzima tako randomizirani kontrolirani pokus, a na dnu je prikaz slučaja. U literaturi se najčešće navode dvije hijerarhijske ljestvice znanstvenih dokaza, koje su uz neznatnu modifikaciju, u osnovi identične:

A.

1. N od jedan randomizirani kontrolirani pokus
2. Sustavni pregled i meta-analiza
3. Randomizirani kontrolirani pokus
4. Kohortno istraživanje
5. Istraživanje parova
6. Presječno istraživanje
7. Prikaz slučaja;

4. Kriteriji uključenja i isključenja „su kriteriji koji ispitanici moraju zadovoljiti (uključenje) i ne smiju imati (isključenje) da bi bili uključeni u istraživanje. Ispitanici uključeni u istraživanje trebaju u potpunosti zadovoljavati sve kriterije uključenja (npr. spol, dob, postojanje bolesti, postupak liječenja i sl.). Isto tako ispitanici obuhvaćeni istraživanjem ne smiju zadovoljavati ni jedan od kriterija isključenja (npr. uzimanje određenih lijekova, prehrambene navike i sl.) koji utječu na tijek istraživanja.“

B.

1. N od jedan randomizirani kontrolirani pokus
2. Sustavni pregled randomiziranih kontroliranih pokusa
3. Randomizirani kontrolirani pokus
4. Sustavni pregled opažajnih istraživanja
5. Pojedinačno opažajno istraživanje
6. Fiziološko istraživanje
7. Prikaz slučaja.

Polazeći od hijerarhijske razine raspodjele znanstvenih dokaza, ljekarnik ili liječnik temelji svoju odluku na dokazu najviše razine. Ako, primjerice, sustavni pregled ili meta-analiza nisu dostupni, ide korak unatrag, oslanjajući se na sljedeći dostupni dokaz. Treba naglasiti, da uz najbolji znanstveni dokaz, poštujući pri tom sustav vrijednosti bolesnika, zdravstveni djelatnik uvijek polazi od kliničke vještine i iskustva, jer kako Sackett i suradnici naglašavaju: "...nema dogmatskog pristupa, jer oslanjanje samo na znanstveni dokaz ili samo na kliničko iskustvo, ne osigurava kvalitetnu kliničku praksu".

OSNOVNA OBILJEŽJA POJEDINIH VRSTA ISTRAŽIVANJA

N od 1 randomizirani kontrolirani pokus (engl. *N of 1 randomized controlled trial*; *N of 1 RCT*) je istraživanje koje se obavlja na jednom bolesniku, kako bi se na toga bolesnika i primijenio dobiveni rezultat. Bolesnik, primjerice, u jednom razdoblju dobiva ispitivani lijek, a u drugom placebo ili uobičajeni lijek. Pokus je dvostruko slijep, tako da ni ispitanik ni ispitivač ne znaju što ispitanik dobiva, a slijed pokusnoga i kontrolnoga liječenja određen je nasumično. Prednost je takvih istraživanja što se njihovi rezultati primjenjuju na pojedinačnoga bolesnika i doista su najbolji mogući izbor za njega. Ovakva se istraživanja ne mogu provoditi u akutnim ili rijetkim bolestima.

Sustavni pregled (engl. *systematic review*) je pregled medicinske literature u kojemu istraživač sustavno i objektivno prikuplja sve znanstvene članke o problemu koji ga zanima, kritički prosuđuje pojedinačna istraživanja i združuje njihove rezultate. Postupak je istraživački podjednako zahtjevan kao i primarno istraživanje. Svaki sustavni pregled zahtijeva: jasno i ciljano postavljeno kliničko pitanje, sveobuhvatnu pretragu literature (polazeći od složenih strategija pretraživanja različitih medicinskih informacijskih izvora), utvrđivanje kriterija uključenja i isključenja pojedinih kliničkih studija, procjenu kvalitete uključenih studija i sl. Autori pri izradbi uključuju objavljene kliničke studije, ali se mogu analizirati i podaci iz neobjavljenih kliničkih studija. Zatim slijedi pisanje kritičkog sažetka (engl. *critical summary*) polazeći od strogo utvrđene metodologije, koja uključuje sustavnu analizu i ocjenu izabranih istraživanja. Zahvaljujući jasnom metodološkom postupku sustavni pregledi su istraživanja u kojima je sustavna pogreška (iskrivljene, otklon; engl. *bias*⁵), smanjena na najmanju moguću mjeru. Posebno treba izdvojiti meta-analizu⁶ (engl. *meta analysis*), koja je vrsta sustavnog pregleda. Glavna vrijednost meta-analize je da povećava preciznost rezultata primarnih istraživanja. Radi se o kvantitativnoj metodi kombiniranja rezultata nezavisnih studija i sinteze zaključaka. Prema utvrđenoj i jasnoj metodologiji, dolazi do statističkog sažimanja brojčanih rezultata više različitih nezavisnih studija koje se bave istim problemom. Upravo zahvaljujući jasno definiranoj strategiji izradbe meta-analizu obilježava objektivna (matematička) sinteza rezultata kliničkih istraživanja. Sam pojam meta-analize uveo

5. Bias (pristranost, iskrivljenje): sustavna pogreška u uzorkovanju ili testiranju, koja nastaje kad se odabire ili potiče jedan od ishoda ili odgovora na štetu drugih. Proizlazi iz načina kako je dizajnirano i kasnije vođeno kliničko istraživanje, što će u konačnici utjecati na analizu dobivenih podataka i točnost dobivenih rezultata istraživanja.

6. Prema literaturi razlikuju se dvije skupine sustavnih pregleda: kvalitativni sustavni pregledi i kvantitativni sustavni pregledi. Meta-analiza je kvantitativni sustavni pregled.

je u literaturu psiholog Glass 1976. godine. U medicinskoj literaturi, meta-analize se pojavljuju sredinom 80-tih godina prošlog stoljeća i od tada broj radova vrtoglavo raste, primjerice 1990. godine objavljeno je 500 radova, a 2000. godine 1141 rad.

Randomizirani kontrolirani pokus (engl. *Randomized Controlled Trial, RCT*) je istraživanje s ispitanicima razvrstanim slučajnim odabirom u skupine koje će se podvrgnuti nekom pokusnom liječenju, preventivnom ili dijagnostičkom postupku. Počinje s definiranjem populacije koja zanima istraživača – to mogu biti bolesni (terapijski randomizirani kontrolirani pokus), ali i zdravi ljudi (preventivni randomizirani kontrolirani pokus). Slijedi, iz populacije oblikovanje uzorka, odnosno slučajno (randomizacija; engl. *randomisation*) razvrstanje ispitanika u skupine. Ispitanici se potom prate kako bi se utvrdio učinak intervencije. Randomizacija isključuje sustavnu pogrešku pri procjeni stvarnog doprinosa rezultata istraživanja. To je najbolji izbor kada se utvrđuje učinkovitost određene intervencije – terapijske ili preventivne. Smatra se najpouzdanijom vrstom kliničke studije, jer pruža veoma visoku razinu znanstvenog dokaza u biomedicinskim istraživanjima.

