

## Άρθρο Σύνταξης

# Κριτική Ανάλυση των Προβλημάτων από την Εφαρμογή των Κατευθυντήριων Οδηγιών στην Κλινική Πράξη

ΠΑΡΑΣΧΟΣ ΓΚΕΛΕΡΗΣ<sup>1</sup>, ΧΑΡΙΣΙΟΣ ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, <sup>2</sup> Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
Κατευθυντήριες  
οδηγίες,  
προγνωστικές  
μελέτες, κλινική  
εμπειρία,  
εξατομικευμένη  
ιατρική.

*“Science is built up of facts, as a house is built of stones; but an accumulation of facts is no more a science than a heap of stones is a house”*

Henri Poincaré  
*Science and Hypothesis (1905) ch.9*

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
13 Νοεμβρίου 2009  
Ημερ. αποδοχής:  
31 Ιανουαρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Παράσχος Γκελερής

Πρασακάκη 6Α,  
546 22, Θεσσαλονίκη  
e-mail: [pgeleris@yahoo.gr](mailto:pgeleris@yahoo.gr)

**Π**αρά το γεγονός ότι η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών (ΚΟ) στην αντιμετώπιση των ασθενών έχει οδηγήσει σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τους ασθενείς που αυτές δεν εφαρμόστηκαν, οι ΚΟ κατά κανόνα δεν εφαρμόζονται ευρέως στην κλινική πράξη.<sup>1,2</sup> Γιατί όμως συμβαίνει αυτό; Είναι αποτέλεσμα της μη συμμόρφωσης των ιατρών λόγω ελλειπούς γνώσης ή οι ίδιες οι ΚΟ είναι δύσκολο να εφαρμοσθούν;<sup>3</sup>

Οι ΚΟ έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα, αλλά και σοβαρά μειονεκτήματα, τα οποία ο κλινικός ιατρός πρέπει να γνωρίζει πολύ καλά.<sup>4,5</sup> Σε αυτή τη σύντομη ανασκόπηση θα συνοψισθούν τα θετικά στοιχεία και τα μειονεκτήματα των ΚΟ και θα γίνουν προτάσεις για τη βελτίωσή τους.

### Θετικά στοιχεία των Κατευθυντήριων Οδηγιών

Ορισμένες τυχαιοποιημένες προγνωστικές μελέτες είναι δυνατό να δώσουν στοιχεία που αφορούν στην επιβίωση ομάδων ασθενών με μικρές διαφορές μεταξύ τους, τις οποίες ο κλινικός ιατρός είναι αδύνατο να ξεχωρίσει όσο προσεκτικός κι αν είναι

και όσο συστηματικά και αν παρακολουθεί τους ασθενείς του. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για να φανούν μικρές διαφορές απαιτείται μελέτη πολύ μεγάλου αριθμού ασθενών. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial),<sup>6</sup> η οποία έδειξε ότι η θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα είχε ελαττώσει μεν τη συχνότητα των αρρυθμιών σε ασθενείς που είχαν αναρρώσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, είχε αυξήσει όμως τη συχνότητα του καρδιακού αιφνιδίου θανάτου. Αυτά τα δεδομένα φυσικά περιλαμβάνονται στις ΚΟ και βοηθούν σημαντικά τον κλινικό ιατρό.

Οι ΚΟ επίσης είναι πολύ χρήσιμες όταν αφορούν ομοιογενείς πληθυσμούς, όπως π.χ. είναι η σύσταση για τους προληπτικούς εμβολιασμούς κυρίως κατά την παιδική αλλά και άλλες ηλικίες, προληπτική κολοноσκόπηση, προληπτικό έλεγχο χοληστερόλης, γλυκόζης ορού κ.ά.

### Προβλήματα των Κατευθυντήριων Οδηγιών

#### 1. Προβλήματα που έχουν σχέση με τις προγνωστικές μελέτες

Ένα από τα προβλήματα των ΚΟ έχει σχέ-

ση με τις τυχαιοποιημένες ή μη μελέτες, στις οποίες συνήθως μελετάται ομοιογενής πληθυσμός, ενώ στην καθημερινή κλινική πράξη οι ασθενείς κατά γενικό κανόνα είναι ανομοιογενείς.

Στη μελέτη SOLVD π.χ. (Studies of Left Ventricular Dysfunction),<sup>7</sup> ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας > 35%, ηλικίας μεγαλύτερης των 79 ετών και με κρεατινίνη ορού πάνω από 2 mg/dl, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στην κλινική πράξη όμως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά έχουν αυτά τα χαρακτηριστικά. Επίσης στη μελέτη COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation),<sup>8</sup> από ένα αρχικό αριθμό 35.539 ασθενών που εκτιμήθηκαν για ένταξη στη μελέτη, οι 32.468 αποκλείστηκαν για διάφορες αιτίες, ενώ από τους 3.071 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, τελικά συμπεριλήφθηκαν οι 2.287, δηλαδή μόνο το 6,3% από τον αρχικό αριθμό έλαβε μέρος σε αυτή τη μελέτη.

