



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΙΑΔΟΣΗΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΠΝΕΥΜΑΤΟΣ

*“Η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα
από την ειδοχή
του Ιπποκράτη έως σήμερα”*

Τόμος 3^{ος}
Πρακτικά Ημερίδας

Επιμέλεια έκδοσης:

Π.Ν. Ζηρογιάννης, Σιμ. Προβατοπούλου, Αθ. Διαμαντόπουλος

“Αίγλη” Ζαππείου
Απρίλιος 2008



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΙΑΔΟΣΗΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΠΝΕΥΜΑΤΟΣ

*“Η σχέση του γιατρού
με τα φάρμακα από την εισοχή
του Ιπποκράτη έως σήμερα”*

Τόμος 3^{ος}
Πρακτικά Ημερίδας

Επιμέλεια έκδοσης:

Π.Ν. Ζηρογιάννης, Σιμ. Προβατοπούλου, Αθ. Διαμαντόπουλος

“Αίγλη” Ζαππείου
Αθήνα, Απρίλιος 2008

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Πρόεδρος: Ι. Κοσμίδης

**Αντιπρόεδρος Α': Ν. Σταυριανέας
Β': Δ. Σκάρλος**

Γ. Γραμματέας: Π.Ν. Ζηρογιάννης

Ειδ. Γραμματέας: Χρ. Σκορδής

Ταμίας: Γ. Πετρίκκος

Έφορος Δημ. Σχέσεων: Δ. Παπαντωνάτος

**Μέλη: Ε.Δ. Βογιατζάκης
Αθ. Διαμαντόπουλος**

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

- Αθ. Διαμαντόπουλος** Νεφρολόγος- Αρχαιολόγος, Πρόεδρος Διεθνούς Εταιρίας, Ιστορία Ιατρικής
- Π.Ν. Ζηρογιάννης** Νεφρολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου Πολυκλινικής Λαμίας, τ. διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γ. Ν. Αθηνών "Γ. Γεννηματάς"
- Ι. Κοσμίδης** Άμισθος Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας- Λοιμωξιολογίας
- Σ. Προβατοπούλου** Ιατρός
- Γρ. Σιβολαπένκο** Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακοκινητικής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Μ. Σιούτη** Διευθύντρια Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας, ΕΟΦ

Το βιβλίο τυπώθηκε με την ευγενική χορηγία
της Φαρμακευτικής Εταιρείας

Baxter

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	7
ΔΙΑΛΕΞΗ	
Ιστορικά Στοιχεία από τη Σχέση Ιατρού και Φαρμάκων	10
<i>Α. Διαμαντόπουλος</i>	
ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ	
Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΓΙΑΤΡΟΥ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ	
Οι επιστημονικές, κοινωνικές και οικονομικές διαστάσεις της έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων	18
<i>Γ.Β. Σιβολαπένκο</i>	
Σύγχρονες Δεοντολογικές Προσεγγίσεις στην Έρευνα	26
<i>Μιράντα Χ. Σιούτη</i>	
Η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα από την εποχή του Ιπποκράτη έως σήμερα Σύγχρονη εποχή – Κλινικές μελέτες	29
<i>Π.Ν. Ζηρογιάννης, Σμέλλα Προβατοπούλου</i>	
ΔΙΑΛΕΞΗ	
Η κοινωνική θέση των γιατρών σήμερα	55
<i>Ι. Κοσμίδης</i>	
ΑΝΑΓΟΡΕΥΣΗ ΣΕ «ΚΗΡΥΚΕΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΠΝΕΥΜΑΤΟΣ» ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ Κ.Κ. Ε. ΜΑΡΙΝΗ, ΑΙΔΕΣΙΜΟΤΑΤΟΥ Π. ΜΑΡΙΑΤΟΥ	59

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διάδοση και η τήρηση των αρχών της Ιπποκρατικής ηθικής αποτελεί έναν από τους στόχους της Εταιρίας Διάδοσης του Ιπποκρατείου Πνεύματος (ΕΔΙΠ). Στο πλαίσιο αυτό, η ΕΔΙΠ οργάνωσε στις 12 Απριλίου 2008, στην Αίγλη Ζαππείου, Ημερίδα με θέμα:

“Η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα από την εποχή του Ιπποκράτη έως σήμερα”.

Στη διαχρονική εξέλιξη της σχέσης του γιατρού με τα φάρμακα θα σκιαγραφηθεί η επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως είναι: οι φαρμακοποιοί και οι φαρμακευτικές εταιρίες (ΦΕ), στην απόφασή του να συνταγογραφεί με ελεύθερη βούληση προς όφελος και μόνον του ασθενή.

Τα θέματα της Ημερίδας εκλήθησαν να αναπτύξουν ομιλητές με πλούσια κλινική και ερευνητική εμπειρία.

Η σχέση του γιατρού με τις ΦΕ αποτελεί από ηθικής απόψεως θέμα συζήτησης, όπως υποστηρίζει ο κος Αθ. Διαμαντόπουλος, στη διάλεξή του με θέμα:

“Ιστορικά στοιχεία από τη σχέση γιατρού και φαρμάκων”,

για να καταλήξει ότι “το ηθικό στοιχείο στις σχέσεις Γιατρού- ΦΕ δεν είναι δυνατό να επιμεριστεί μονομερώς”.

Ο κος Γρ. Σιβολαπένκο, στην εισήγησή του με θέμα:

“Οι επιστημονικές, κοινωνικές και οικονομικές διαστάσεις της έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων”,

υποστηρίζει ότι μόλις 10 από κάθε 10.000 νέα δραστικά μόρια που ερευνώνται προκλινικά φθάνουν στη φάση της κλινικής ανάπτυξης. Το εκτιμώμενο κόστος ενός νέου φαρμάκου προσεγγίζει σήμερα το 1 δις δολάρια. Το κόστος των νέων φαρμάκων αυξάνεται ετησίως, με αντίκτυπο τη δυσλειτουργία των συστημάτων υγείας και των πλέον ανεπτυγμένων χωρών. Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα έχει ξεπεράσει τα 6 δις € και αυξάνεται με ρυθμό άνω του 5% ετησίως.

Η κα Μιρ. Σιούτη, στην εισήγησή της με θέμα:

“Νεότερες προσεγγίσεις στη δεοντολογία της έρευνας”,

περιγράφει τις πρόσφατες εξαγγελίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την Επιστήμη και την Έρευνα, όπως αναφέρονται στο 7^ο προγραμματικό πλαίσιο. Το πλαίσιο αυτό στοχεύει στην εξασφάλιση συμμόρφωσης με όλες τις θεμελιώδεις δεοντολογικές αρχές, σε όλες τις ερευνητικές δραστηριότητες που διεξάγονται κάτω από ένα συγκεκριμένο προγραμματικό πλαίσιο.

Ο ηθικός νόμος που πρέπει να λειτουργεί στις σχέσεις Γιατρών- ΦΕ απαιτεί ο γιατρός να χρησιμοποιεί την ικανότητά του προς όφελος του ασθενούς, όπως υποστηρίζουν ο κος Π. Ν. Ζηρογιάννης και η κα Σιμ. Προβατοπούλου, στην εισήγησή τους με τίτλο:

“Σύγχρονη εποχή- Κλινικές μελέτες”.

Πρόσφατα, μέσα από τις διαδικασίες ανάπτυξης νέων φαρμάκων αναδύεται η κεφαλή ενός παγόβουνου, το οποίο φέρει το όνομα “Σύγκρουση Συμφερόντων” (Conflicts of

Interest), με το οποίο η σύγκρουση της ιατρικής κοινότητας, αλλά και της κοινωνίας γενικότερα φαίνεται αναπόφευκτη.