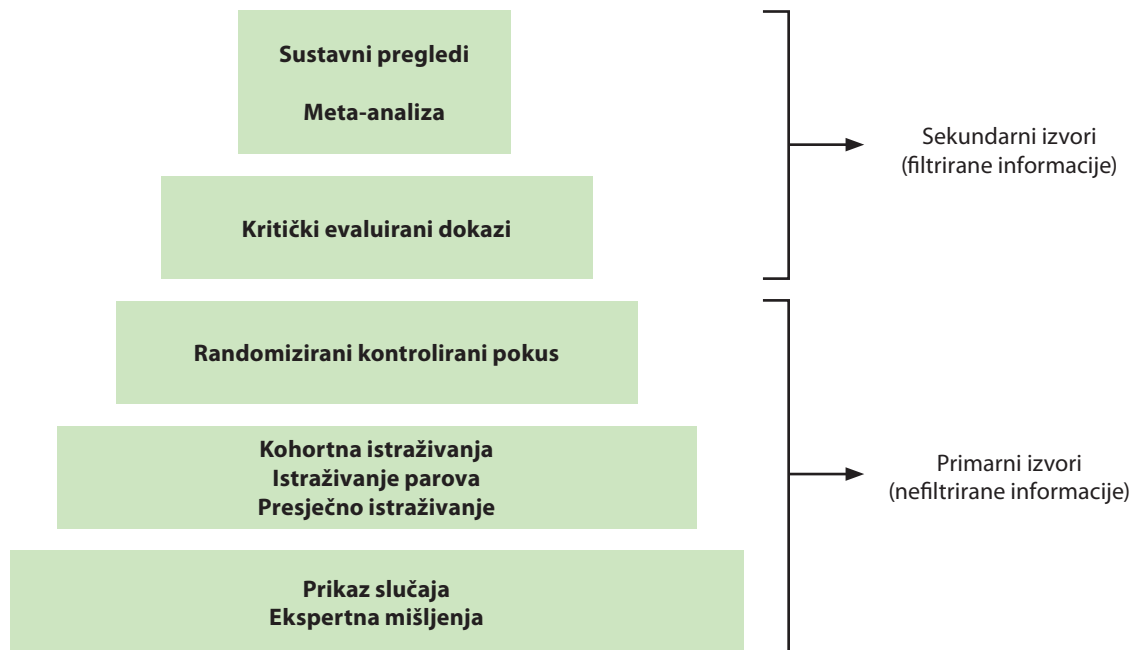
Kohortno istraživanje (engl. *cohort study*) je istraživanje koje ima vremensku dimenziju. Na početku se oblikuje uzorak, kohorta (engl. *cohort*), odnosno dvije ili više skupina ispitanika odabiru se prema razlici u izloženosti nekoj tvari (lijeku, okolišnom učinku). Nakon toga, tijekom vremena prati se koliko će ispitanika u svakoj skupini razviti bolest ili drugi ishod. U ovom obliku istraživanja, ne odlučuje se o tome tko će biti izložen, a tko neće, već se prate posljedice prirodne, odnosno „spontane“ izloženosti. Budući da kohortu pratimo tijekom vremena (tj. od sadašnjosti u budućnost), kohortno istraživanje nazivamo i prospektivnim. Kohortna istraživanja služe za utvrđivanje etiologije i prognoze bolesti i neželjenih učinaka liječenja.

Istraživanje parova (engl. *case-control studies*) kreće se u suprotnom smjeru od kohortnog istraživanja. Naime, osobe koje imaju neki poremećaj se uspoređuju s osobama koje ga nemaju, a u svezi s izloženosti nekom štetnom uzročniku iz prošlosti. Budući da se istraživanje kreće od sadašnjosti prema prošlosti, istraživanje parova nazivamo retrospektivnim. Navedeno istraživanje prikladno je za istraživanje etiologije rijetkih bolesti.

Presječno istraživanje (engl. *cross-sectional study*) je najjednostavniji oblik biomedicinskih istraživanja, kojima se utvrđuje prevalencija bolesti ili poremećaja u populaciji. Načelno, iz populacije koju istražujemo uzimamo uzorak te prikupljamo podatke koji nas zanimaju. Istraživanje provodimo samo u jednoj vremenskoj točki – u sadašnjosti. Ovo istraživanje daje uvid u problem u određenom trenutku u istraživanoj populaciji te se naziva i fotografskim (engl. *snapshot study*).

Prikaz slučaja (engl. *case report*) jest prikaz jednoga ili maloga broja kliničkih slučajeva. Po dokaznoj snazi nalazi se na dnu hijerarhijske ljestvice. Rezultat je kliničkog opažanja liječnika u svakodnevnom radu koje se provodi na malom uzorku.

Slika 1. Hijerarhija dokaza



PRAKSA UTEMELJENA NA ZNANSTVENIM DOKAZIMA

Praksa utemeljena na znanstvenim dokazima znači primjenu najboljega, znanstveno utemeljenoga dokaza u donošenju odluke o skrbi za bolesnika. Potrebne vještine i znanja za prakticiranje prakse utemeljene na znanstvenim dokazima uključuju: poznavanje informacijskih tijekova u biomedicini, oblikovanje strategije traženja informacija, lociranje izvora informacija, probir nađenih informacija te analizu i interpretaciju informacija. Upravo je poznavanje informacija i informacijske tehnologije u samom središtu metode. Kliničku praksu utemeljenu na znanstvenim dokazima najbolje opisuje pet temeljnih koraka:

1. postavljanje kliničkog pitanja,
2. traženje dokaza,
3. kritička prosudba dokaza,
4. klinička primjena dokaza,
5. evaluacija.

1. POSTAVLJANJE KLINIČKOG PITANJA

U dnevnom radu ljekarnik se susreće s različitim situacijama, jer je svaki bolesnik jedinstven, ne samo po kliničkoj slici i njenoj simptomatologiji, već i osobnim obilježjima. Naime, golema biološka, psihička i socijalna različitost bolesnika i uvjeta u kojima oni žive, određuje svakog bolesnika kao zaseban klinički slučaj. Ne postoji jedna i jedinstvena klinička slika određenog bolesnog stanja za sve bolesnike koji zatraže pomoć. Upravo pretvaranje problema iz prakse u ciljano i jasno kliničko pitanje, suština je medicinske prakse utemeljene na znanstvenom dokazu te ujedno i temeljna vještina koju treba svladati svaki liječnik praktičar. Kako bi se stvarni klinički problem, pretvorio u pitanje, odnosno u oblik koji omogućava pretragu informacijskih izvora, stvorena je specifična shema nazvana modelom PICO.

Model PICO je mnemotehnička formula koja pomaže da se određeni klinički scenarij, odnosno klinički problem, pretvori u ciljano kliničko pitanje. Radi se zapravo o shemi po kojoj se slažu ključne riječi za pretragu baze podataka. Naziv PICO je akronim koji je nastao od četiri riječi: **P**atient, **I**ntervention, **C**omparison i **O**utcome (Slika 2.). Pri slaganju modela PICO polazi se od kliničke situacije, odnosno bolesti i/ili stanja te se ono rastavlja u sastavnice, kako bi se složila 4 elementa modela. Pri tome je važno utvrditi o kojoj se vrsti pitanja radi, primjerice, je li pitanje vezano uz terapiju, dijagnozu, etiologiju ili prognozu. Prilikom slaganja modela PICO treba razriješiti 4 elementa formule:

1. **P** (*atient*) - koji problem ima bolesnik (bolest i/ili stanje) i koje su glavne karakteristike bolesnika (spol, životna dob);
2. **I** (*ntervention*) - učinak koje medicinske intervencije treba utvrditi (određenog lijeka, dijagnostičkog testa, kirurškog zahvata i sl.);
3. **C** (*omparison*) - koja je alternativna intervencija (treba li odlučiti između dva lijeka ili dva dijagnostička testa);
4. **O** (*utcome*) - kakav je učinak intervencije (što želimo postići, isključiti pojavu oboljenja ili poboljšati kvalitetu življenja ili isključiti smrtnost).

Slika 2. Prikaz modela PICO

Patient (bolesnik)	P
Intervention (intervencija)	I
Comparison (usporedba)	C
Outcome (ishod)	O

Za ilustraciju navodimo jedan primjer slaganja modela PICO, polazeći od hipotetske kliničke situacije. Bolesnica od 76 godina, koja boluje od povišenog krvnog tlaka, dolazi u ljekarnu. Već niz godina tlak joj se uspješno kontrolira lijekom atenolol. Bolesnica je doznala da se na tržištu pojavio novi lijek cilazapril i traži mišljenje ljekarnika. Ljekarnik nema saznanja o navedenom lijeku te treba naći znanstveno utemeljeni dokaz o lijeku.

Shema modela PICO je:

P : **hipertenzija**, starija životna dob, žena

I : **atenolol**

C : **cilazapril**

O : kontrola krvnog tlaka uz minimalne nuspojave

Polazeći od modela PICO, kliničko pitanje glasi: Je li cilazapril efikasniji u kontroli povišenog krvnog tlaka uz minimalne nuspojave u starijoj životnoj dobi od atenolola? U ovom primjeru, gdje se traži odgovor na pitanje o terapiji, klinički problem je rastavljen na tri ključne riječi: *Hipertenzija*, *Atenolol* i *Cilazapril*. Sljedeći korak je pretraga medicinskog informacijskog izvora uz pomoć modela PICO.