Επομένως οι τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν σκοπό να απαντήσουν μόνο σε μία συγκεκριμένη ερώτηση, που αφορά ένα σαφώς προκαθορισμένο πληθυσμό.<sup>9</sup> Συνεπώς αυτές πρέπει να απευθύνονται σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό. Στην καθημερινή κλινική πράξη όμως, οι ασθενείς σπάνια έχουν μόνο τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες. Ο ασθενής που έχει 3 ή 4 νοσήματα συγχρόνως π.χ. στεφανιαία νόσο, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και αναπνευστική ανεπάρκεια, πώς θα αντιμετωπισθεί;<sup>10</sup>

Ο Barry Greenberg, associate editor του περιοδικού Journal of the American College of Cardiology, παρομοιάζει τον πληθυσμό που συμμετέχει στις τυχαιοποιημένες μελέτες και τις ΚΟ με “Muzak”, δηλαδή μονότονη μουσική υπόκρουση που συνήθως χρησιμοποιείται στους ανελκυστήρες ή στο τηλέφωνο, σε «αναμονή», σε αντίθεση με τη μουσική του Mozart, που έχει μεγάλη ποικιλία και ευρεία κλίμακα από μουσικές νότες, όπως είναι οι ασθενείς στην καθημερινή κλινική πράξη, που αποτελούν ένα ευρύ φάσμα από το πολύ ελαφρό μέχρι το πολύ βαρύ περιστατικό, και από το πολύ απλό μέχρι το πολύ πολύπλοκο με πολλαπλά προβλήματα περιστατικό.<sup>4</sup> Όπως από τη μουσική “Muzak” δεν είναι δυνατό να συνθέσεις μουσική Mozart, έτσι είναι δύσκολη και η εφαρμογή αποτελεσμάτων μελετών, που προκύπτουν από τη μελέτη ομοιογενών ομάδων ασθενών, σε ασθενείς με ποικίλες και πολύπλοκες παθήσεις.

Ένα άλλο μειονέκτημα, είναι το γεγονός ότι στις τυχαιοποιημένες μελέτες συνήθως δεν λαμβάνεται υπόψη ότι στην κλινική πράξη συγχωρηγούνται φάρ-

μακα, που το ένα δυνατόν να μεταβάλει τη δράση του άλλου. Η συγχωρήγηση κλοπιδογρέλης π.χ. μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο ή μετά από τοποθέτηση stents, δυνατόν να μειώσει τη δράση της κλοπιδογρέλης, με αποτέλεσμα την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς.<sup>11</sup>

Σε αρκετές περιπτώσεις οι ΚΟ στηρίζονται σε μελέτες οι οποίες μετά την αρχική ανάλυση, αναλύονται περαιτέρω σε διάφορες υποομάδες (sub-group analysis) ή μεταανάλυση.<sup>12</sup> Οι πολλαπλές όμως ανάλυσεις δυνατόν να αλλοιώσουν τα ευρήματα της μελέτης και να οδηγήσουν σε συμπεράσματα που ενδεχομένως στατιστικά μεν είναι σημαντικά δεν έχουν όμως κλινική αξία. Στη μελέτη ISIS π.χ. (International Study of Infarct Survival),<sup>13</sup> ανάλυση σε υποομάδες έδειξε ότι η δράση της ασπιρίνης διέφερε ανάλογα με τον αστερισμό του ασθενούς.

Επιπλέον η πιθανότητα να δημοσιευθεί μία μελέτη με αρνητικά αποτελέσματα είναι πολύ μικρότερη από ότι μία μελέτη με θετικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα αν οι μελέτες χρηματοδοτούνται από τη φαρμακοβιομηχανία, γεγονός που είναι αρκετά συχνό (περίπου το 60% των μελετών).<sup>14</sup>

Για το λόγο αυτό πολλές μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα δεν συμπεριλαμβάνονται στις μετααναλύσεις, ώστε τελικά τα ευρήματα από αυτές να μη αντιπροσωπεύουν την πραγματικότητα. Επίσης στις μετααναλύσεις δυνατόν να συμπεριληφθούν ανομοιογενείς μελέτες, ώστε το τελικό συμπέρασμα πάλι να μην αντιπροσωπεύει την πραγματικότητα. Το πρόβλημα είναι ακόμα μεγαλύτερο, όταν οι αρχικές μελέτες έγιναν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και η υπόλοιπη θεραπεία, εκτός από αυτή για την οποία γίνεται η μεταανάλυση, είναι διαφορετική.