Ο κος Ι. Κοσμίδης, στη διάλεξή του με θέμα:

“Η κοινωνική θέση των γιατρών σήμερα”,

δίνει απάντηση στο ερώτημα: Είναι οι γιατροί σήμερα καλύτεροι ή λιγότερο καλοί από παλιά;

Η Ημερίδα έκλεισε με την τελετή αναγόρευσης σε

“Κήρυκες του Ιπποκρατείου Πνεύματος”

Αθήνα, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2008

Π.Ν. Ζηρογιάννης

ΔΙΑΛΕΞΗ

Ιστορικά Στοιχεία από τη Σχέση Ιατρού και Φαρμάκων

Πρόεδροι: *Εμ. Διαμαντόπουλος, Χρ. Σκορδής*

Ιστορικά Στοιχεία από τη Σχέση Ιατρού και Φαρμάκων

A. Διαμαντόπουλος

Η σχέση των γιατρών με το φάρμακο και πιο συγκεκριμένα με τους κατασκευαστές και διακινητές του φαρμάκου, αποτελεί από ηθικής απόψεως θέμα συζήτησης λόγω μιας βασικής ανωμαλίας. Δηλαδή, πως άλλος είναι που αποφασίζει για το αγοραζόμενο προϊόν και άλλος το πωλεί. Γενικώς, στην αγορά συμβαίνει το αντίθετο. Ο πελάτης αποφασίζει τι θέλει να αγοράσει – έστω μέσω της διαφήμισης – και ο πωλητής, παραδείγματος χάριν ο ψαράς, ο επιπλοποιός, ο εργολάβος το πωλεί. Κανένα ηθικό θέμα δεν υπάρχει. Αλλά και όταν απευθυνόμαστε σε άλλους επιστήμονες – παραδείγματος χάριν δικηγόρους, συμβολαιογράφους, αρχιτέκτονες, μαθηματικούς – μας πωλούν κατ' ευθείαν τις γνώσεις τους και δεν υποδεικνύουν να αγοράσουμε το υλικό προϊόν κάποιου άλλου. Αν και υπάρχουν μικροεξαιρέσεις, και πάλι δεν προκύπτει ηθικό θέμα. Η ιδιαιτερότητα αυτή στην ιατρική πρακτική προέκυψε με την πάροδο του χρόνου, όταν οι γιατροί δεν μπορούσαν πλέον να γνωρίζουν, πολλώ μάλλον να κατασκευάζουν, τα εξελιγμένα φαρμακευτικά και βιοτεχνολογικά προϊόντα. Έτσι προέκυψε η τάξη των φαρμακοποιών, που ήταν απολύτως απαραίτητη την εποχή που λίγο πολύ παρασκεύαζαν οι ίδιοι τα φάρμακα. Ερωτητέο αν, τώρα που η συντριπτική αναλογία των φαρμάκων είναι σπεσιαλιτέ σε έτοιμη συσκευασία, δεν μπορεί να τα διακινεί λόγω ελλείψεως γνώσεων αυτός που τα συνταγογραφεί, αλλά χρειάζεται ένας τρίτος που, εν είδει προϊσταμένης σε μια κλινική, θα ανοίγει ένα ντουλάπι και θα χορηγεί το συνταγογραφούμενο. Παραδέχομαι πως αυτή είναι μια σωστή αλλά απλοποιημένη θεωρητική προσέγγιση. Για δύο λόγους: Ο πρώτος πως ανεξάρτητα από την ικανότητα των γιατρών να χορηγούν τα τότε πολύ απλά φάρμακα, η πολιτεία έκανε διάφορες προσπάθειες ήδη από την εποχή των Φαραώ να διαχωρίσει τον υποδεικνύοντα από τον πωλούντα τα φάρμακα για λόγους δεοντολογικούς. Ο δεύτερος πως ο φαρμακοποιός εκτελώντας τη συνταγή του ιατρού κατά κάποιον τρόπο την ελέγχει, απομακρύνοντας κατά το δυνατόν τη διάπραξη λάθους. Μετά από αυτή τη σύντομη εισαγωγή στο θέμα μου θα σας απασχολήσω με ορισμένα ιστορικά στοιχεία που καθόριζαν σε κάθε εποχή τη σχέση του γιατρού με την αγορά του φαρμάκου. Θα παρουσιασθούν ορισμένα επιλεκτικά παραδείγματα, και όχι μια πλήρης ιστορική ανασκόπηση, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο διδακτορικής διατριβής.

Εποχή του Χαλκού

Μια πολύ πρώιμη αναφορά στο θέμα γίνεται με νόμο από τη Φαραωνική Αίγυπτο,

ο οποίος απαγορεύει την πώληση φαρμάκων από τους ίδιους τους γιατρούς για να αποφευχθεί προφανώς μια σύγκρουση ενδιαφερόντων. Γενικότερα όμως γνωρίζουμε πως οι ιατροί – συχνά ιερείς – διακινούσαν και τα φάρμακά τους.

Κλασική εποχή

Στην κλασική εποχή υπήρχαν παρασκευαστές φαρμάκων και διακινητές της πρώτης ύλης τους, που συχνά ερχόταν από μακρινά μέρη, όπως η Μικρά Ασία, η Περσία και αργότερα η Ινδία. Ο γνωστότερος φαρμακολόγος του 1^{ου} αιώνα μ.Χ, ο Διοσκουρίδης, περιγράφει στο λεπτομερέστατο έργο του *Material Medical*, όλες τις πιθανές πηγές αγοράς των πρώτων φαρμακευτικών υλών, κυρίως φυτικών και ορυκτών, τους τρόπους παρασκευής των φαρμάκων, αλλά και τη δοσολογία και οδό χορήγησής τους, ώστε εύκολα προκύπτει το συμπέρασμα πως ο χορηγών το φάρμακο ήταν και διακινητής του. Έναν σχεδόν αιώνα μετά, ο Γαληνός ακολουθεί την ίδια τακτική προειδοποιώντας μάλιστα πως ο γιατρός πρέπει να προμηθεύεται ο ίδιος από αξιόπιστες πηγές τα φάρμακα, αφού υπήρχαν πολλοί μεταπράτες – νοθευτές. Εμφανίζεται δηλαδή ένα από τα πρώτα κρούσματα της διαμάχης γιατρών – φαρμακοποιών, όπου οι πρώτοι προσπαθούν να ελέγξουν την αξιοπιστία των δευτέρων.

Μεσαιώνας

Στο Ανατολικό τμήμα της Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας, στο Βυζάντιο, εξακολουθεί η παράδοση του Διοσκουρίδη και οι Μεγάλοι Βυζαντινοί ιατροί, όπως ο Ορειβασίας, ο Αίτιος, ο Παύλος ο Αιγινήτης, περιγράφουν συγχρόνως θεραπείες και τρόπους παρασκευής φαρμάκων. Σιγά-σιγά βέβαια μια νέα τάξη δημιουργείται, οι Μυρεψοί, που όπως και το όνομα δεικνύει ήταν αρωματοποιοί αλλά συγχρόνως και παρασκευαστές φαρμάκων. Το Οικουμενικό Πατριαρχείο ακόμη χρησιμοποιεί τον όρο για τους φαρμακοποιούς. Ο διασημότερος όλων, ο Νικόλαος ο Μυρεψός, ήταν ο συγγραφέας ενός περίφημου κώδικα, του Μεγάλου Δυναμένου, που αποτελούσε μια πλήρη φαρμακοποιία. Υπήρχαν μάλιστα οργανωμένα φαρμακεία στα μεγάλα νοσοκομεία και θέση υπευθύνου διευθυντού. Δεν έχω αρκετά στοιχεία ώστε να σχολιάσω τις σχέσεις των γιατρών με τους μυρεψούς.

Στο Ισλάμ έγινε μια πολλή σοβαρή προσπάθεια διαχωρισμού ιατρών και φαρμακοποιών και ήδη από τον 9^ο αιώνα στη Βαγδάτη έχουν διαφορετικούς χώρους εργασίας και ελέγχοντα από κρατικούς επιθεωρητές. Ο περίφημος Άραβας ιατρός Ρύζι πρωτοστάτησε σε αυτόν το διαχωρισμό.¹

Στη Λατινική Δύση συνυπάρχουν επίσης γιατροί και φαρμακοποιοί, οι δεύτεροι αποτελούντες υποδεέστερη τάξη. Στην Αγγλία αρχικά ανήκαν στην τάξη των παντοπωλών και πωλητών μπαχαρικών, όπως και οι χειρουργοί στην τάξη των κουρέων. Ο Ερρίκος ο Όγδοος τους αναγνώρισε το δικαίωμα να ανήκουν σε ξεχωριστή κατηγορία, πάντα όμως υπό την προϋπόθεση πως θα ελέγχονταν περιοδικά από επιφανείς γιατρούς, οι οποίοι θα κάτεσχαν νοθευμένα ή αλλοιωμένα φάρμακα.^{2,3} Ήδη ανοίγονταν ο δρόμος για εγκάρδιες μεταξύ τους συνεννοήσεις. Η σπουδαιότερη όμως προσπάθεια για το διακριτό ρόλο ιατρών φαρμακοποιών γίνεται τον 13^ο αιώνα με νόμο του Αυτοκράτορα Φρειδερίκου του 2^{ου}. Ο μονάρχης εκείνος, αν και Γερμανικής καταγωγής, με Σικελή μητέρα, εδραίωσε μια εθνική δυναστεία στη Νότιο Ιταλία και ήταν ο ισχυρότερος και πλέον φωτισμένος αρχηγός κράτους στην εποχή. Συγγένεψε δι' αγχιστείας με τον Αυτοκράτορα της Νίκαιας, Ισαάκιο 3^ο Κομνηνό. Είναι χαρακτηριστικό πως μερικά από

τα σπουδαιότερα ιατρικά έργα της εποχής του αφιερώθηκαν σε εκείνον. Είχε εκδώσει ένα τεράστιο νομοθετικό έργο, το *Liber constitutionum, Liber augustalis* που παρέμεινε εν ισχύει μέχρι τον 19^ο αιώνα, οπότε οι Βουρβώνιοι που κυβερνούσαν τότε τη κάτω Ιταλία, το κατήργησαν μαζί με όλους τους νόμους του προηγούμενου Βασιλείου. Στο νομοθέτημα αυτό υπήρχαν τέσσερα κεφάλαια που αφορούσαν ειδικά τους ιατρούς και φαρμακοποιούς και τις μεταξύ τους σχέσεις. Ειδικότερα απαγορευόταν σε φαρμακοποιό να προωθεί τα συμφέροντα οποιουδήποτε ιατρού, ή να του δίνει ποσοστά από τις πωλήσεις ή τις συνταγές του. Στα άλλα κεφάλαια καθορίζει τον έλεγχο των φαρμάκων, τις αμοιβές των φαρμακοποιών και τον τόπο ιδρύσεως φαρμακείων.⁴

Διαφωτισμός

Μια ενδιαφέρουσα περίπτωση από την αρχή του Διαφωτισμού είναι πως στη Βουργε το 1683, μετά από μια διαμάχη μεταξύ ιατρών και φαρμακοποιών, απαγορεύθηκε με αυστηρές ποινές στους γιατρούς να πωλούν φάρμακα. Αργότερα, το Ιατρικό Κολλέγιο στη Φιλαδέλφεια απέρριπτε την πρακτική να έχουν οποιοδήποτε οικονομικό όφελος από τα φαρμακεία οι ιατροί.