2. TRAŽENJE DOKAZA

Nakon postavljanja kliničkog pitanja, koje se odnosi na konkretnog bolesnika, sljedeći korak je pronalaženje pouzdanog znanstvenog dokaza, koji će dati odgovor na traženo kliničko pitanje. U svakodnevnoj liječ-

ničkoj praksi pronalaženje dokaza trebalo bi biti brzo i učinkovito. Liječnik bi trebao poznavati informacijske izvore, posjedovati vještinu postavljanja strategije i pretraživanja informacijskih izvora te imati osiguran pristup informacijskim izvorima. Internet je omogućio brz i jednostavan pristup brojnim medicinskim informacijskim izvorima, među kojima su za potrebe prakticiranja medicine utemeljene na znanstvenim dokazima najvažniji sekundarni izvori informacija i specijalizirane tražilice. Tablica 1. sažeto prikazuje najvažnije izvore informacija dostupne putem interneta, dok je detaljniji opis dan u tekstu koji slijedi.

A. Sekundarni izvori informacija

Sekundarni izvori informacija uključuju dvije temeljno različite grupe informacijskih izvora: bibliografske baze podataka i medicinske informacijske izvore utemeljene na znanstvenim dokazima.

I. Bibliografske baze podataka

Bibliografske baze podataka sadrže podatke o primarnim publikacijama, primjerice člancima, kongresnim priopćenjima i sl. Za područje medicine posebnu vrijednost imaju bibliografske baze podataka koje indeksiraju članke objavljene u medicinskim časopisima. Svaki zapis, odnosno bibliografska jedinica, sadržava podatke o autoru, naslovu članka, časopisu, ključne riječi ili deskriptore i sl. Prilikom izgradnje bibliografske baze podataka, urednici polaze od utvrđenih kriterija prema kojima mjere kvalitetu časopisa.⁷

1. MEDLINE/PubMed

MEDLINE/PubMed je specijalizirana bibliografska baza podataka koju stvara *National Library of Medicine* (Bethesda, SAD). Smatra se ključnim izvorom informacija objavljenih u biomedicinskim časopisima i za sada je jedina, svjetski značajna bibliografska baza podataka, koja je u javnomu besplatnom pristupu (od srpnja 2007. godine). Pokriva područje medicine, stomatologije, veterine i sestrinstva te sadrži 21 milijun bibliografskih zapisa za radove objavljene od 1948. godine do danas. Svaki zapis sadržava osnovne bibliografske podatke (ime autora, naslov članka, ime časopisa s kronološkim oznakama, podatke o ustanovi u kojoj autor/i djeluju itd.) o člancima objavljenim u više od 5.000 časopisa, u više od 80 zemalja. S angloameričkog je područja oko 68% časopisa, a u bazu su uključeni i hrvatski časopisi (primjerice, *Liječnički vjesnik*, *Croatian Medical Journal*, *Acta Medica Croatica*, *Reumatizam*, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* i drugi).

Jedno od najvažnijih obilježja baze *MEDLINE/PubMed* je postupak obradbe sadržaja svakog članka. Naime, svaki članak prolazi složenu analizu sadržaja te svaki zapis dobiva predmetnice ili ključne riječi iz rječnika *MeSH* (*Medical Subject Headings*), koje najbolje opisuju tematiku članka. *MeSH* je umjetni, kontrolirani jezik, koji sadrži predmetnice i podpredmetnice te osigurava jednoobraznost sadržajne obradbe. Time se, također, omogućuju vrlo precizna tematska pretraživanja. Naime, kad se pretražuje veliki skup informacija, potrebno je postaviti strategiju pretraživanja. Bitan korak u postavljanju strategije pretraživanja jest odabir predmetnica, odnosno deskriptora. Složeno pretraživanje tako velike bibliografske baze podataka, kao što je *MEDLINE/PubMed*, zahtijeva vrlo često određenu vještinu i kompetencije, koje uglavnom posjeduju medicinski knjižničari. Stoga se za krajnje korisnike, najčešće liječnike praktičare, razvio alat nazvan *Pub/Med Clinical Queries*. *PubMed/Clinical Queries* je alat koji pretražuje cjelokupnu bazu *MEDLINE/PubMed* uz pomoć tri filtra:

- *Clinical Study Categories*: omogućava traženje kliničkih studija i to o terapiji, dijagnozi, etiologiji i prognozi;
- *Systematic Reviews*: omogućava traženje sustavnih pregleda i meta-analiza, te kliničkih smjernica;
- *Medical Genetics*: omogućava traženje članka s područja genetike.

7. Važnost nekoga časopisa može biti pitanje osobnoga gledišta svakoga pojedinoga stručnjaka, ali postoje i objektivni pokazatelji koji mjere njihovu vrijednost, primjerice kontinuitet izlaženja, formalni izgled časopisa, vrijednost impakt faktora/IF časopisa i sl.

2. Embase

Embase je biomedicinska bibliografska baza podataka, koja sadržava preko 15 milijuna članaka, objavljenih nakon 1974. godine, u više od 5.000 časopisa. Posebna pozornost posvećuje se člancima s područja istraživanja lijekova, farmakologije, toksikologije i farmacije.

3. Web of Science

Web of Science je bibliografska baza podataka koja pokriva sva područja znanosti, pa tako i medicinu. Baza uključuje *Science Citation Index Expanded*, *Social Sciences Citation Index* i *Art & Humanities Citation Index*, odnosno više od 20 milijuna članaka iz više od 8.500 časopisa.

II. Medicinski informacijski izvori utemeljeni na znanstvenim dokazima

Medicinski informacijski izvori utemeljeni na znanstvenim dokazima (engl. *EBM resources; evidence-based medicine resources*) su specijalizirani izvori koji nastaju prema strogim i preciznim kriterijima probira i kritičke prosudbe medicine utemeljene na znanstvenim dokazima. Izgradnja svakog informacijskog izvora je složen i dugotrajan proces. Za razliku od biomedicinskih bibliografskih baza podataka,⁸ zapisi u ovim specijaliziranim informacijskim izvorima se redovito osuvremenjuju, odnosno obnavljaju dodavanjem rezultata novih pouzdanih istraživanja. Na taj način liječnik dobiva točnu, pravodobnu i relevantnu medicinsku informaciju koju može odmah primijeniti u kliničkom postupku, preskačući treći korak medicine utemeljene na znanstvenim dokazima (tj. kritičku prosudbu dokaza).

1. Cochrane Library

Cochrane Library⁹ je proizvod međunarodne organizacije *Cochrane Collaboration* te sadrži šest baza podataka, koje su dostupne na DVD-u ili mrežno.

a) Cochrane Database of Systematic Reviews/CDSR je temeljna baza podataka *Cochrane Library*, koja sadrži sustavne preglede i pripadajuće protokole. Pregledne prikaze pripremaju i održavaju stručnjaci različitih specijalnosti, okupljeni u radne grupe, nazvane *Cochrane Review Groups* (primjerice, *Cochrane Breast Cancer Group*, *Cochrane Hypertension Group*, *Cochrane Epilepsy Group* itd.). Polazeći od sustavno i metodološki ujednačenih i strogih kriterija, stručnjaci izrađuju temeljite preglede vezane uz ciljane medicinske teme, npr. sustavni pregled o tumoru dojke, o visokom tlaku, o epilepsiji i sl.

b) Database of Abstracts of Reviews of Effects/DARE je baza podataka koju održava *Centre for Reviews and Dissemination (NHS Centre for Reviews and Dissemination)* pri Sveučilištu York u Velikoj Britaniji. Osim što je uključena u paket *Cochrane Library* baza je dostupna i u slobodnom pristupu. Sadrži zapise u obliku strukturiranih sažetaka sustavnih pregleda i pokriva široko područje od farmakologije, kirurgije do javnog zdravstva. Treba istaći, da se prilikom izradbe sustavnog pregleda, odabiru teme, koje nisu obrađene u bazi *Cochrane Database of Systematic Reviews/CDSR* te se na taj način te dvije baze podataka nadopunjuju.

c) Cochrane Central Register of Controlled Trials/CENTRAL je baza podataka koja sadrži bibliografske informacije o randomiziranim kontroliranim pokusima. Svaki zapis sadrži bibliografske podatke o studiji, a većina ima i sažetak.

d) Cochrane Methodology Register je baza podataka koja sadrži bibliografiju članaka, knjiga i kongresnih priopćenja te izvještava o metodologiji u vođenju kliničkih istraživanja u području znanstvenog istraživanja.