Τα αποτελέσματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες, για να είναι πιο εντυπωσιακά παρουσιάζονται συνήθως ως επί τοις εκατό (%) ελάττωση της θνητότητας ή άλλων συμβαμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις όμως μία μικρή απόλυτη διαφορά δυνατόν να παρουσιαστεί ως μεγάλη επί τις % ελάττωση της θνητότητας.<sup>15</sup> Στην προγνωστική μελέτη με την ασπιρίνη π.χ. που αφορούσε φαινομενικά υγιείς ιατρούς, η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη ήταν μικρότερη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Η απόλυτη διαφορά ήταν μικρότερη από 1%, αυτή όμως παρουσιάστηκε ως 47% ελάττωση των συμβαμάτων. Αυτό ενδεχομένως να δώσει την εσφαλμένη εντύπωση ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα από το θεραπευτικό χειρισμό είναι πολύ μεγαλύτερο από ότι

είναι στην πραγματικότητα. Αν π.χ. η θνητότητα με τη θεραπεία είναι 0,5%, ενώ με το εικονικό φάρμακο 1%, η απόλυτη διαφορά 0,5% παρουσιάζεται ως  $1-0,5 \times 100 = 50\%$  ελάττωση της θνητότητας.

## II. Προβλήματα που έχουν σχέση με τις επιτροπές των Κατευθυντήριων Οδηγιών και τη συγγραφή τους

Οι ΚΟ φυσικά καθορίζονται από διάφορες επιτροπές. Σε αρκετές περιπτώσεις, που δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες, αυτές βασίζονται σε μεγάλο ποσοστό στη γνώμη αυτών που συμμετέχουν στην επιτροπή. Έτσι π.χ. από ένα σύνολο 2711 συστάσεων μόνο στο 50% υπήρχαν δεδομένα από μελέτες, ενώ σε ένα ποσοστό 48% αυτές βασίζονταν κυρίως στη γνώμη των ατόμων που συμμετείχαν στις επιτροπές.<sup>16</sup> Είναι λοιπόν εμφανές ότι η γνώμη αυτών που συμμετέχουν στις επιτροπές είναι ουσιαστική.

Υπάρχουν όμως αρκετά προβλήματα σχετικά με τη διαδικασία που ακολουθείται για τη σύνθεση των επιτροπών, για την οποία δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες.<sup>17</sup> Στις επιτροπές αυτές συνήθως συμμετέχουν άτομα που έχουν θέσεις σε διοικητικά συμβούλια επιστημονικών εταιρειών, ασχολούνται πολύ με τα κοινά, ταξιδεύουν αρκετά και επομένως δεν έχουν τον απαιτούμενο χρόνο να ασχοληθούν με τους ασθενείς σε συνεχή καθημερινή βάση, ώστε να αποκτήσουν ή/και να διατηρήσουν την απαιτούμενη κλινική εμπειρία, που αρκετοί από αυτούς, δυστυχώς, πιστεύουν ότι έχουν. Έτσι άτομα εκτός επιτροπών σε αρκετές περιπτώσεις έχουν μεγαλύτερη εμπειρία από αυτούς που είναι στις επιτροπές. Τα μέλη των επιτροπών, όπως αυτά καθορίζονται σήμερα, λόγω των διοικητικών θέσεων που κατέχουν στις επιστημονικές εταιρείες έχουν, και θα πρέπει να έχουν, στενές σχέσεις με τις φαρμακοβιομηχανίες. Αυτό όμως αποτελεί ένα σοβαρό μειονέκτημα, γιατί η σχέση αυτή, ενδεχομένως, να επηρεάσει τις συστάσεις για τις οδηγίες, πολλές φορές έστω και υποσυνείδητα.

Οι ΚΟ παρουσιάζονται συνήθως πολύ αναλυτικά με πολλές λεπτομέρειες, με αποτέλεσμα κάποιος που τις μελετά να μην είναι σε θέση να προσδιορίσει πιο είναι το τελικό ή το κύριο μήνυμά τους, γεγονός που τις καθιστά πολύ δύσχρηστες για τον κλινικό ιατρό. Η περίληψη των ΚΟ, “pocket guidelines”, βοηθούν μερικώς αλλά δεν λύνουν το πρόβλημα. Επίσης οι ΚΟ με τον τρόπο που συντάσσονται έχουν ως μόνο στόχο την απομνημόνευση και όχι να διεγείρουν την κριτική ικανότητα και την περιέργεια του διαλογιζόμενου ιατρού. Οι ΚΟ σε τελική ανάλυση δύσκολα διαβάζονται και δεν αφομοιώνονται.