Βιομηχανική Επανάσταση

Η πραγματική όμως χρυσή περίοδος των απολαβών των γιατρών από φαρμακευτικά προϊόντα αρχίζει με τον 19^ο αιώνα και τη βιομηχανική επανάσταση. Η ραγδαία πρόοδος στη φαρμακοχημεία κατέκλυσε την αγορά με πολλά πρωτόγνωρα φαρμακευτικά προϊόντα. Σε συνδυασμό με την άνοδο της μεσαίας τάξης λόγω εμπορίου, η ζήτηση κορυφώθηκε. Πολλοί γιατροί άρχισαν να παρασκευάζουν τις δικές του παραλλαγές φαρμάκων, ή και διάφορα αγνώστου συνθέσεως μυστήρια σκευάσματα και να τα διαφημίζουν απροκάλυπτα, και συχνά παραπλανητικά, στον τύπο. Εκτός από φάρμακα διαφήμιζαν και διάφορα «τελειότατα» μηχανήματα που μόνον αυτοί είχαν για να θεραπεύουν ρευματισμούς, αφροδίσια, παραλύσεις κ.ο.κ. Συχνότατη ήταν και διαφήμιση συγκεκριμένων ιαματικών λουτρών και υδάτων που μόνον αυτά είχαν την «θαυματουργή» χημική σύνθεση κατάλληλη για κάθε νόσο. Συνήθως αυτά τα λουτρά, αν δεν ήταν ιδιοκτησία των ιατρών, συνεργάζονταν αγαθότατα μαζί του.

Το τέλος του 19^{ου} αιώνα σηματοδοτεί ένα άλλο είδος συνεργασίας ιατρών και φαρμακοποιών. Τα φαρμακεία δηλαδή αποτελούν τον επίσημο τόπο εξετάσεως των ασθενών από τους γιατρούς με τους οποίους συνεργάζονταν. Η σχέση αυτή θεωρείτο απόλυτα νόμιμη και φυσιολογική και κατεχωρείτο στον τύπο. Τα επιτυχημένα φαρμακεία ήταν τα στέκια πολλών γιατρών, όπως και οι επιτυχημένοι ιατροί είχαν τρόπον τινά «συστεγαζόμενα» ιατρεία σε πολλά φαρμακεία. Υπάρχουν πολλές τέτοιες περιπτώσεις και από τη Δυτική Ευρώπη, την Ελλάδα, αλλά και από τον Ελληνικό ιατρικό χώρο της Κωνσταντινούπολης. Εννοείται πως τα συνταγογραφούμενα φάρμακα αγοράζονταν επιτόπου από τον παραδοκούντα φαρμακοποιό. Ήδη πάντως από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα έγιναν προσπάθειες να εξαιρεθούν παρόμοιες συνεργασίες. Από το δίτομο έργο «Εγκόλπιον Ιατρών» του Διονυσίου Πύρρου (Θετταλού) που εκδίδεται στο Ναύπλιο το 1831 διαβάζουμε ένα απόσπασμα που αφορά στην ιδιοτελή συνεργασία ιατρών και φαρμακοποιών «*Μερικοί ιατροί πάλιν, συμφωνήσαντες με τους φαρμακοποιούς να εκδύσωσι τους δυστυχείς πάσχοντες, γράφουσι και άλλα σημεία και τέρατα, δηλαδή τρίγωνα, τετράγωνα, ή και πολύγωνα και μάλιστα με διαφορετικές λέξεις, λέγοντες και*

από το ειδικόν μου ιατρικόν, ή από το βασιλικόν, κ.τ.λ. Οι φαρμακοποιοί δε υποχρεωμένοι από αυτούς, αφού πληρώνονται πολλά καλά, παίρνουσι και δια το ιατρικόν του ιατρού εκείνου το διπλούν ή τριπλούν και ούτω θανατώνουσι τον άρρωστον εκείνον ταχύτερον...».⁵ Σε προηγούμενη εργασία μας, αναφερόμαστε σε παρέμβαση του γνωστού ιατρού της Πάτρας, του Αναστασίου Τραμπαδώρου, σε συνέλευση του Ιατρικού Συλλόγου Πατρών το 1894 και η οποία δημοσιεύθηκε στο ιατρικό περιοδικό της εποχής «Γαληνός». Στην ομιλία του αυτή λοιπόν, ενώπιον της συνέλευσης του Ιατρικού Συλλόγου, υπερασπίζεται με σθένος το δικαίωμα των ιατρών στην παρασκευή και χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς. Αρνείται το ρόλο των φαρμακοποιών και των βοηθών τους στην εκτέλεση των ιατρικών συνταγών, καταγγέλλοντας αυθαιρεσίες τους στη διαδικασία παρασκευής των φαρμάκων, όπως και στη διάθεσή τους στους ασθενείς. Είναι μάλιστα, χαρακτηριστικά τα λόγια του: «...ο ιατρός συνήθως ουδέν άλλο πράττει ή να αναγράφει συνταγές ων την ακριβήν εκτέλεσιν ενεπιστεύθη η πολιτεία εις ανθρώπους ξένους προς την ιατρικήν, εις τους φαρμακοποιούς, μη έχοντας και πάντα το άμεσο συμφέρον να δείκνυνται δουλικόι υπηρετάι προς ταύτην, ωρίσθησαν, ναι, έλεγχοι και ενομοθετήθησαν νόμοι ειδικόι προς υπεράσπισιν της ιατρικής από της αμάθειας είτε της ασυνειδησίας είτε της προς εμπορείαν και κερδοσκοπειάν τάσεως των φαρμακοποιών, αλλ' οι νόμοι ούτοι προ πάντων παρ ημίν, εν Ελλάδι κείνται απλώς γεγραμμένοι εν τω χάρτη». Η πολυφαρμακία τον απασχολεί επίσης, χαρακτηρίζοντας την πληθώρα των σκευασμάτων «φαρμακευτικό κυκεώνα πολύμορφο και ακατέργαστο», τα οποία το μόνο που εξυπηρετούν είναι και πάλι, κατά την άποψή του, το κέρδος των φαρμακοποιών...τα διάφορα specialites, ποικίλαι άλλαι φαρμακευτικά συνθέσεις και όσα ειδικά φάρμακα, εν ούκ έστιν αριθμός, αυταί όλας ούν μυριάδες των φαρμάκων δεν έχουσι προφανώς κύρος ιαματικών μέσων, αλλ εξήχθησαν εκ της σοφής κεφαλής των φαρμακοποιών και της αγνής αυτών καρδιάς ως αντικείμενα κερδοσκοπείας και εμπορείας...» Τελειώνει δε την ομιλία του, προτρέποντας τους ιατρούς να εναντιωθούν στο «καθεστώς», όπως το ονομάζει, των φαρμακοποιών και να αναλάβουν μόνοι τους την παρασκευή και τη διάθεση των απαραίτητων φαρμάκων στους ασθενείς. «Φρονώ ότι πρέπει να νομιμοποιηθεί και εγκαθιδρυθεί το δίκαιον και το αληθές, δηλονότι να παρασκευάζη αυτός ο ιατρός τα φάρμακα και να χορηγή ταύτα ιδίας χερσίν.»⁶ Ήδη όμως φθάνουμε στον εικοστό αιώνα.