8. Bibliografske baze podataka sadržavaju zapise s osnovnim podacima o radovima objavljenim u medicinskim časopisima. Prilikom izgradnje baze podataka, urednici vrše probir časopisa polazeći od utvrđenih kriterija. Znači ocjenjuje se kvaliteta časopisa, a ne prosuđuje se vrijednost pojedinog članka. Baza podataka popunjava se novim zapisima (bibliografskim jedinicama), a stari zapisi ostaju nepromijenjeni.

9. U Republici Hrvatskoj osiguran je pristup bazi podataka *Cochrane Library* preko Wolters Kluwer/Ovid SP platforme, zahvaljujući ugovoru na nacionalnoj razini (uključeno je Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta i Ministarstvo zdravlja).

e) Health Technology Assessment Database je baza podataka koja sadrži studije o medicinskim, socijalnim, etičkim i financijskim implikacijama zdravstvenih usluga. Svrha je poboljšanje kvalitete zdravstvene usluge.

f) NHS Economic Evaluation Database/EEED je baza podataka koja uključuje informacije koje polazeći od ekonomskih pokazatelja, pomažu stručnjacima zaduženim za zdravstvenu politiku. S obzirom na sve veće cijene zdravstvenih usluga, efikasnost zdravstvene usluge ne može se odvojiti od njene cijene.

2. EBJ - časopisi strukturiranih sažetaka

EBJ – časopisi strukturiranih sažetaka (engl. *Evidence Based Journals*) su specijalizirani časopisi koji pokrivaju područje kliničke medicine. Prema metodološki pouzdanim i klinički važnim kriterijima, vrši se probir i analiza najboljih članaka iz časopisa koji pokrivaju područje kliničke medicine. Nakon postupka vrednovanja kvalitete izabranih članaka, sadržaj se sažima u formu strukturiranog sažetka. Svaki strukturirani sažetak sadrži i komentar stručnjaka za pojedino područje o vrijednosti nađenih dokaza za praksu, povezujući na taj način znanstvenu spoznaju i kliničko iskustvo. Tržište medicinskih informacijskih izvora nudi čitav niz takvih izvora, komercijalnih i besplatno dostupnih, kao što su: *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine*, *Bandolier*, *Evidence Based Mental Health*, *Evidence Based Oncology*, *Evidence Based Cardiovascular Medicine*, *Evidence Based Health Care* i drugi.

a) ACP Journal Club – Informacijski izvor se prvi put pojavio 1991. godine pod okriljem američke liječničke udruge, *American College of Physicians*. Cilj je bio približiti liječnicima, na jednostavan i brz način, ažurne i točne medicinske informacije. Urednički tim prema strogim kriterijima kliničke i znanstvene važnosti, probire članke (kliničke studije i sustavne preglede) koji ulaze u bazu podataka. Razmatraju se samo istraživanja s područja kliničke medicine, koja su metodološki pouzdana (primjerice, trajala su najmanje 6 mjeseci, a 80% ispitanika završilo je istraživanje) i klinički važna te su relevantna i primjenjiva u praksi. Izdavači su se fokusirali na više od 120 uglednih medicinskih časopisa s područja kliničke medicine (*JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *Annals of Internal Medicine*, *Circulation* i drugi), odnosno preko 60.000 članaka godišnje. Svaki sažetak u bazi sadrži jasnu, kratku i točnu medicinsku informaciju, uz komentar stručnjaka za navedeno područje. Analizirani članci pokrivaju pitanja vezana uz etiologiju, terapiju, dijagnozu i prevenciju bolesti i pitanja vezana uz troškove liječenja.

b) Evidence Based Medicine (EBM) - *American College of Physicians* i engleski izdavač medicinske literature *BMJ Publishing Group* predstavili su 1995. godine komercijalni informacijski izvor *Evidence Based Medicine*. Baza podataka pokriva područje kliničke medicine (internu medicinu, pedijatriju, psihijatriju, kirurgiju, ginekologiju i opstetriciju itd.). Poseban naglasak stavlja se na praćenje bolesti, odnosno poremećaja, koje liječnik najčešće susreće u svakodnevnoj praksi, primjerice šećernu bolest, visoki tlak, depresivna stanja i sl. Izlazi 6 puta godišnje. Pri izradbi svakog strukturiranog sažetka, analizira se tekuća literatura te sažetak sadrži znanstveno utemeljenu medicinsku informaciju, primjenjivu u kliničkoj praksi. Informaciju uvijek prati i komentar stručnjaka za određeno područje, povezujući na taj način znanstveni dokaz i kliničko iskustvo. Od 01. 01. 2000. godine *Evidence Based Medicine* i *ACP Journal Club* ujedinjeni su u zajedničku bazu podataka *ACP Journal Club*.¹⁰

c) Bandolier - Grupa znanstvenika sa Sveučilišta Oxford u Velikoj Britaniji pokrenula je 1994. godine tiskani časopis *Bandolier*, koji je donosio informacije s područja zdravstvene prakse utemeljene na znanstvenim dokazima. Elektronička verzija informacijskog izvora pojavila se 1995. godine. Pri izradbi zapisa, analiziraju se meta-analize, randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi opažajnih istraživanja. Svaki sažetak prolazi i kritičku prosudbu. Za razliku od *ACP Journal Club* i *Evidence Based Medicine*, ova baza podataka je u slobodnom pristupu.

10. U Republici Hrvatskoj osiguran je pristup bazi podataka *ACP Journal Club* preko Wolters Kluwer/Ovid SP platforme, zahvaljujući ugovoru na nacionalnoj razini (uključeno je Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta i Ministarstvo zdravlja).

3. Baze sintetiziranog znanja

Baze sintetiziranog znanja su medicinski informacijski izvori koji nastaju preciznim probirom dokaza iz primarnih i sekundarnih informacijskih izvora. Medicinski informacijski izvori se neprekidno obnavljaju i integriraju s drugim sličnim izvorima kako bi korisnicima olakšali pristup najnovijim, relevantnim medicinskim informacijama.

a) Clinical Evidence je medicinski informacijski izvor, koji proizvodi *BMJ Publishing Group*, a dostupan je u tiskanom i elektroničkom formatu. Namijenjen je liječnicima praktičarima, kao izvor pouzdanih medicinskih informacija koji može pomoći u donošenju kliničke odluke. Pojavio se 1999. godine i u ovom trenutku pokriva preko 660 kliničkih tema. Sadržava sustavne preglede koji se neprekidno obnavljaju te se u bazu redovito uključuju novi sustavni pregledi, ali i osuvremenjuju postojeći zapisi. Pri izradbi sustavnih pregleda, autori polaze od kliničkih pitanja koja su važna za praksu. Tu je važna suradnja uredničkog tima s liječnicima praktičarima, kao i s bolesnicima. Zanimljivo je da i korisnici baze *Clinical Evidence* mogu predložiti uredništvu izradbu sustavnog pregleda za kliničko pitanje, za koje nisu pronašli odgovor u bazi podataka. Prilikom izradbe sustavnog pregleda, prvo se radi pretraga različitih informacijskih izvora (*MEDLINE*, *Embase*, *Cochrane library*, a po potrebi i drugih izvora), kako bi se pronašli objavljeni sustavni pregledi, randomizirani klinički pokusi, a ponekad i opažajna istraživanja. Nađeni podaci prolaze postupak probira i kritičke analize. Na kraju, svaki sustavni pregled prolazi vrlo strogu selekciju uredničkog tima i vanjskih suradnika, stručnjaka za pojedina područja.

b) UpToDate je klinička baza podataka koja nudi sažetu i pouzdanu, na znanstvenom dokazu zasnovanu medicinsku informaciju. Objavljuje se tri puta godišnje i dostupna je na CD-ROM-u i mrežno. Pokriva 13 disciplina, uglavnom interne medicine, poput kardiologije, hematologije, reumatologije, nefrologije, pulmologije, endokrinologije itd. Svaka 4 mjeseca baza se ažurira. Sadržava pregledne radove koje pišu stručnjaci za određeno područje, uz dodatnu kritičku ocjenu neovisnih recenzenata. Prilikom izradbe preglednih radova urednički timovi pretražuju veliki broj izvora:

- preko 400 časopisa,
- *MEDLINE*, *Cochrane Library*, *Clinical Evidence*, *ACP Journal Club*,
- kliničke smjernice,
- zbornike kongresa,
- izvještaje različitih zdravstvenih institucija, primjerice *Food and Drug Administration* i sl.