Οι ΚΟ συνήθως λόγω των διαδικασιών που απαιτούνται, δημοσιεύονται με καθυστέρηση ετών σε σχέση με το τέλος μιας κλινικής μελέτης, γεγονός το οποίο επίσης αποτελεί σοβαρό μειονέκτημα.<sup>17,18</sup>

## III. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες δεν λαμβάνουν υπόψη την κλινική εμπειρία και ενδεχόμενα καταστέλουν την κριτική ικανότητα του ιατρού

Υπάρχουν εκατοντάδες ΚΟ, υπάρχει όμως παντελής έλλειψη για το πως αυτές πρέπει να εφαρμόζονται στην κλινική πράξη, σε συνδυασμό με την κλινική εμπειρία του ιατρού, σε ένα συγκεκριμένο ασθενή. Οι ΚΟ παρουσιάζονται με ένα τρόπο που θυμίζουν διαταγή λοχία υπηρεσίας προς στρατιώτη και τείνουν να καταργήσουν την αυτονομία του ιατρού. Ο ιατρός που προβληματίζεται για τον ασθενή του, με την εμπειρία και τη γνώση της παθοφυσιολογίας, έχοντας υπόψη του και τις ΚΟ, δυνατόν να καταλήξει σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση. Στις ΚΟ δε λαμβάνεται υπόψη η εμπειρία του κλινικού ιατρού. Κλινική εμπειρία είναι αυτό που αποκτάται μετά από προσεκτική και συνεχή παρακολούθηση αμέτρητων ασθενών επί πολλά χρόνια.<sup>19-21</sup> Ορισμένες φορές ο ιατρός, λόγω της εμπειρίας του, είναι δυνατό να δράσει ενστικτωδώς. Είναι ανάλογο με το φαινόμενο «εύρηκα» που περιέγραψε ο Αρχιμήδης. Δυστυχώς η εμπειρία δεν διδάσκεται ούτε μελετάται, αλλά αποκτάται με την πάροδο των ετών. Επειδή αυτή δεν είναι δυνατό να αποτυπωθεί στο χαρτί, οι οδηγίες σχεδόν την αποκλείουν.

Υπάρχουν όμως παραδείγματα όπου η κλινική εμπειρία του ιατρού παίζει σπουδαίο ρόλο. Έχει παρατηρηθεί π.χ. ότι σε ορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, μετά από την τυχαιοποίηση στη μία ή την άλλη ομάδα, μερικοί ασθενείς αποφάσισαν να μη λάβουν μέρος στη μελέτη και να αφήσουν την τελική απόφαση, για ποια θεραπεία θα ακολουθήσουν, να τη λάβει ο θεράπων ιατρός τους. Μετά το τέλος της μελέτης διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που ακολούθησαν τη σύσταση του ιατρού τους, είχαν καλύτερη έκβαση σε σχέση με αυτούς που τελικά έλαβαν μέρος στη μελέτη.<sup>22,23</sup>

Επίσης στη μελέτη MASS II (Medicine, Angioplasty or Surgery Study),<sup>24</sup> δύο καρδιολόγοι καθόρισαν την προτίμησή τους για τη θεραπεία που πρέπει να ακολουθήσουν οι ασθενείς, πριν από την τυχαιοποίηση για διαδερμική ή χειρουργική επανααιμάτωση του μυοκαρδίου. Ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν κι έλαβαν τη θεραπεία που είχαν προκαθορίσει οι καρδιολόγοι, εί-

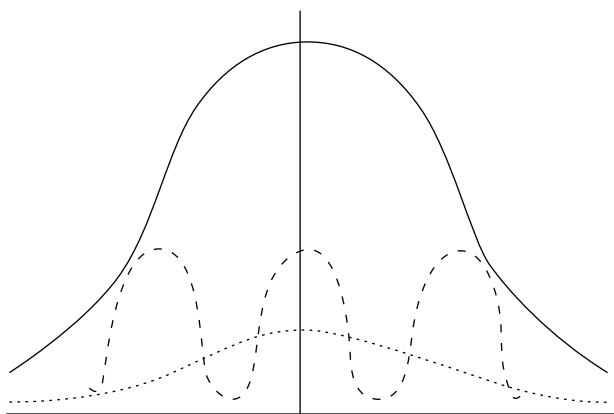
χαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία διαφορετική από αυτή που είχε προκαθορισθεί από τους καρδιολόγους.

Η ευρεία εφαρμογή των ΚΟ, όπως καθορίζεται σήμερα, θα έχει ως αποτέλεσμα να καταστείλει την κριτική ικανότητα του ιατρού η οποία αναπτύσσεται και διατηρείται διαχρονικά με τη λύση κλινικών προβλημάτων επί καθημερινής βάσης. Αυτό θα έχει θλιβερές συνέπειες στο μέλλον.