Εικοστός αιώνας

Οι σχέσεις ιατρών-φαρμακοποιών βαδίζουν την πεπατημένη. Η κερηκτική αύξηση των κερδών των φαρμακοβιομηχανιών, απότοκος της προόδου της επιστήμης αλλά και της σωματολατρείας που χαρακτήρισε τον αιώνα, εισάγει επιπλέον νέα πρότυπα συνεργασίας ιατρών και διακινητών φαρμάκων και προϊόντων της βιοτεχνολογίας. Ειδικές κατηγορίες ιατρών, όπως οι χειρουργοί, καρδιολόγοι, ορθοπεδικοί, νεφρολόγοι, οφθαλμίατροι είναι κατά κάποιο τρόπο οι «μεταπωλούντες» με ή χωρίς κέρδος υλικά από τον προμηθευτή στον ασθενή και την ασφαλιστική του εταιρεία. Αυτό συμβαίνει επειδή ο «πελάτης» δεν αγοράζει κατ' ευθείαν με συνταγή ιατρού, αλλά ο ιατρός συνταγογραφεί, παραλαμβάνει για λογαριασμό του ασθενούς και τοποθετεί το προϊόν στον πελάτη. Η πρακτική αυτή κατά κάποιον τρόπο «νομιμοποιείται» επειδή οι συγκεκριμένοι ασθενείς πάσχουν από σοβαρές παθήσεις και δεν γεννάται αμφιβολία πως έχουν ανάγκη τα χρησιμοποιούμενα προϊόντα. Κανείς ορθοπεδικός π.χ. δεν θα προέβαινε σε αρθροπλαστική και αντικατάσταση κεφαλής μηριαίου επειδή θα συνεργάζονταν με κάποια εταιρεία κατασκευής

αντιστοίχων υλικών. Το ίδιο δεν ισχύει π.χ. για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε κάθε περιστατικό γρίπης. Εκτός όμως από τη ραγδαία προώθηση υλικών για τους βαρέως πάσχοντες, υπάρχει μια πλημμυρίδα φαρμάκων για τους υγιείς. Όπως έγραψε μια ομάδα ιατρών, φαρμακολόγων και δημοσιογράφων στο BMJ *“Υπάρχουν πολλά λεφτά όταν πείθεις τους υγιείς πως είναι άρρωστοι. Μερικές μορφές της ιατροποίησης της κοινωνίας μπορούν καλλίτερα να χαρακτηρισθούν σαν προώθηση της ασθένειας. Διευρύνοντας το φάσμα των θεραπευσίμων ασθενειών με το σκοπό να επεκταθούν οι αγορές αυτών που πωλούν φάρμακα και θεραπείες. Οι φαρμακευτικές εταιρείες ενεργώς μετέχουν στις χορηγίες για τον ορισμό των νόσων και προωθούν αυτούς και στους ιατρούς και στους καταναλωτές. Η κοινωνική αντίληψη για την αρρώστια αντικαθίσταται με την εταιρική αντίληψη για τη νόσο».*

Εικοστός πρώτος αιώνας

Είναι πολύ νωρίς για να εκτιμηθούν οι αλλαγές στο τοπίο των ιατροφαρμακευτικών σχέσεων στο αιώνα που ζούμε. Μια τάση όμως γίνεται ήδη εμφανής. Όπως στη διακρατική συνεργασία τα σύνορα καταργούνται, στην πολιτική οι διαχωριστικές γραμμές μεταξύ των κομμάτων εξασθενούν, έτσι και στον τομέα που εξετάζουμε τα όρια μεταξύ ιατρών, φαρμακοποιών, νοσηλευτών και άλλων επαγγελματιών υγείας γίνονται ελαστικά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξάνεται ταχύτατα ο αριθμός των ιατρών που πωλούν οι ίδιοι στο ιατρείο τους φάρμακα με κρατική άδεια. Ακόμη και στις Πολιτείες που επιβάλλεται ξεχωριστή στέγαση των δραστηριοτήτων, το «ξεχωριστό» καταστρατηγείται με τη στέγαση φαρμακείου και ιατρείου σε δύο διαφορετικά δωμάτια του αυτού διαμερίσματος. Σε άλλες περιπτώσεις συστεγασμένα πολυιατρεία, ένας χρησιμότερος θεσμός, περιλαμβάνουν και φαρμακεία στο κτίριό τους. Υπάρχει λογική στην πρακτική αυτή. Ο ασθενής δεν υποχρεώνεται να πηγαίνει σε φαρμακείο για να προμηθευτεί τα φάρμακα καί παρά την τάση των γιατρών να γράφουν περισσότερα φάρμακα όταν τα πωλούν οι ίδιοι, εν τούτοις τελικά οι συνταγές αυτές στοιχίζουν λιγότερο, αφού το κέρδος των φαρμακοποιών είναι πολύ υψηλό, σε αντίθεση με των γιατρών.⁷ Οι ασφαλιστικές εταιρείες ήδη ενστερνίζονται την ιδέα. Αντιστρόφως, σε πολλά μεγάλα φαρμακεία – κυρίως στη Μεγάλη Βρετανία – επιτρέπεται να πωλούν χωρίς συνταγή ιατρού πολλά φάρμακα, αφού σε περιπτώσεις χρόνιων νόσων αλλά και σε ηλικιωμένους οι συνταγές απλώς επαναλαμβάνονται. Μια τρίτη κατηγορία μη ιατρών συνταγογραφούντων προέκυψε στις ΗΠΑ με την καθιέρωση του επαγγέλματος του «Βοηθού Ιατρού» και του «Αυτοαπασχολούμενου Νοσηλευτού». Το 2003 υπήρχαν εκεί 45.000 άτομα από την πρώτη κατηγορία και 90.000 από τη δεύτερη. Όπως συνήθως οι άδειες εδόθηκαν αρχικά για τη συνταγογράφηση υπό την εποπτεία ιατρού, αλλά με την άνοδο του επιπέδου των παραϊατρικών επαγγελματιών και την ομαδοποίηση των συνταγών για κατηγορίες νόσων, σε πολλές Πολιτείες οι επαγγελματίες αυτοί συνταγογραφούν ανεξάρτητα. Κατόπιν του αυστηρού περιορισμού του χρόνου που επιτρέπεται να εφημερεύουν ιατροί στα νοσοκομεία, το κράτος βρήκε διέξοδο με το να αναδιαμοιράζει ορισμένα από τα καθήκοντά τους σε μη ιατρούς.

Όλα τα ανωτέρω δεν θα πρέπει να μας εκπλήσσουν. Ιστορικά, πριν 100 χρόνια όλοι περίπου οι ιατροί μπορούσαν να χορηγούν ορισμένα φάρμακα, ενώ τώρα, παρά τις αλλαγές, μόνο το 7% στις ΗΠΑ. Βοηθοί Φαρμακοποιοί και άλλα παραϊατρικά επαγγέλματα χορηγούσαν φάρμακα σε απομακρυσμένες περιοχές. Η κατοχύρωση των γιατρών σαν των μόνων αρμοδίων να συνταγογραφούν τείνει να περιορισθεί σε μια εποχή ελεύθερης

αντιμονοπωλιακής αγοράς. Γεωγραφικά, επίσης, μόνο στη Δύση οι ιατροί δεν μπορούσαν να πωλούν φάρμακα. Στην Κορέα, η μεγαλύτερη πηγή εσόδων των γιατρών είναι η πώληση φαρμάκων. Όταν το 2000 η κυβέρνηση προσπάθησε δια νόμου να το απαγορεύσει εκατοντάδες χιλιάδες γιατροί απήργησαν, επήλθε χάος και μετά έξι ημέρες η κυβέρνηση υπεχώρησε. Στην Ιαπωνία και στην Ινδία επίσης οι ιατροί πωλούν φάρμακα. Αναγκαστικά πολλά ταμπού υποχωρούν και ένα νέο τοπίο δημιουργείται. Αν σε αυτό θα υπάρξουν ηθικοί κανόνες είναι συζητήσιμο. Όπως σχολίαζε ο Benedetto Croce για το Constitution του Φρειδερίκου του 2^{ου} της Σικελίας με το οποίο είχαμε ασχοληθεί προηγουμένως, «*As μη νομισθεί πως η κατάσταση στη Κάτω Ιταλία ήταν καλλίτερη από την υπόλοιπη χώρα. Κάτι άλλο είναι ο νόμος και κάτι άλλο η πραγματικότητα. Οι νόμοι ισχύουν όσο η κοινή γνώμη τους αποδέχεται ή τους απορρίπτει.*»⁸ Ας αναλογισθούμε μόνο τι απέγιναν οι νόμοι στην Ελλάδα για το Προγαμιαίο Πιστοποιητικό Υγείας, την απαγόρευση των Πανεπιστημιακών να εξασκούν ιδιωτική ιατρική, την απαγόρευση από το ΕΣΥ να ιδρύονται νέες κλινικές, τον θεσμό του Κλινικού Καθηγητού και άλλα ηχηρά, καλών προθέσεων αλλά που σκόνταψαν είτε σε οργανωμένα συμφέροντα είτε στη απροθυμία της κοινωνίας να τα υιοθετήσει.