Svaki nađeni rad prolazi složenu procjenu kvalitete, prema unaprijed utvrđenim kriterijima uključenja odnosno isključenja nađene informacije. Svakom zapisu dodani su popisi literature vezani uz zadanu temu.

c) DynaMed je baza podataka koju proizvodi *EBSCO Publishing* i namijenjena je kliničarima koji traže medicinske informacije utemeljene na znanstvenim dokazima. Baza podataka sadrži strukturirane sažetke koji pokrivaju oko 2.000 kliničkih tema. Pri izradbi sažetka pretražuju se različiti medicinski informacijski izvori koji uključuju: časopise (npr. *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine* itd.), bibliografske baze podataka (npr. *MEDLINE*), baze podataka sa sustavnim pregledima (npr. *Cochrane Database of Systematic Reviews*), časopise sažetaka (npr. *ACP Journal Club*, *Evidence-Based Medicine* itd.), kliničke smjernice (npr. *National Guideline Clearinghouse*). Pronađeni podaci prolaze strogu selekciju i evaluaciju, kako bi se utvrdila znanstvena utemeljenost. Baza *DynaMed* se ažurira dnevno

d) Kliničke smjernice (engl. *clinical guidelines*¹¹) donose upute za liječenje, dijagnozu i prevenciju specifičnih stanja i bolesti te definiraju preporuke koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika, pomažući liječnicima u dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Kliničke smjernice izrađuju službena tijela, primjerice vladine agencije pri ministarstvu zdravstva, medicinska udruženja i sl. Nastaju kombinacijom dokaza iz sustavnih pregleda i mišljenja stručnjaka za određeno područje. Kliničke smjernice imaju zadaću ujednačiti kli-

11. Treba napomenuti da naziv klinička smjernica u stranoj literaturi nije ujednačen. U angloameričkoj literaturi uz naziv *clinical guidelines*, javlja se čitav niz termina, poput *evidence-based clinical guidelines*, *evidence-based guidelines*, *practice guidelines*, *current clinical practice guidelines* (CPGs).

ničku praksu u nacionalnom zdravstvenom sustavu te postići da praksa polazi od znanstveno utemeljenih spoznaja, smanjujući tako broj slučajeva neispravne medicinske prakse i ne manje važno, pridonoseći time smanjenju zdravstvenih troškova. Pri izradbi smjernica trebaju biti zadovoljena tri osnovna cilja:

- moraju uključiti ciljanu i jasnu medicinsku odluku i posljedice te odluke,
- moraju se temeljiti na znanstvenim dokazima,
- moraju biti predstavljene u jednostavnom, lako dostupnom formatu.

Jasna klinička smjernica ima znanstvenu, praktičnu, informacijsku i regulatornu ulogu. Tako je istraživanje o obiteljskoj medicini, koje je provedeno u Australiji tijekom 1999. i 2000. godine utvrdilo da liječnici rado koriste kliničke smjernice, kao dobar alat za prijenos medicinskih dokaza u praksu. Poznat je rad *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, koja je objavila 19 kliničkih smjernica u razdoblju od 1990. do 1996. godine vezano uz srčane bolesti i upale uha. Agencija je 1997. godine pokrenula besplatno dostupnu bazu podataka *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, koja sadrži strukturirane sažetke kliničkih smjernica različitih zdravstvenih organizacija i stručnih tijela u SAD-u i Kanadi. *NGC* ima za cilj da liječnicima, medicinskim sestrama i drugim zdravstvenim djelatnicima omogući lako dostupan pristup kvalitetnim medicinskim informacijama.

4. Informacijski servisi

Informacijski servisi razvili su se kao potpora liječnicima pri prakticiranju medicine utemeljene na znanstvenim dokazima. Poznati su projekt istraživača iz Australije, zatim pilot projekt u Nizozemskoj i *ATTRACT* projekt. Tijekom istraživanja u Australiji, devet liječnika obiteljske medicine uputilo je prema servisu u mjesec dana 20 zahtjeva. U pilot projektu u Nizozemskoj 26 liječnika obiteljske medicine je zatražilo odgovor na 61 kliničko pitanje. *ATTRACT* projekt je pokrenut 1997. godine i tijekom 13 mjeseci primljeno je 193 upita. U sva tri projekta anketnim ispitivanjem korisnika servisa, liječnika obiteljske medicine, potvrđena je vrijednost informacijskog servisa.

Tijekom 2007. godine Središnja medicinska knjižnica pokrenula je mrežni informacijski servis, nazvan „SMK odgovara na Vaše kliničko pitanje“. Cilj je bio poticati praksu utemeljenu na znanstvenim dokazima u zdravstvenoj zajednici, odnosno pomoći liječnicima da načela i metodu medicine utemeljene na znanstvenim dokazima primijene u svakodnevnom radu. Svaki korisnik, neovisno o institucijskoj pripadnosti, ima slobodan pristup servisu. Uz pomoć jednostavnog mrežnog obrazca korisnik šalje kliničko pitanje i to opisno ili u strukturiranom obliku. Za svaki upit medicinski knjižničar pretraži sve dostupne informacijske izvore (baze podataka koje sadrže sustavne preglede, časopise sažetaka, kliničke smjernice i sl.), kritički prosudi dobivenu informaciju, polazeći od načela i metodologije medicine utemeljene na znanstvenim dokazima i na kraju pošalje odgovor na kliničko pitanje korisnicima elektroničkom poštom.

B. Specijalizirane tražilice

Medicinsku praksu utemeljenu na znanstvenim dokazima također podupiru specijalizirane tražilice, koje osiguravaju brz i ciljan pristup objavljenim znanstvenim dokazima. Specijalizirane tražilice su alati, koji pretražuju istodobno veliki broj različitih informacijskih izvora, primjerice, ***TRIP Database***, ***SUMSearch2*** i sl.

Tablica 1. Izvori informacija temeljenjih na dokazima

Informacijski izvor	Opis	Način pristupa
Bibliografske i citatne baze:		
Pubmed/Medline	Pubmed - javno dostupni; Medline - komercijalna verzija Radi se o najpoznatijoj medicinskoj bibliografiji baza podataka. Redovito se obrađuje 5246 znanstvenih i stručnih časopisa koji sačinjavaju prvorazredan izvor biomedicinskih informacija. Dostupni su bibliografski podaci od 1950. godine, u većini slučajeva sa sažetkom i poveznicom prema cjelovitom tekstu kad je elektronički oblik u slobodnom pristupu ili je ustanova s čijeg računala se pristupa pretplaćena.	Pubmed-besplatan pristup bazi podataka Medline-zahtjeva pretplatu
Ovid/Embase/Web of Science/Scopus	Baze podataka koje pokrivaju više znanstvenih područja, tj. osim biomedicinske znanosti sadrže i druge discipline.	
Sažeci dokaza i profilirane informacije:		
Cochrane Library <i>www.cochrane.org</i>	Najpoznatija i najveća zbirka sustavnih pregleda temeljena na dokazima. Pregledne prikaze pripremaju i održavaju stručnjaci različitih specijalnosti, okupljeni u radne grupe. Polazeći od sustavno i metodološki ujednačenih i strogih kriterija, stručnjaci izrađuju temeljite preglede vezane uz ciljane medicinske teme, npr. sustavni pregled o tumoru dojke, o visokom tlaku, o epilepsiji i sl.	Besplatan pristup sažecima putem interneta; cijena cjelovitih tekstova se plaća
Clinical Evidence <i>www.clinicalevidence.com</i>	Kompedijum sustavnih pregleda sakupljenih iz baza poput Cochrane, MEDLINE i dr. izvora koji se obnavljaju svakih 6 mjeseci	Zahtjeva pretplatu
DynaMed <i>www.dynamicmedical.com</i>	Baza sažetaka dokaza prikupljenih iz izvora poput Clinical Evidence i Cochrane Library	Zahtjeva pretplatu
Bandolier <i>www.jr2.ox.ac.uk/bandolier</i>	Mjesečni časopis koji pretražuje Pub Med i Cochrane Library za novo objavljenim sustavnim pregledima i meta-analizama, te sažima one „koje su zanimljive i imaju smisla za praksu“.	Besplatan pristup putem interneta; zahtjeva godišnju pretplatu za tiskanu verziju časopisa