#### IV. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ενδεχόμενα περιορίζουν την εξατομικευμένη ιατρική

Στη βιολογία η ποικιλομορφία είναι ο κανόνας και όχι η εξαίρεση (Σχήμα 1). Αυτή η ποικιλομορφία είναι δύσκολο ή μάλλον αδύνατο να καταγραφεί στις ΚΟ. Μόνο ο θεράπων ιατρός είναι σε θέση να καθορίσει την ιδιαιτερότητα του ασθενούς του και να εφαρμόσει την καταλληλότερη αγωγή. Η άποψη ότι όλοι οι ασθενείς με την ίδια ασθένεια είναι ίδιοι, είναι όχι μόνο λανθασμένη αλλά και ενάντια στη φύση. Οι ΚΟ απευθύνονται στην ασθένεια και όχι στο συγκεκριμένο ασθενή.<sup>25</sup>

Στις ΚΟ παρουσιάζεται η άποψη ότι το ίδιο μέγεθος παλτού εξυπηρετεί όλους τους ανθρώπους ασχέτως μεγέθους. Αυτό φυσικά δεν είναι σωστό. Η απάντηση σε ένα φάρμακο, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εξαρτάται και από το γενετικό υπόστρωμα. Στις ΚΟ επίσης δεν λαμβάνεται υπόψη η αλληλοεπίδραση φαρμάκων, η συμμόρφωση του ασθενούς με τα



**Σχήμα 1.** Στη βιολογία η ποικιλομορφία είναι ο κανόνας και όχι η εξαίρεση. Η μεγάλη καμπανοειδής καμπύλη δείχνει σχηματικά το σύνολο των ασθενών μιας συγκεκριμένης νόσου. Οι μικρές καμπανοειδείς καμπύλες που περιέχονται στη μεγάλη, δείχνουν σχηματικά τις διάφορες υποομάδες ασθενών με την ίδια νόσο. Είναι εμφανές ότι η μια υποομάδα διαφέρει σημαντικά από την άλλη.

φάρμακα και πολλά άλλα. Υπάρχει τάση μάλιστα σήμερα για εξατομικευμένη ιατρική, η οποία θα εφαρμόζεται ευρέως στο προσεχές μέλλον στην κλινική πράξη.<sup>26</sup> Οι ΚΟ σε αυτό το θέμα μας πάνε τουλάχιστον ένα βήμα πίσω και όχι μπροστά.

#### Προτάσεις

Οι ΚΟ πρέπει να απευθύνονται στο διαλογιζόμενο ιατρό και όχι σε εκτελεστές εντολών ώστε να αφήνουν αρκετή αυτονομία και ευελιξία σε αυτόν.

Σήμερα υπάρχει περισσότερη από κάθε άλλη φορά ανάγκη για μόρφωση του ιατρού, όχι με τις ΚΟ, αλλά με τους βασικούς παθοφυσιολογικούς-μοριακούς μηχανισμούς. Πρέπει, από τα φοιτητικά χρόνια ακόμη, να καλλιεργείται στο Σπουδαστή της Ιατρικής η κρίση και όχι η απομνημόνευση.<sup>20,27</sup> Η απομνημόνευση είναι κάτι το παθητικό, ενώ η κρίση είναι κάτι το δυναμικό. Ο ιατρός πρέπει να ξέρει πως δρά ένα φάρμακο στους παθοφυσιολογικούς-μοριακούς μηχανισμούς που έχουν διαταραχθεί. Με τη γνώση αυτών των μηχανισμών και την πλήρη κατανόησή τους, μπορεί να καταλήγει σε συμπεράσματα ή ιδέες που κανείς προηγουμένως δεν είχε φθάσει ή σκεφθεί. Με την κατανόηση μόνο 30-40 βασικών μηχανισμών μπορεί κάποιος να πραγματοποιήσει εκατομμύρια συνδυασμών. Η απομνημόνευση 100 π.χ. ΚΟ δεν δίνει τίποτα παραπάνω από τις 100 οδηγίες, αν φυσικά κάποιος έχει τη δυνατότητα να τις θυμάται. Ο χρόνος που απαιτείται για την απομνημόνευση των οδηγιών, αν αξιοποιηθεί για την κατανόηση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που συνήθως είναι διαχρονική, αυτό θα είναι πολύ πιο χρήσιμο και αποδοτικό για τον ιατρό.

Οι οδηγίες πρέπει να είναι απλές και συνοπτικές και όχι να αποτελούν αλφαβητική-αριθμητική σούπα Α, Β, C, ΑΙ, ΑΙΙ, ΒΙ, ΒΙΙ κλπ.<sup>1,2</sup> Αντί να δίνονται λεπτομερείς οδηγίες, θα ήταν προτιμότερο να συνοψίζονται χειρισμοί που αυξάνουν την επιβίωση ή ελατώνουν τη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε μια ή το πολύ δύο σελίδες. Έτσι θα υπάρξει ευελιξία να ανανεώνονται συχνά, ώστε να είναι πρακτικές. Για τη χρόνια στεφανιαία νόσο π.χ. θα μπορούσαν να συνοψισθούν σε μία σελίδα ότι η διακοπή του καπνίσματος, η χορήγηση ασπιρίνης, αποκλειστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων, στατινών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, αυξάνουν την επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ τα παράγωγα της νιτρογλυκερίνης και οι αποκλειστές των καναλιών ασβεστίου ελέγχουν τη

στηθάγχη αλλά δεν αυξάνουν την επιβίωση. Εφόσον οι ΚΟ βασίζονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, πρέπει να τονίζεται ότι τα αποτελέσματα προέρχονται από ομοιογενή πληθυσμό και τα ευρήματα από αυτές ισχύουν για ανάλογο πληθυσμό. Η εφαρμογή των ΚΟ σε κάθε ασθενή επαφίεται στην κρίση του ιατρού.