Τελικά, το ηθικό στοιχείο στις σχέσεις ιατρών και φαρμάκου, αλλά και γενικότερα της άσκησης της ιατρικής, δεν μπορεί να επιβληθεί μονομερώς. Όπως έγραψε και ο Javier Card. Lozano Barragan στο άρθρο του «Profile of a Catholic Teacher of Medicine»: *Η Ιατρική ευρίσκεται πέραν του νόμου, στη σφαίρα της Ηθικής. Αυτό δεν σημαίνει πως θα αγνοούνται οι νόμοι. Ηθική χωρίς νόμο θα ήταν απλώς γενικές αρχές χωρίς εφαρμογή. Αλλά και νόμος χωρίς ουσιαστική ηθική θα ήταν αυταρχισμός που θα βασιζόταν σε επονείδιστα συμφέροντα*»⁹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al Gazal S.K., The valuable contributions of Al-Razi (Razhes) in the History of Pharmacists during the Middle Ages, JISHIM, 2003,2, P.9
2. Cook H., The Rose Case Reconsidered: Physicians, Apothecaries, and the Law in Augustan England, J. Hist Med Allied Sci. 1990; 45: 527-555
3. Burnby, Juanita G. L. A Study of the English Apothecary from 1660 to 1770. London, 1983. A comprehensive study with particular attention to the provincial apothecary.
4. Ortensio Zecchino, Medicina e sanitū nelle Costituzioni di Federico II di Svevia (1231), Sellino, Milano 2002, pp. 135
5. Βλαδίμηρος Λ. και Ριζόπουλος Α., Η ιατρική διαφήμιση στη Ελλάδα από την Αρχαιότητα ως το 1940, Επτάλοφος Α.Β.Ε.Ε., Αθήνα, 1992, σελ. 74
6. (Δρακουλόγκωνα Ουρ. και Διαμαντόπουλος Α., Ιατρική Δεοντολογία και παράπλευρα κέρδη από φαρμακευτικά είδη στη περιοχή των Πατρών, Προφορική Ανακοίνωση, 1^η Αμφικτιονία Ιατρικών Εταιρειών Ελλάδος, Κως, Ιούνιος, 2007
7. Wilcock M., Dispensing doctors and non-dispensing doctors – a comparison of their prescribing costs, I nt J Pharm Pract 2001;9:197-202
8. (B. Croce, Storia del Regno di Napoli (consulted edition Bari 1966, pg. 189
9. Javier Card. Barragan L. The profile of a Catholic Teacher of Medicine, in: On Catholic Teachers of Medicine, ZENIT - The World Seen from Rome, Vatican Publ., Rome, Prologue

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

*Η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα
από την εποχή του Ιπποκράτη έως σήμερα*

Πρόεδροι: **Θ. Μουντοκαλάκης, Δ. Σκάρλος**

Οι επιστημονικές, κοινωνικές και οικονομικές διαστάσεις της έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων

Γ.Β. Σιβολαπένκο

Σήμερα ως φάρμακο ορίζεται οτιδήποτε προορίζεται για χρήση με σκοπό να διαγνώσει, να αντιμετωπίσει, να θεραπεύσει, να προλάβει, να μετριάσει τα συμπτώματα ασθενειών σε ανθρώπους ή ζώα, ή έχει σκοπό να επιδράσει στη δομή ή στις λειτουργίες του οργανισμού ανθρώπων ή ζώων¹. Επιπλέον, φάρμακο είναι εκείνο που λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας σε τυποποιημένη μορφή, αφού προηγουμένως έχει διασφαλισθεί η ποιότητα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του. Κανένα φάρμακο δεν είναι απολύτως ασφαλές και πάντα υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εν τούτοις, κατά τη διαδικασία ελέγχου της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, εξετάζεται κατά πόσον τα οφέλη υπερσχύουν των κινδύνων. Ο έλεγχος και η έγκριση δίνονται από αρμόδιες ανεξάρτητες αρχές, οι οποίες για τις μεν ΗΠΑ είναι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food & Drug Administration, FDA), για τη δε Ευρωπαϊκή Ένωση είναι το ΕΜΕΑ (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), καθώς και οι κατά τόπους Εθνικές Αρχές (π.χ. ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, ΕΟΦ, για την Ελλάδα) ανάλογα με τη διαδικασία αξιολόγησης (κεντρική, αμοιβαίας αναγνώρισης, αποκεντρωμένη, εθνική). Ο έλεγχος που προηγείται της άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβάνει λεπτομερή εξέταση όλων των επιστημονικών δεδομένων και συμπερασμάτων που απορρέουν από την έρευνα και ανάπτυξη του νέου φαρμάκου. Για αυτό το λόγο, το χρονικό διάστημα που απαιτείται από τις αρμόδιες αρχές για την επιθεώρηση όλων των στοιχείων, την εξαγωγή συμπερασμάτων και την τελική έγκριση, είναι κατά μέσο όρο 15 μήνες τόσο από το FDA όσο και το ΕΜΕΑ², αν και κάθε χρόνο παρατηρούνται μεγάλες αποκλίσεις ανάλογα με το φάρμακο, τη θεραπευτική κατηγορία, την προέλευση (προϊόν βιοτεχνολογίας ή όχι) ή το καθεστώς επιθεώρησης («ορφανό» φάρμακο, επιθεώρηση κατά προτεραιότητα, κ.αλ.)².

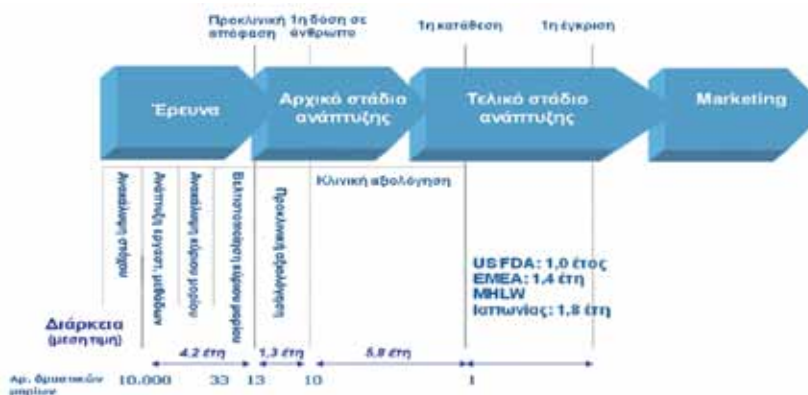
Τα τελευταία 50 χρόνια υπήρξε μία τεράστια πρόοδος στο τομέα της υγείας, τόσο στην κατανόηση όσο και στη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών ασθενειών. Μολαταύτα, η εκτεταμένη γνώση πάνω στην επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, (βιο)χημεία, βιοτεχνολογία, μέχρι και η αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, δεν έχουν αποτελέσει ικανές και αναγκαίες συνθήκες για την επίλυση όλων των παθολογικών καταστάσεων.

Η διαδικασία της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης, δηλαδή η διαδρομή από τη βασική ιδέα μέχρι τη κλινική χρήση ενός φαρμάκου, αποτελείται από 3 στάδια: α) ανακάλυψη, σχεδιασμός, σύνθεση και προκλινική έρευνα, β) κλινική έρευνα (Φάσεις I, II & III), και γ) περίοδος επιθεώρησης και έγκρισης κυκλοφορίας³ (Εικ. 1). Σήμερα, πάνω από 7.600 νέα φάρμακα βρίσκονται υπό έρευνα και ανάπτυξη παγκοσμίως τόσο από τη φαρμακοβιομηχανία όσο και από ερευνητικά κέντρα. Ο αριθμός αυτός είναι σημαντικά μεγαλύτερος από ότι πριν 5 ή 10 χρόνια (6.200 και 5.800 αντίστοιχα), παρότι η τελευταία τριετία 2004-2006 χαρακτηρίστηκε από στασιμότητα στον αριθμό των υπό έρευνα νέων φαρμάκων⁴. Ενδεικτικά, το 2007, οι τρεις πρώτες φαρμακευτικές εταιρείες με τα περισσότερα φάρμακα υπό έρευνα και ανάπτυξη ήταν οι GSK, Pfizer και Novartis, με 202, 179 και 172 νέα φάρμακα αντίστοιχα⁴.

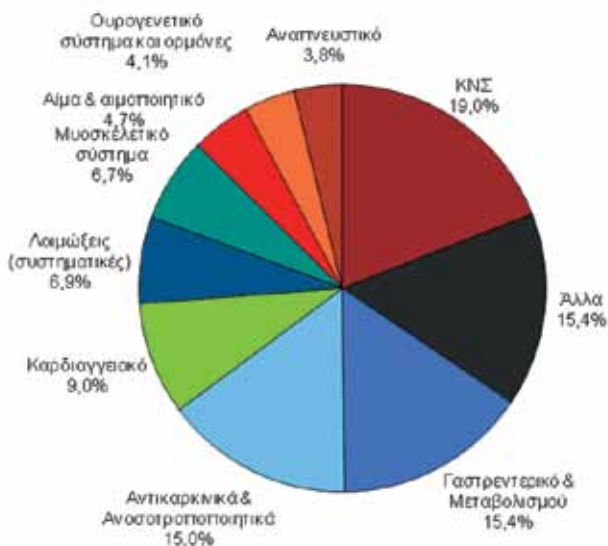
Το 70% των φαρμάκων αναπτύσσεται σήμερα με συμβατική τεχνολογία, ενώ το 30% με τη βοήθεια της βιοτεχνολογίας. Στη κατηγορία των κλασικών χημικών μορίων, η έρευνα επικεντρώνεται σήμερα κυρίως στην ογκολογία, στο γαστρεντερικό σύστημα, στις λοιμώξεις, στην καρδιολογία και στο ΚΝΣ^{3,4,5,6} (Εικ. 2). Στην κατηγορία των βιοτεχνολογικών προϊόντων, τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα εμβόλια και τα προϊόντα ανασυνδιασμένου DNA κατέχουν τις πρώτες θέσεις⁶.