DARE (The York Database of Abstracts of Reviews of Effect) www.york.ac.uk/crd/darehp.htm	Zbirka sažetaka sustavnih pregleda Sveučilišta u Yorku (Velika Britanija)	Besplatan pristup putem interneta
SUMSearch http://sumsearch.uthscsa.edu	Informacijski servis Sveučilišta u Texasu (SAD) koji sakuplja kliničke informacije temeljene na dokazima iz baza poput MEDLINE, DARE i National Guideline Clearinghouse.	Besplatan pristup putem interneta
TRIP Database (Turning Research into Practice) www.tripdatabase.com	Informacijski servis koji sakuplja kliničke informacije temeljene na dokazima iz baza poput MEDLINE, DARE, National Guideline Clearinghouse i mnogih drugih dostupnih dokaza putem interneta	
Kliničke smjernice:		
National Guideline Clearinghouse www.guidelines.gov	Velika baza koja sadrži strukturirane sažetke kliničkih smjernica različitih zdravstvenih organizacija i stručnih tijela u SAD-u i Kanadi.	Besplatni pristup putem interneta
NICE Guidelines www.nice.org.uk/guidance	Baze koje sadrže kliničke smjernice britanskih zdravstvenih organizacija u punom i sažetom obliku	
SIGN Guidelines www.sign.ac.uk		
Izvori informacija o interakcijama lijekova:		
Lexicomp www.interakcije.com	Najpoznatiji programi za pretraživanje i analizu interakcija lijekova, temeljeni na dokazima. Lexicomp je odnedavno dostupan i na hrvatskom jeziku	Zahtjeva pretplatu; dostupni putem interneta, na CD-u ili kao aplikacija za ljekarne
Stockely		
Micromedex		
Ostalo:		
Kliničke smjernice na hrvatskom jeziku http://www.hljk.hr/Ljekarništvoilijekovi/Smjernice/tabid/73/Default.aspx	Neke od kliničkih smjernica dostupnih na hrvatskom jeziku mogu se pronaći na stranicama Hrvatske Ljekarničke Komore	Dostupno putem interneta
Središnja medicinska knjižnica (SMK) http://smk.mef.unizg.hr	Sadrže informacije o različitim bazama podataka, a na stranicama SMK mogu se naći i upute za pretraživanje na PubMedu	
Središnja knjižnica FBF-a http://knjiznice.szi.hr/?libid=15&task=nsi		

3. KRITIČKA PROSUDBA DOKAZA

Svaki nađeni dokaz treba kritički prosuditi, odnosno utvrditi "snagu dokaza". Kritička prosudba je "...vještina kojom se povećava učinkovitost čitanja jer omogućava brzo izlučivanje članaka loše kvalitete i sustavno probiranje onih koji nude značajne informacije".

Zahvaljujući metodi kritičke prosudbe, ljekarnik ili liječnik „ispravno čita“ članak te kombinacijom kritičkih pitanja i procjenom rezultata statističke analize dolazi do odgovora o znanstvenoj utemeljenosti članka. Kri-

tička prosudba treba biti objektivna i odvijati se na tri razine: prema valjanosti (najbliže istini), utjecaju (veličina efikasnosti) i primjenjivosti (vrijednosti dokaza u kliničkoj praksi). Kad se govori o kritičkoj prosudbi medicinske literature treba istaknuti njezina osnovna obilježja:

- osigurava sustavan način procjene vrijednosti i korisnosti objavljenih rezultata,
- osigurava promjenu kliničke prakse omogućujući brži prijenos znanstvenih dokaza iz istraživanja u praksu,
- pridonosi kvaliteti zdravstvene skrbi,
- može ukazati da valjan medicinski dokaz ne postoji,
- ne osigurava čitatelju uvijek "jednostavan" odgovor" ili odgovor koji on "priželjkuje".

Svaki znanstveni i/ili stručni članak prema metodi utemeljenoj na znanstvenim dokazima, mora proći kritičku prosudbu. Potrebno je još jednom spomenuti, da se cijeli taj postupak isključuje, ako se znanstveni dokaz pronađe u specijaliziranom izvoru, odnosno u medicinskom informacijskom izvoru utemeljenom na znanstvenim dokazima, što dakle pojednostavljuje pronalaženje medicinske informacije.

3.1. Kritičko čitanje članka

Kritičko čitanje članka je proces koji zahtijeva određeno vrijeme i vještinu. Liječnik/čitatelj mora poznavati postupak, ali i imati vremena za „čitanje“ članka. Postavljeni su i kriteriji kritičke prosudbe, koji obuhvaćaju ocjenu:

- metodološke ustrojenosti (odnosi se na ocjenu primjerenosti metoda koje su se koristile u istraživanju),
- razine dokaza (odnosi se na hijerarhijski položaj dokaza, polazeći od hijerarhijske ljestvice znanstvenih dokaza),
- snage dokaza (proizlazi iz kvalitete nacrtu studije, razine dokaza i kvalitete statističke analize);
- veličine (uključuje veličinu izračunatog rezultata i statističku značajnost),
- potpunosti (cjelovitost odgovora na postavljenu hipotezu),
- primjenljivosti (mogu li se rezultati dobiveni na uzorku primijeniti na cijelu populaciju),
- uzročnosti (odnose se na procjenu veze između uzroka i posljedice).

Dakle, čitajući originalni članak, liječnik/čitatelj precizno analizira svaki odjeljak, polazeći od tipa članka te traži odgovore na niz pitanja. Kod prvog čitanja članka liječnik treba dobiti odgovor na tri osnovna pitanja:

1. zašto je istraživanje provedeno i na koja je pitanja autor tražio odgovore, odnosno kako glasi hipoteza;
2. o kojem se tipu istraživanja radi, primjerice je li to primarno istraživanje (randomizirani kontrolirani pokus ili kohortno istraživanje) ili se radi o sustavnom pregledu, odnosno o sekundarnom istraživanju;
3. odgovara li izbor kliničkog istraživanja postavljenoj hipotezi te hoće li se dobiti zadovoljavajući odgovor.

U daljnjem postupku, tj. čitanju, treba postaviti čitav niz pitanja kako bi se utvrdila valjanost istraživanja, odnosno metodološka ispravnost.

1. Je li istraživanje originalno?

Danas samo mali dio istraživanja u medicini donosi zaista nešto novo i originalno. Većina istraživačkih timova istražuje iste probleme. Rezultati istraživanja su zapravo samo komadići velike slagalice, gdje istraživači

dopunjuju dio po dio. Radi se, zapravo, o tome da istraživački tim, istražujući problem, koji su i drugi istraživali, donosi dio novog. Primjerice, istraživanje na većem broju ispitanika može otkriti nova saznanja, koja nisu otkrivena na manjem uzorku.

2. Koja se populacija ispituje?

Praktično istraživanje izvodi se na dijelu populacije, uzorku, koji mora biti odabran tako da predstavlja cijelu populaciju, tj. mora biti reprezentativan. Prilikom uzorkovanja (engl. *sampling*), treba odrediti dob, spol, pripadnost etničkoj grupi, ovisno o problemu koji se istražuje. Osim medicinskih kriterija prilikom uključivanja u istraživanje, postoje i nemedicinski razlozi (npr. u SAD-u se od ispitanika traži znanje engleskog jezika i određena razina obrazovanja). Nadalje, ispitanici se uspoređuju s odgovarajućom kontrolnom skupinom te obje skupine trebaju imati slične značajke.

3. Kakav je nacrt studije?

Tim pitanjem treba odgovoriti je li istraživanje metodološki strogo dizajnirano, jesu li postavljeni kriteriji uključenja i isključenja, je li ispravan izbor vrste istraživanja i sl.

4. Je li isključena sustavna pogreška?

Sustavna pogreška može se pojaviti na različitim razinama istraživanja, od izbora ispitanika, preko oblikovanja skupina do rezultata mjerenih parametara.