Οι μεταanalύσεις, κυρίως από μελέτες με ανομοιογενή πληθυσμό, όπως και η ανάλυση υποομάδων πρέπει να αποφεύγονται και κατά κανόνα να μη λαμβάνονται υπόψη στις ΚΟ. Τα αποτελέσματα πρέπει να δίνουν και την απόλυτη και όχι μόνον την επιτοίς % ελάτωση της θνητότητας προς αποφυγή δημιουργίας εσφαλμένων εντυπώσεων.<sup>15</sup>

Οι επιτροπές που καθορίζουν τις κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να αποτελούνται από ιατρούς που έχουν αναλώσει την επαγγελματική τους σταδιοδρομία σε ένα ή το πολύ δύο συναφείς τομείς και συνεπώς έχουν μεγάλη κλινική προσωπική πείρα σε αυτούς. Ιατροί οι οποίοι κάνουν έρευνα στον τομέα αυτό, και ενδεχομένως φαρμακολόγοι, οι οποίοι κατανοούν πλήρως τη φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική και φαρμακογενετική συγκεκριμένων φαρμάκων πρέπει επίσης να συμμετέχουν στις επιτροπές.

Ένας ιατρός να μην είναι δυνατό να συμμετέχει σε περισσότερες από δύο επιτροπές ΚΟ, καθώς και να μην είναι σε περισσότερες από δύο συνεχόμενες επιτροπές για τις ίδιες ΚΟ. Αν ένα άτομο συμμετέχει σε πολλές επιτροπές ΚΟ, κατά γενικό κανόνα δεν θα έχει τον απαιτούμενο χρόνο να εξετάζει και να παρακολουθεί συνέχεια ασθενείς, ώστε να έχει την κλινική εμπειρία που απαιτείται για τη συγγραφή αυτών.

Ιατροί που έχουν οικονομική σχέση ή άλλο όφελος από τα προϊόντα που θα συμπεριλαμβάνονται στις οδηγίες να μη συμμετέχουν στις επιτροπές. Επιπλέον άτομα που συμμετέχουν στις ΚΟ να μην έχουν τη δυνατότητα να δίνουν διαλέξεις πάνω στο θέμα αυτό και από τις οποίες θα εισπράξουν “honoraria” ή θα έχουν οποιοδήποτε άλλο όφελος.

Η σχέση των επιτροπών με τη φαρμακοβιομηχανία πρέπει να είναι εποικοδομητική και διαφανής. Τα μέλη των επιτροπών πρέπει να είναι τελείως ανεπηρέαστα κατά τη διαδικασία έκδοσης των οδηγιών, να μην έχουν οικονομική σχέση με φαρμακοβιομηχανίες, και εφόσον συμμετέχουν στις επιτροπές να υπάρχει δέσμευση να μην αναπτύξουν ανάλογες σχέσεις και στο προσεχές μέλλον.<sup>28</sup>

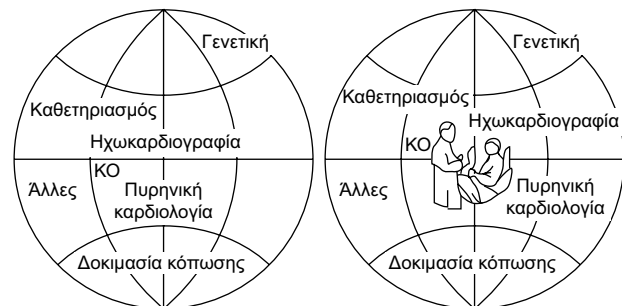
Τα διάφορα “registry”, στα οποία γίνεται καθημερινά καταγραφή και παρακολούθηση όλων των ασθενών καθώς και της θεραπείας που εφαρμόζεται, παρέχουν δεδομένα που είναι πολύ πιο αντιπροσωπευτικά σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες μελέτες, όπου μό-