Ο αριθμός των νέων φαρμάκων κατά τις φάσεις I, II & III της κλινικής έρευνας παρουσίασε το 2007 αύξηση 17,4%, 7,4% και 4,6% αντίστοιχα, σε σχέση με το 2006⁴. Ο αριθμός των κλινικών μελετών σημείωσε σημαντική αύξηση το 2007, σε σχέση με τη τελευταία ζετία, της τάξης του 35% τόσο σε μικρά (χημικά) μόρια όσο και σε προϊόντα βιοτεχνολογίας⁷. Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ενώ πριν 5 χρόνια το ποσοστό των κλινικών μελετών φάσεως I αποτελούσε το 24% του συνόλου των κλινικών μελετών, σήμερα το ποσοστό αυτό έχει αυξηθεί στο 37%. Αντιθέτως, μείωση σημείωσε το ποσοστό των φάσεων II, από 47% στο 39%, και των φάσεων III, από 29% σε 24% του συνόλου αντίστοιχα⁸. Επιπλέον, ο συνολικός αριθμός των υπό έρευνα φαρμάκων στη φάση της προκλινικής έρευνας εμφανίζει το 2007 μία κάμψη της τάξης του -4,3% σε σχέση με το 2006, γεγονός που επιτείνει τον πτωτικό αριθμό της τελευταίας τριετίας 2005-2007⁴.

Σήμερα εκτιμάται ότι το στάδιο της προκλινικής έρευνας για ένα νέο φάρμακο δι-



Εικ. 1. Η διαδικασία της φαρμακευτικής έρευνας & ανάπτυξης (www.cmr.org)

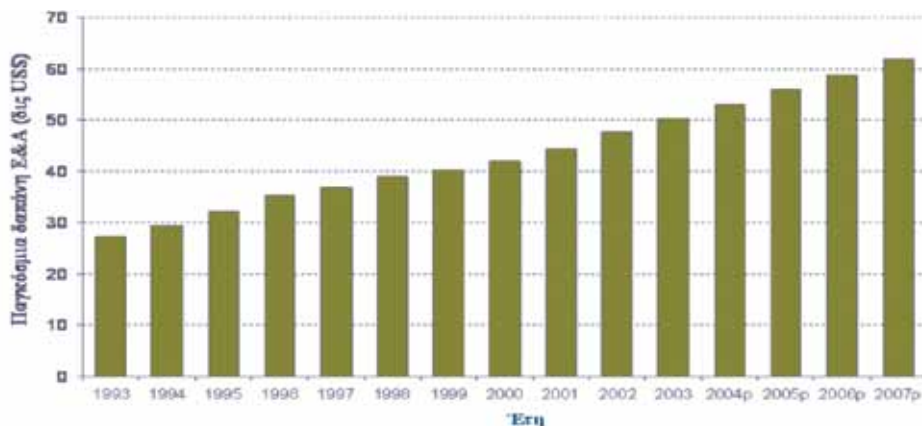


Εικ. 2. Κατανομή φαρμακευτικής έρευνας & ανάπτυξης ανά θεραπευτική κατηγορία. (www.cmr.org)

αρκεί κατά μέσο όρο 5,3 έτη, το στάδιο της κλινικής έρευνας 5,8 έτη και το στάδιο της αξιολόγησης και έγκρισης 1,4 έτη³ (Εικ. 1). Η διάρκεια ανάπτυξης δεν διαφέρει ιδιαίτερα ανάμεσα σε κλασικά χημικά μόρια και μοντέρνα προϊόντα βιοτεχνολογίας, αν και στα τελευταία οι φάσεις I και II είναι γενικά μακρύτερης διάρκειας⁹. Κατά το στάδιο της κλινικής έρευνας, οι φάσεις III έχουν τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια^{2,9}, ο δε χρόνος αναλώνεται κυρίως στην επιλογή των κέντρων, 12%, στην ένταξη ασθενών, 29%, και στην περίοδο θεραπείας, 17% του συνολικού χρόνου της μελέτης αντίστοιχα¹⁰. Σε σχέση με τη θεραπευτική κατηγορία, τα φάρμακα για το ΚΝΣ και τα αντινεοπλασματικά απαιτούν περισσότερο χρόνο ανάπτυξης, σε σχέση με φάρμακα άλλων θεραπευτικών κατηγοριών¹¹. Στο σύνολό της, η διάρκεια έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων δεν έχει αλλάξει ιδιαίτερα τη τελευταία 10-ετία, και κυμαίνεται γύρω στα 12 έτη^{3,7,12} (Εικ. 1).

Η δαπάνη για φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη αυξάνεται κατά μέσο όρο 10% ετησίως και έχει διπλασιασθεί κατά την τελευταία δεκαετία. Εκτιμάται ότι τα επόμενα χρόνια θα συνεχισθεί η ανοδική πορεία της δαπάνης για έρευνα. Το 2007, η φαρμακευτική βιομηχανία επένδυσε περισσότερο από 70 δις δολάρια για την ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων³ (Εικ. 3), επενδύοντας 12-20% του κύκλου εργασιών της σε νέα προϊόντα². Σήμερα, 5 από τις πρώτες 20 σε δαπάνες για την έρευνα βιομηχανίες παγκοσμίως είναι φαρμακευτικές². Οι κατηγορίες στις οποίες γίνεται η υψηλότερη επένδυση είναι το ΚΝΣ, η ογκολογία, η καρδιολογία και το γαστρεντερικό σύστημα³ (Εικ. 2), το μεγαλύτερο ποσοστό δαπάνης δε καταναλώνεται στη κλινική έρευνα^{2,3}. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι περίπου το 90% της φαρμακευτικής έρευνας (και της δαπάνης) επιτελείται στις ΗΠΑ και στην ΕΕ^{2,3}.

Το ποσοστό των νέων φαρμάκων που περνάνε με επιτυχία τα στάδια της ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα χαμηλό. Υπολογίζεται ότι μόλις σε 10 από κάθε 10.000 νέα δραστικά μόρια, που ερευνώνται προκλινικά, φτάνουμε στη φάση της κλινικής ανάπτυξης. Κάθε

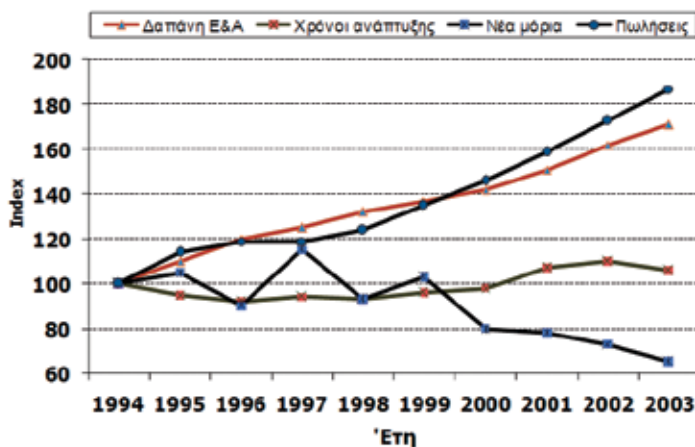


Εικ. 3. Παγκόσμια δαπάνη για φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη (www.cmr.org)

νέο φάρμακο που βρίσκεται σε κλινικές μελέτες έχει περίπου 10% πιθανότητες να λάβει τελικά άδεια κυκλοφορίας³ (Εικ. 1). Κατά μέσο όρο, μόνο το 20% των υπό δοκιμή φαρμάκων που εισέρχονται σε φάση I φτάνουν με επιτυχία στη φάση III¹³.

Αναμφίβολα, η επένδυση των εταιρειών στη φαρμακευτική έρευνα αυξάνεται με γοργό ρυθμό ετησίως^{3,14} (Εικ. 3), καταδεικνύοντας ότι, παρά τις επιστημονικές επιτυχίες και τις ανακαλύψεις, υπάρχει μία συνεχής ανάγκη για νέα φάρμακα και ολοένα αυξανόμενο ανθρώπινο και οικονομικό κεφάλαιο στην ιατρική έρευνα. Ενώ ο συνολικά απαιτούμενος χρόνος ανάπτυξης για νέα φάρμακα φαίνεται να έχει παραμείνει σταθερός κατά τη τελευταία δεκαετία, εν τούτοις το κόστος της έρευνας έχει αυξηθεί κατακόρυφα. Έτσι εξηγείται το γεγονός ότι το εκτιμώμενο κόστος ενός νέου φαρμάκου προσεγγίζει σήμερα το 1 δισ. δολάρια, ενώ ήταν στο ήμισυ 10 χρόνια νωρίτερα^{2,15,16}. Επίσης, το ποσοστό επιτυχούς κατάληξης της έρευνας, δηλαδή φαρμάκου με έγκριση κυκλοφορίας, παραμένει ιδιαίτερα χαμηλό^{2,3}. Παρά την ανάπτυξη της τεχνολογίας και την εξέλιξη στην ιατρική επιστήμη, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μείωση του αριθμού των νέων δραστικών συστατικών που είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση^{2,3}.