5. Je li proveden postupak prikrivanja prilikom raspodjele ispitanika u skupine?

Veoma je važno da ispitanici ne znaju u kojoj su skupini – pokusnoj ili kontrolnoj. Primjerice, pri ispitivanju lijeka, ispitanici u kontrolnoj skupini dobit će pripravak koji je po svemu (npr. obliku, boji) istovjetan ispitivanom lijeku, ali ne sadržava djelatnu tvar. Ako samo ispitanik ne zna, što je primio, to je jednostruko prikrivanje. Ukoliko to ne znaju ispitanici, a niti istraživači ne znaju raspodjelu ispitanika, tada je to dvostruko prikrivanje. Naime, ispitanik može dati lažno pozitivan zaključak o dobrobiti terapije, ali i ispitivač može subjektivnim dojmom zamaskirati stvarne vrijednosti istraživanja.

6. Je li poznata veličina ispitivanog uzorka?

Veći uzorak znači veću mogućnost otkrivanja određene statistički značajne pojavnosti. Pri tome se razlikuje klinička značajnost od statističke značajnosti. Statistički je, primjerice, značajan podatak da jedan lijek smanjuje tlak za 1-5 mmH, ali taj podatak nema kliničku važnost.

7. Koliko je trajalo istraživanje?

Što istraživanje duže traje, veća je mogućnost pojavnosti događaja koji se ne očekuje.

8. Je su li korišteni ispravni statistički testovi?

Pravilan izbor statističkih testova je važan, jer će nestručna upotreba testova rezultirati pogrešnom obradom podataka.

Postupak kritičke prosudbe razlikuje se ovisno o kliničkom pitanju na koji se traži odgovor i o vrsti istraživanja u kojem se traži. Za svako kliničko pitanje razvijen je specifičan postupak prosudbe. Pri tome treba utvrditi pouzdanost članka (tj. pronaći znanstveni dokaz), polazeći od vrijednosti kliničke studije, rezultata istraživanja i primjenjivosti rezultata na konkretnog bolesnika. Stoga se razlikuje pet prosudbenih postupaka:

1. o učinku pojedinih oblika liječenja,
2. o vrijednosti dijagnostičkih postupaka,
3. o etiologiji bolesti ili škodljivosti (neželjenim učincima pojedinih oblika liječenja),
4. o prognozi bolesti,
5. o ekonomskim analizama.

Za ilustraciju navodimo kratki prikaz analize članka o terapijskom postupku. U postupku čitanja, polazeći od odgovora na niz pitanja, prosuđuje se vrijednost kliničke studije, rezultati istraživanja i primjenjivost rezultata na konkretnog bolesnika.

Vrijednost kliničke studije procjenjuje se na osnovi odgovora na sljedeća pitanja:

- Je li jasno definirano istraživačko pitanje?
- Je li raspodjela ispitanika bila slučajna (randomizacija)?
- Jesu li analizirani svi ispitanici?
- Jesu li ispitanici u kontrolnoj i pokusnoj skupini podudarni?
- Je li praćenje ispitanika bilo potpuno?
- Jesu li rezultati primjereno statistički obrađeni?

Prosudba rezultata istraživanja utvrđuje se polazeći od različitih pokazatelja:

1. CER (engl. *Control Event Rate*) - stopa događaja u kontrolnoj skupini,
2. EER (engl. *Experimental Event Rate*) - stopa događaja u pokusnoj skupini,
3. RRR (engl. *Relative Risk Reduction*) - smanjenje relativnog rizika,
4. ARR (engl. *Absolute Risk Reduction*) - smanjenje apsolutnoga rizika,
5. NNT (engl. *Number Needed to Treat*) – broj ispitanika koje je potrebno liječiti da bi se spriječio jedan nepovoljan ishod.

Pri razmatranju mogu li se rezultati primijeniti na konkretnog bolesnika polazi se od pitanja:

- Je su li ispitanici u istraživanju slični konkretnom bolesniku?
- Jesu li ispitanici svi klinički važni ishodi?
- Može li se liječenje provesti u okruženju u kojemu se nalazi bolesnik?
- Postoje li drugi oblici liječenja?
- Je li dobit liječenja vrijedna u odnosu na mogući rizik i cijenu?

4. KLINIČKA PRIMJENA DOKAZA

Donošenje ispravne odluke je najvažniji postupak s kojim se zdravstveni djelatnici susreću u svakodnevnom radu. Nakon pronalaženja najboljega dokaza potrebno je spoznaju primijeniti na konkretnu kliničku situaciju, odnosno bolesnika. Treba povezati najbolji mogući dokaz s jedinstvenim vrijednostima bolesnika (biološkim, epidemiološkim, socioekonomskim), a pri tom polazeći od vlastite kliničke procjene (što proizlazi iz znanja, iskustva i kliničke vještine). Prilikom traženja odgovora na pitanje mogu li se nađeni znanstveni dokazi primijeniti na bolesnika, treba odgovoriti na nekoliko pitanja:

- Jesu li ispitivani bolesnici dovoljno slični konkretnom bolesniku?
- Može li se liječenje provesti u okruženju u kojemu se bolesnik nalazi?

- Postoje li drugi oblici liječenja?
- Jesu li moguće nuspojave lijeka ili dijagnostičke metode opasnije od dobrobiti koja se postiže?
- Jesu li liječenje ili dijagnostički postupak u skladu sa sustavom vrijednosti i osobnim značajkama bolesnika?

Ponekad je odluka o liječenju jasna, ali u većini slučajeva je složena i teško je donijeti ispravnu odluku. Rijetko će se naći kliničko istraživanje gdje se parametri ispitivane grupe u potpunosti podudaraju s konkretnim bolesnikom. Ali u cijelom tom procesu ne smije se zaboraviti da odluka o liječenju treba biti zajednička, ljekarnikova/liječnikova i bolesnikova.

5. EVALUACIJA

Nakon primjene određenog postupka ili strategije liječenja, potrebno je još jednom prosuditi cijeli postupak pronalaženja i primjene dokaza. Uvijek se treba zapitati je li postavljeno ispravno kliničko pitanje, je li nađen najbolji dokaz, je li korištena primjerena kritička analiza i na kraju je li donesena najbolja odluka. Odluka liječnika ili ljekarnika nikad nije i ne može biti konačna te je treba stalno preispitivati i pritom pratiti pojavljivanje novih dokaza. Sam pojam „najbolji terapijski postupak“ danas u medicini predstavlja složen koncept, koji stalno treba biti izložen novoj prosudbi.

Također, kako bismo ustvrdili da takva praksa zaista unapređuje liječenje pojedinog bolesnika o tome moramo imati povratnu informaciju. Stoga je za vrednovanje čitavog postupka, kao i inače u praksi potrebno praćenje bolesnika. Dodatno, ljekarnik može preuzeti i ulogu istraživača-praktičara kako bi sakupljanjem podataka iz prakse pridonio evaluaciji postojećih i stvaranju novih dokaza, te time sudjelovao u unapređenju ljekarničke skrbi.

ZAKLJUČAK

Ljekarnička praksa utemeljena na dokazima zahtjeva prijelaz na novu paradigmu. Takav prijelaz nije lagan, ali svakako je moguć. Flaherty smatra da prijelaz na praksu utemeljenu na dokazima ne zahtjeva samo uloženo vrijeme i stjecanje novih vještina, već i promjenu osobnog stava i odluku za promjenom (11). Ključ nije samo u učenju ovog procesa, već je mnogo značajnija odluka za promjenom i uporna vježba takve prakse. S vremenom kako će se razvijati pristup provjere i pronalaženja dokaza, tj. kritički pristup u izvršavanju ljekarničke skrbi, tako će praksa utemeljena na dokazima dovesti do mnogih dobrobiti kako za pacijenta, tako i za ljekarnika.

Ipak, treba biti svjestan da znanstveni dokaz nikada neće moći zamijeniti ljekarničko iskustvo, nego ga samo nadopuniti, kao i da nekada neće biti moguće naći dokaz primjenjiv za svaku situaciju. Stoga, ljekarniku i dalje kao glavno oružje ostaju sve njegove dosad stečene kompetencije.

Primjer

U ljekarnu dolazi žena od 52 godine, koja je kod Vas prije tri tjedna kupila Cimicifugu za tegobe uzrokovane klimakterijem. Ona je zabrinuta pročitanoj informacijom da taj preparat ima loše djelovanje na jetru i pita što treba poduzeti, te da li smije nastaviti sa uzimanjem Cimicifuge.