νο μικρό ποσοστό από το σύνολο των ασθενών μελετάται. Με τα “registry”, αν αυτά γενικευθούν, θα είναι δυνατόν ο ιατρός να παρακολουθεί επί καθημερινής βάσης ποια θεραπεία εφαρμόζει η πλειονότητα των συναδέλφων του σε μια συγκεκριμένη νόσο, και επί πλέον ο καθένας θα είναι δυνατόν να συγκρίνει τον εαυτό του με συναδέλφους της περιοχής ή και διεθνώς πώς αντιμετωπίζεται μια συγκεκριμένη πάθηση, ώστε να υπάρχει ερέθισμα για συνεχή βελτίωση.<sup>29,30</sup>

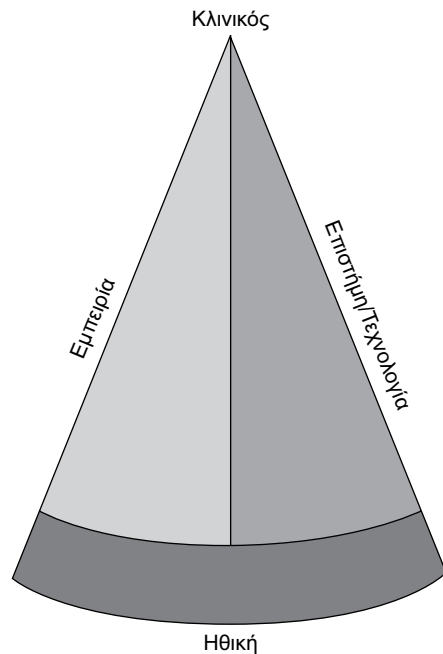
Επειδή στη βιολογία η ποικιλομορφία είναι ο κανόνας κι όχι η εξαίρεση, στις ΚΟ θα πρέπει να υπάρχει πάντα μία αναφορά στην οποία να τονίζεται ότι πριν από την εφαρμογή τους στην κλινική, σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται εξατομικευμένη ανάλυση του ασθενούς, ώστε να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι ιδιαιτερότητές του.<sup>19,20,31,32</sup>

Ο ιατρός δεν πρέπει να χάσει την επαφή με τον ασθενή και τις ιδιαιτερότητές του και να ασχολείται μόνο με τις κατευθυντήριες οδηγίες (Σχήμα 2), δηλαδή ο ιατρός πρέπει να θεραπεύει τον ασθενή και όχι τις οδηγίες.<sup>20</sup> Οι ΚΟ δίνουν ακόμα ένα στοιχείο στον ιατρό για να πάρει μία απόφαση, όχι όμως περισσότερο από τα στοιχεία που δίνει μία βασική παρακλινική εξέταση.

Ο καλός ιατρός στηρίζει την κλινική του πράξη στην εμπειρία του καθώς και στην επιστημονική γνώση και την εκάστοτε τεχνολογία (Σχήμα 3). Τόσο η κλινική εμπειρία όσο και η επιστήμη εξελίσσονται αενάως (τά πάντα ρεΐ). Ο ιατρός που προβληματίζεται για τον ασθενή του, όλες αυτές τις εξελίξεις τις αναπροσαρμόζει συνεχώς στο συγκεκριμένο ασθενή. Οι ΚΟ δεν αποτελούν τίποτε παραπάνω από ένα μικρό στοιχείο της μίας πλευράς του τριγώνου που αντιπροσωπεύει την επιστήμη και την τεχνολογία.<sup>19</sup> Κατά την ιατρική πράξη τόσο η επιστήμη και η τεχνολογία, στην οποία ανήκουν και οι ΚΟ, όσο και η επιλογή και δράση των επιτροπών που τις καθορίζουν, καθώς και η



**Σχήμα 2.** Ο ιατρός δεν πρέπει να χάσει την επαφή με τον ασθενή και τις ιδιαιτερότητές του και να ασχολείται μόνο με διάφορες παρακλινικές εξετάσεις και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες (ΚΟ). Ο ασθενής πρέπει να είναι το επίκεντρο κάθε ενέργειας του ιατρού.



**Σχήμα 3.** Ο καλός ιατρός στηρίζει την κλινική του πράξη στην εμπειρία και στην επιστημονική γνώση και τεχνολογία τα οποία πρέπει να στηρίζονται σε σταθερή ηθική βάση. (Από Ref 16).

κλινική απόφαση του ιατρού, για να εξυπηρετήσουν το σκοπό τον οποίο ετέθησαν να υπηρετήσουν, πρέπει να στηρίζονται σε σταθερή ηθική βάση.<sup>19,20,31</sup>