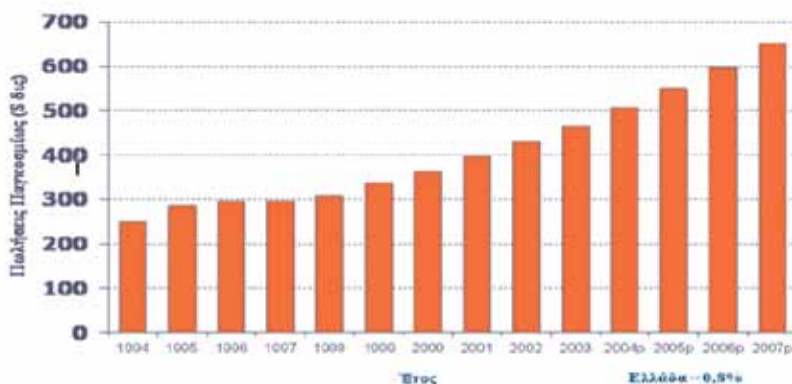
Συμπερασματικά, σήμερα συνεχίζεται η τάση των τελευταίων ετών προς αύξηση του κόστους της έρευνας και ανάπτυξης νέων φαρμάκων, αντιθέτως η απόδοση, δηλαδή ο αριθμός νέων φαρμάκων σε κυκλοφορία, μειώνεται³ (Εικ. 4). Ενώ ο χρόνος ανάπτυξης των φαρμάκων παραμένει ο ίδιος κατά τη τελευταία δεκαετία, οι διαδικασίες έχουν γίνει πιο πολύπλοκες και πιο ακριβές^{3,17} (Εικ. 4). Παρά το γεγονός ότι τα εργαλεία για την έρευνα που διαθέτει σήμερα η επιστημονική κοινότητα είναι σημαντικά περισσότερα απ' ό,τι παλαιότερα, εν τούτοις οι πιθανότητες επιτυχούς ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου παραμένουν ιδιαίτερα χαμηλές^{2,3} (Εικ. 4). Οι φαρμακευτικές εταιρείες, στην προσπάθειά τους να εμπλουτισθούν με νέα προϊόντα, αγοράζουν (license in) νέα δραστικά συστατικά από μικρότερες εταιρείες, με δαπάνες που επηρεάζουν αυξάνουν σημαντικά το συνολικό κόστος ανάπτυξης του νέου φαρμάκου^{18,19,20}. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα, το κόστος των νέων φαρμάκων, τόσο για τον καταναλωτή όσο και για το σύστημα υγείας, να αυξάνεται ετησίως, κάτι που φαίνεται και από τις πωλήσεις των φαρμάκων οι οποί-



Εικ. 4. Δαπάνη φαρμακευτικής έρευνας & ανάπτυξης, χρόνος ανάπτυξης, αριθμός νέων μορίων και συνολικές πωλήσεις παγκοσμίως (www.cmr.org)

ες έχουν διπλασιασθεί τη τελευταία δεκαετία^{2,3} (Εικ. 5). Η κατάσταση δεν φαίνεται να αλλάζει μεσοπρόθεσμα, και το χειρότερο είναι ότι αυτή η αυξημένη δαπάνη επηρεάζει βασικά το Δυτικό κόσμο (ΗΠΑ και ΕΕ). Σε αυτές τις γεωγραφικές περιοχές γίνεται η έρευνα, πάνω στην επιδημιολογία αυτών των χωρών και με μοναδικό λήπτη των πολιτών αυτών των περιοχών διότι, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, μόνο εκείνος είχε τη δυνατότητα να ανταποκριθεί οικονομικά στις νέες θεραπείες².

Το διαφαινόμενο αδιέξοδο, το οποίο ξεκινάει από τις αυξανόμενες ιατρικές ανάγκες (medical needs), το μεγαλύτερο κόστος της φαρμακευτικής έρευνας και το μεγάλο ποσοστό αποτυχίας, και καταλήγει στο αυξανόμενο κόστος της φαρμακευτικής περιθάλψης θα πρέπει να αντιμετωπισθεί συλλογικά, ρεαλιστικά και έγκαιρα, τόσο από τις ίδιες τις φαρμακευτικές εταιρείες, όσο και από τα εθνικά συστήματα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο.



Εικ. 5. Φαρμακευτική αγορά παγκοσμίως (www.cmr.org)

Στην πολύπλοκη και ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία της φαρμακευτικής έρευνας και ανάπτυξης, η συμμετοχή και η παραγωγικότητα της Ελλάδας είναι μη υπολογίσιμη. Η αναποτελεσματικότητα της Ελλάδας να αξιοποιήσει πλήρως τις δυνατότητές της και το εντός και εκτός συνόρων έμπυχο υλικό της έχει σαν αποτέλεσμα την περιορισμένη αποκομιδή οφέλους από τη φαρμακευτική έρευνα. Ενώ η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα έχει σήμερα ξεπεράσει τα 6 δις € και αυξάνεται με ρυθμό άνω του 5% ετησίως, αντιστοιχώντας σε περίπου 0,8% της παγκόσμιας αγοράς^{3,21} (Εικ. 5), οι πολυεθνικές φαρμακευτικές εταιρείες δεν επιστρέφουν το αντίστοιχο ποσοστό 12-20% που κατά μέσο όρο επαναεπενδύουν παγκοσμίως στη φαρμακευτική έρευνα^{2,22}, πιθανώς διότι δεν έχουν πεισθεί από ή δεν γνωρίζουν τις ερευνητικές δυνατότητες του Ελληνικού ερευνητικού δυναμικού. Οι Ελληνικές φαρμακευτικές εταιρείες, μετά τη φάση συρρίκνωσης των τελευταίων δεκαετιών, επικεντρώνονται στον εμπορικό τομέα ή/και στην παραγωγή γενόσημων φαρμάκων, τα δε ερευνητικά τους σχέδια είναι πολύ περιορισμένα. Τέλος, η αναμφισβήτητη ποιότητα της έρευνας του Ελληνικού ακαδημαϊκού χώρου και των άλλων ερευνητικών ιδρυμάτων, η οποία αποδεικνύεται από τις εκτεταμένες επιστημονικές δημοσιεύσεις, δεν έχει καταφέρει να βρει διέξοδο στην εφαρμογή και στη βιομηχανική παραγωγή.

Εκτιμάται ότι αν η Ελληνική Πολιτεία αποφασίσει να επέμβει στρατηγικά και να ενδυναμώσει τη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη, είτε ενθαρρύνοντας εγχώριες εταιρείες είτε προσελκύοντας την έρευνα πολυεθνικών εταιρειών, ιδιαίτερα στον τομέα της κλινικής έρευνας, πιθανώς αυτό να αποτελέσει και το μοναδικό «αντισταθμιστικό» μέτρο στην ολοένα αυξανόμενη φαρμακευτική δαπάνη, η οποία θα οδηγήσει συντομότερα σε αδιέξοδο «εύθραυστα» συστήματα υγείας, όπως το Ελληνικό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.fda.gov
2. Parexel's Bio/Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2007/2008
3. CMR International R&D Factbook, ISBN: 0-9522169-9 X, 2004, www.cmr.org
4. Pharmaprojects vol. 5.1, March 2007.
5. IMS LifeCycle R&D Focus
6. EvaluatePharma, www.evaluatepharma.com
7. Lehman Brothers, Pharma Pipeline Analysis, December 2005
8. Wood, "Diagnostics and Research Supplies", Bank of America, February 6, 2007
9. Tufts Center for the Study of Drug Development, December 2006
10. Cutting Edge Information, 2006, www.cuttingedgeinfo.com
11. Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report, December 2005
12. Federal Register US Government Printing Office
13. Ismail Kola and John Landis, August 2004
14. Kermani F., Marketing and PR in clinical research, ISBN: 1-905238-09-6, Institute of Clinical Research, 2006, www.instituteofclinicalresearch.org.
15. Total cost to develop a new prescription drug, The Tufts Center for the Study of Drug Development, Press Release 13 May 2003, <http://csdd.tufts.edu>
16. Mullin R., Drug Development Costs, Chemical Engineering News, Volume 81 (50), 2003
17. Salomeh Keyhani, Marie Diener-West and Neil Powe, Health Affairs 25, no2, 2006: p 461-468
18. Windhofer Information Inc, Windhofer's Strategic Transactions Database 2007, www.windhofer.com

19. Wood Mackenzie, April 2006
20. In Vivo: The Business and Medical report, “Drug Approvals in 2006”, January 2007.
21. IMS Helas, 2007
22. Kermani F., Risk evasion: the challenges ahead, European Biopharmaceutical Review, Spring 2006

Σύγχρονες Δεοντολογικές Προσεγγίσεις στην Έρευνα

Μιράντα Χ. Σιούτη

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την Επιστήμη και την Έρευνα, στις πρόσφατες εξαγγελίες του 7ου προγραμματικού πλαισίου, στοχεύει

στην εξασφάλιση συμμόρφωσης με όλες τις θεμελιώδεις δεοντολογικές αρχές, σε όλες τις ερευνητικές δραστηριότητες που διεξάγονται κάτω από ένα συγκεκριμένο προγραμματικό πλαίσιο.