Na ovom ćemo primjeru ilustrirati prva dva koraka u procesu farmacije utemeljene na dokazima, tj. prikazat ćemo način postavljanja pitanja koristeći akronim PICO i pretraživanje podataka. Ovo je interaktivan primjer, te se od Vas očekuje da pratite korake opisane u tekstu i time sami sudjelujete u pretraživanju interneta i rješavanju problema. Na taj način ćete usvojiti osnovne vještine potrebne za primjenu prakse utemeljene na dokazima.

1. POSTAVLJANJE PITANJA

Kako bismo odgovorili na pitanje iz gore navedenog primjera "da li preparat Cimicifuge ima štetno djelovanje na jetru kod pacijentice od 55 godina", potrebno je to pitanje razlomiti na pojmove koje ćemo koristiti u pretraživanju (P= žena od 55 godina; I= Cimicifuga; C, tj. tvar za usporedbu ne koristimo u ovom primjeru; O=utjecaj na jetru, tj. hepatotoksičnost). To je prikazano u **Tablici 2**.

Element pitanja	P	I	C	O
	Patient = pacijent	Intervention = intervencija (uzrok, prognoza)	Comparison = usporedba (optional)	Outcome = ishod
Objašnjenje	Što je moguće točnije opisati pacijenta, sa svim njegovim karakteristikama, dijagnozama, komorbiditetima	Koja je glavna intervencija koju želimo istražiti? Obično se radi o terapiji, ali može biti i rizični faktor, farmaceutska intervencija i sl.	Ako postoji alternativna intervencija sa kojom želimo usporediti istraživanu; može biti placebo, dotadašnja uobičajena terapija i dr.	Koji je očekivani ishod ili rezultat terapije, npr. poboljšanje određenih simptoma bolesti ili promjena vrijednosti biokemijskih parametara
Primjer	Pacijentica od 55 godina, koja za tegobe uzrokovane klimakterijem	uzima preparat Cimicifuge	/	zabrinuta je za njeno djelovanje na jetru (hepatotoksičnost)

2. Traženje dokaza

Sada je potrebno nabrojane pojmove upisati u polje za pretraživanje jedne od baza podataka koju koristimo. U tu svrhu koristiti ćemo javno dostupnu bibliografsku bazu bimedicalnih časopisa Pubmed (www.pubmed.com).

Napomena: Kako biste se bolje upoznali sa Pubmed-om, pročitajte slijedeći tekst na <http://smk.mef.unizg.hr/PubMed/> ili koristite Tutorial na Pubmed-ovoj stranici. Nakon toga možete krenuti na dolje opisane korake.

A. U polje za pretraživanje upisat ćemo dva pojma koje smatramo najznačajnijima, npr. Cimicifuga i hepatotoksičnost, u našem primjeru. Moguće je naravno unijeti i više pojmova, čime se suzuje pretraga. Ovo treba procijeniti prema broju rezultata koje dobijete nakon pretrage. Također, je preporučljivo provjeriti u MeSH rječniku termine koje ste koristili.

The screenshot shows the PubMed search interface. The search term is "Cimicifuga AND Hepatotoxicity". The "Limits" section is expanded, showing various filters:

- Dates:** Published in the Last: Any date
- Type of Article:**
 - Clinical Trial
 - Editorial
 - Letter
 - Meta-Analysis
- Species:**
 - Humans
 - Animals
- Subsets:**
 - AIDS
- Languages:**
 - English
 - French
 - German
 - Italian
- Sex:**
 - Male
 - Female
- Ages:**
 - All Infant: birth-23 months

B. Zatim možemo koristiti različite filtere kojima sužavamo broj ponuđenih dokaza, kao npr. dodati karakteristike pacijenta (spol, godine). U tu svrhu, potrebno je označiti *Limits* u Pubmedu i odabrati parametre za koje se odlučimo. Jedan od bitnih parametara za uključiti je i tip studije, kojim određujemo razinu dokaza. U našem slučaju, odabrat ćemo najvišu razinu dokaza, dakle *Meta-Analysis, Clinical Trail, Randomized Controlled Trial*.

The screenshot shows the search results page for "Cimicifuga AND Hepatotoxicity". The results are displayed in a list format. The first result is:

Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract.
 Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmer R.
 Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter, Germany. belal.naser@schaper-bruemmer.de

Abstract
OBJECTIVE: Black cohosh, a popular herbal treatment for menopausal symptoms, has been implicated in a number of hepatotoxicity case reports. The purpose of this investigation was to analyze data gained from clinical trials on the effect of black cohosh on liver function.
METHODS: A meta-analysis of randomized, double-blind, and controlled clinical trials was conducted. These studies primarily evaluated the efficacy and safety of the isopropanolic black cohosh extract (iCR) in perimenopausal and postmenopausal women. Raw data on liver function values of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and γ -glutamyltranspeptidase were considered in this analysis, if these data at baseline and after 3 to 6 months of treatment were available. Standard methods of descriptive statistics were used in this analysis.
RESULTS: Five studies involving a total of 1,117 women were included in the meta-analyses. A total of 1,020 women (test population=517 and reference population=503) completed the studies. Perimenopausal and postmenopausal women (40-60 y) were treated daily with iCR (corresponding to 40-128 mg drug) for 3 to 6 months. The meta-analyses of the

On the right side of the page, there are options for "Save items" (Favorite) and "Related citations in PubMed" with a list of related articles.

Dodatno objašnjenje: Cilj ovog koraka je da se u što kraćem vremenu nađe dokaz koji će odgovoriti na postavljeno pitanje i moći će ga se upotrijebiti u praksi. Kako bismo to postigli, osim pojmova koje dobivamo korištenjem PICO-a, u ovom koraku je vrlo bitno koristiti se hijerarhijom dokaza. Kao što je već bilo objašnjeno u gornjem tekstu, to znači da se kao prvi izvor traži dokaz najviše razine, dakle, dobar sekundarni izvor (sustavni pregled ili meta-analizu). U suprotnome, kada ovakav izvor nije dostupan, treba tražiti sljedeći najjači dokaz na hijerarhijskoj skali dokaza, što je obično randomizirani pokus i tako redom prema sve nižoj razini dokaza. Praksa utemeljena na dokazima, se nikako ne oslanja samo na jedan tip dokaza, već se bazira na spomenutoj hijerarhiji, gdje izbor razine dokaza dodatno ovisi o tipu istraživanja i njegovom dizajnu.

C. Ovako zadana pretraga dala je samo jedan rezultat. Odabirom ponuđene reference, prikazat će se sažetak, a često i hiperlink za web adresu časopisa ili izdavača za cjeloviti tekst.

LITERATURA

1. Davidoff, Frank; Haynes, Brian; Sackett, Dave; Smith, Richard. Evidence based medicine. // BMJ. 310, 6987(1995), str. 1085-1086.
2. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. // JAMA. 268, 17(1992), str. 2420-2425.
3. Evidence-based practice for information professionals / edited by Andrew Booth and Anne Brice. London : Facet Publishing, 2004.
4. Greenhalgh, Trisha. How to read a paper. 2nd ed. London : BMJ Books, 2001.
5. Guyatt, Gordon. Evidence-based medicine: past, present, and future. // MUMJ. 1, 1(2003), str. 27-32.
6. Heneghan, Carl; Badenoch, Douglas. Evidence-based medicine Toolkit. London : BMJ Books, 2002.
7. Marušić, Matko. Uvod u znanstveni rad. Zagreb : Medicinska naklada, 2004.
8. Richardson, W. Scott; Wilson, Mark; Nishikawa, Jim; Hayward, Robert. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. // ACP Journal Club. 123, Nov-Dec(1995), str. A12.
9. Rosenberg, William; Donald, Anna. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. // BMJ. 310, 6987(1995), str. 1122-1126.
10. Sackett, David L.; Rosenberg, William M. C.; Gray, J. A. Muir; Haynes, R. Brian; Richardson, W. Scott. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. // BMJ. 312, 7023(1996), str. 71-72.
11. Straus, Sharon E.; Richardson, W. Scott; Glasziou, Paul; Haynes, R. Brian. Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM. Edinburgh : Elsevier, 2005.
12. Uvod u znanstveni rad u medicini / urednik Matko Marušić. Zagreb : Medicinska naklada, 2008.



Pliva Hrvatska, d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: + 385 1 37 20 000, Fax: + 385 1 37 24 835;
www.pliva.hr, www.plivamed.net