### Συμπερασματικά σχόλια

Υπάρχουν πολλαπλά προβλήματα με τη συγγραφή και την εφαρμογή των ΚΟ στην κλινική πράξη. Οι ΚΟ για να είναι χρήσιμες πρέπει να είναι συστάσεις και όχι κανόνες, ώστε να αφήνουν αρκετή αυτονομία στον θεράποντα ιατρό. Οι ΚΟ πρέπει να είναι συνοπτικές και γραμμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να αφομοιώνονται εύκολα. Στις ΚΟ πρέπει να τονίζεται ότι αυτές είναι για ασθένεια και όχι για τον ασθενή και συνεπώς δεν πρέπει να καταργούν την εξατομικευμένη ιατρική. Τα μέλη των επιτροπών που καθορίζουν τις ΚΟ πρέπει να αποτελούνται από ιατρούς που έχουν αναλώσει την επαγγελματική τους σταδιοδρομία σε ένα ή το πολύ δύο συναφείς τομείς, να μη συμμετέχουν σε περισσότερες από δύο επιτροπές και να μη είναι δυνατό να είναι σε πάνω από δύο συνεχόμενες επιτροπές. Η σχέση τους με τις φαρμακοβιομηχανίες να είναι απόλυτα διαφανής.

Τα προβλήματα που έχουν σχέση με τις ΚΟ πρέπει να τονίζονται. Η άριστη ισορροπία μεταξύ κλινικής εμπειρίας, επιστήμης και τεχνολογίας μέσα στην

οποία περιλαμβάνονται και οι ΚΟ, αποτελούν απαραίτητο στοιχείο για την καλή ιατρική πράξη, εφόσον αυτά ορίζονται σε ηθική βάση.

### Βιβλιογραφία

- Lewis WR, Peterson ED, Cannon CP, et al. An organized approach to improvement in guideline adherence for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1813-1819.
- Xian Y, Pan W, Peterson ED, et al. Are quality improvements associated with the Get With the Guidelines - Coronary Artery Disease (GWTG - CAD) program sustained over time?: A longitudinal comparison of GWTG-CAD hospital versus non-GWTG-CAD hospitals. *Am Heart J.* 2010; 159: 207-214.
- Vardas PE. Implementation of ESC Guidelines: Is it primarily a scientific, political or financial matter? *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51: 193-194.
- DeMaria AN. Clinical Trials and Clinical judgment. Editor's page. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1120-1122.
- Shaneyleft TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? *JAMA.* 1999; 281: 1900-1905.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989; 321: 405-412.
- The SOLVD Investigator. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-691.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease for the COURAGE Trial Research Group. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503-1516.
- McAlister FA, Van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *PLOS Medicine.* 2007; 4: 1325-1332.
- Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA.* 2005; 294: 716-724.
- Ho PM, Maddox TM, Wang Li, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009; 301: 937-944.
- Rennie D, and Chalmers L. Assessing authority. *JAMA.* 2009; 301: 1819-1821.
- ISIS 2 Collaborative Group Randomized trial of intravenous Streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 Cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988; 2: 349-360.
- Bourgeois FT, Murthy S, and Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in clinical trials. *Ann Int Med.* 2010; 153: 158-166.
- Weissler AM, Boudoulas H, Miller BL. The need for clarification in reporting clinical cardiovascular trials. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 764-766.
- Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith Jr SC. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA.* 2009; 301: 831-841.

17. The European Society of Cardiology Practice Guidelines discussed by professor Alec Vahanian, Chairman of the ESC's Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2415-2416.
18. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA.* 2001; 28: 1461-1472.
19. Wooley CF, Boudoulas H. Clinician. *Hellenic J Cardiol.* 1993; 34: 241-243.
20. Wooley CF, Sparks EA, Olsen S, Boudoulas H. A cardiovascular Teaching Laboratory: The master class in ambulatory teaching. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 48: 7-16.
21. Μπουντούλας Χ. Ιατρικό κόστος. *Ελλ. Καρδιολ. Επιθεώρηση.* 2006; 47: 390-391.
22. King III SB, Lambo NJ, Weinrub WS, et al. The Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1044-1050.
23. The By pass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. Comparison of coronary by pass and angioplasty in patients with multivescel disease *N Engl J Med.* 1996; 335: 217-225.
24. Pereira HC, Lopes NHM, Soares PR, et al. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease: results from the one-year follow-up of the MASSII (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II) *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 948-953.
25. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines. *JAMA.* 2009; 301: 868-869.
26. Stakos D, Boudoulas H. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2002; 43: 1-15.
27. Μπουντούλας Χ. Η ποιότητα εκπαιδευτή-εκπαιδευόμενου ως σημαντικοί παράγοντες στην εκπαίδευση. *Ελλ. Καρδιολ. Επιθεώρηση.* 2005; 46: 491.
28. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002; 287: 612-617.
29. Luce Br, Kramer JM, Goodman SN, Connor JT, Tunis S, Whicher D, and Scharz JS. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: The need for transformational change. *Ann Int Med.* 2009; 151: 206-209.
30. Ting HH, Shojania KG, Montori VM, Bradley EH. Quality improvement. *Circulation.* 2009; 119: 1962-1974.
31. Boudoulas H. The well-rounded clinician. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 317.
32. Boudoulas H. Medical error in clinical practice. *Hellenic J Cardiol.* 2006; 47: 129-130.