Η δεοντολογία βελτιώνει την ποιότητα με την απαρχή εισαγωγή δεοντολογικών κανόνων αν και είναι συχνά δυσνόητη από τους ερευνητές διότι σχετίζεται με νομοθεσίες, κανόνες, εγκυκλίους και λοιπές νομοθετικές ρυθμίσεις.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προσπάθησε να αναπτύξει μια προοπτική περιγραφής δεοντολογικών διαδικασιών ελπίζοντας στην ευκαιρία ανακάλυψης της σχέσης δεοντολογίας - έρευνας.

Η δεοντολογία εξαρτάται τόσο από το δεοντολογικό πλαίσιο, όσο και από τη δεοντολογική συνέπεια και ευαισθησία. Η φήμη, για παράδειγμα, του ερευνητικού κέντρου δεν αρκεί για να εξαιρεθούν στοιχεία όπως το ιστορικό, τα προσωπικά δεδομένα, του συμμετέχοντος, κ.ά. Οι ερευνητές πρέπει να συνυπολογίζουν τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε κάθε ερευνητικό πρόγραμμα, όχι μόνο με τους όρους της επιστημονικής προόδου (δημοσιεύσεις, πρωτότυπες εργασίες κ.λ.π.) αλλά και με τους όρους της ανθρώπινης αξιοπρέπειας όπως π.χ. της επίδρασης στην καλλιέργεια και την κοινωνία. Είναι ένα μέτρο τιμότητας και σαφήνειας που διαφαίνεται στις προθέσεις των δεοντολογικών ομάδων που ασχολούνται με την έρευνα. Εξάλλου, μετά τον Κώδικα της Νυρεμβέργης όπου περιγράφηκε για πρώτη φορά η εθελοντική συμμετοχή, αρκετές διακηρύξεις (του Ελσίνκι, του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα ανθρώπινα δικαιώματα, της UNESCO, της Π.Ο.Υ.) εδραίωνουν την έννοια της Δεοντολογίας στην Έρευνα. Καμία παρότρυνση δεν νοείται, προκειμένου να δικαιολογήσει τη συμμετοχή σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα.

Η νομική βάση των δεοντολογικών απόψεων έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή το πλαίσιο των προγραμμάτων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής βασίζεται σε κοινή βάση αξιών οι οποίες καθορίζονται από τις θεμελιώδεις αρχές του Ευρωπαϊκού καταστατικού χάρτη. Αυτές οι αρχές περιλαμβάνουν τόσο την αναγκαιότητα να επιβεβαιώσουν την ελευθερία της έρευνας, όσο και την αναγκαιότητα να εργασθούν προς το συμφέρον των ατόμων που πρόκειται να συμμετάσχουν στην έρευνα. Σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό καταστατικό

χάρτη των θεμελιωδών αρχών οι συμμετέχοντες πρέπει να γίνονται αποδεκτοί με τον απαιτούμενο σεβασμό αφενός μεν για τη σωματική και πνευματική τους κατάσταση, αφετέρου δε για την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων. Σημειώνουμε ότι στους τομείς της Ιατρικής και Βιολογίας πρέπει να γίνεται ιδιαίτερα σεβαστή η ελευθερία της πληροφορημένης συγκατάθεσης του συμμετέχοντος, σύμφωνα με όλες τις νομικές διαδικασίες. Αυτά τα δεδομένα πρέπει να επεξεργάζονται με ανιδιοτέλεια για εξειδικευμένους σκοπούς και στη βάση του σκεπτικού που αφορά τον συμμετέχοντα.

Είναι αναφαίρετο δικαίωμα της πρόσβασης στα δεδομένα που αφορούν τον συμμετέχοντα, καθώς και το δικαίωμα να τα διορθώσει.

Η διαπίστωση της συμμόρφωσης προς αυτούς τους κανόνες θα ελέγχεται από ανεξάρτητη αρχή. Οι δεοντολογικές ομάδες επανεξέτασης ερευνητικών προγραμμάτων στην Ε.Ε. συνίστανται από ειδικούς σε διάφορους τομείς, όπως νομικής, κοινωνιολογίας, φιλοσοφίας και δεοντολογίας, ψυχολογίας, πληροφορικής, ιατρικής, μοριακής βιολογίας και κτηνιατρικής. Επίσης, μπορεί να είναι προσκεκλημένοι πολιτικοί παράγοντες και αντιπρόσωποι των ασθενών.

Οι ανωτέρω ειδικοί είναι ισότιμοι με τους επιστημονικούς αξιολογητές στην Ε.Ε. και υπόκεινται στις ίδιες υποχρεώσεις συμπεριλαμβανομένων και αυτών της εμπιστευτικότητας και της σύγκρουσης συμφερόντων.

Οι εν λόγω ομάδες είναι πολυπαραγοντικές και πολυτομεακές.

Σε γενικές γραμμές, η βιοηθική και οι επιστήμες της ιατρικής και υγείας αντιπροσωπεύονται σε μεγαλύτερα ποσοστά από τις ανθρωπιστικές και τεχνολογικές επιστήμες.

Επίσης το 45% προέρχεται από τους τομείς της βιοϊατρικής και γενετικής.

Γίνονται μόνιμες προσπάθειες για όσο το δυνατόν από περισσότερες χώρες της Ε.Ε. ένταξης ατόμων σ' αυτές τις δεοντολογικές ομάδες.

Υπάρχει σημαντική εκπροσώπηση μεγάλων και ισχυρών Κρατών-Μελών όπως Γερμανία, Αγγλία και Γαλία. Έχει αυξηθεί όμως σημαντικά και η συμμετοχή νέων Κρατών-Μελών της Ε.Ε. (Εστονία, Πολωνία, Μάλτα, Ρουμανία). Υπάρχει επίσης σταθερή εκπροσώπηση των μικρών Κρατών-Μελών, όπως του Βελγίου, της Ιρλανδίας και της Σουηδίας.

Κατά την επανεξέταση και αναθεώρηση των δεοντολογικών θεμάτων, ετέθησαν διλήμματα, όπως κατά πόσον εφαρμόζονται οι σχετικές Ευρωπαϊκές οδηγίες και διεθνείς συνθήκες, κατά πόσον ζητείται η αποδοχή των ΕΕΔ, κατά πόσον υπάρχει ισορροπία μεταξύ των ερευνητικών σκοπών και των μέσων που θα χρησιμοποιηθούν.

Τα κοινά προβλήματα που σχετίζονται με τη δεοντολογία στην έρευνα σχετίζονται με την έλλειψη συνέπειας, τις παραλήψεις στην περιγραφή ασφαλιστικής κάλυψης, στην αποφυγή πληροφόρησης κατά τη διαχείριση επιπρόσθετων ευρημάτων, στην αποφυγή πληροφόρησης τυχόν κινήτρων (οικονομικών κ.α.). Επίσης, στην παράλειψη περιγραφής πραγματικού και αμέσου οφέλους, σε θέματα σχετιζόμενα με παιδιά. Τέλος, η αποτυχία περιγραφής της αιτιολόγησης να συμπεριληφθούν στα εν λόγω προγράμματα οι αναπυσόμενες χώρες και εάν τα τελικά οφέλη θα φθάσουν σ' αυτές τις χώρες.

Ακολουθεί η διαδικασία αναθεώρησης ηθικών θεμάτων και η εφαρμογή της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 95/46/EC για την προστασία των συμμετεχόντων.

Η προστασία των προσωπικών δεδομένων, αναφέρεται στην εξελισσόμενη σχέση μεταξύ των τεχνολογικών ευκαιριών και του νομίμου δικαιώματος στη μυστικότητα, συλλογή, και γενικώς διαχείριση των στοιχείων.

Οι πλέον κοινές πηγές των στοιχείων που επηρεάζονται από δεδομένα προσωπικών

θεμάτων είναι οι πληροφορίες για θέματα υγείας, τα ποινικά αδικήματα, οι πληροφορίες για τα οικονομικά θέματα, οι γενετικές πληροφορίες, οι πληροφορίες εντοπιότητας και οι πολιτισμικές πληροφορίες.

Συμπερασματικά, το ηθικό δίδαγμα και ο τελικός στόχος για τους Ερευνητές είναι: η συνύπαρξη κοινού οράματος Δεοντολογίας και Έρευνας.

Η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα από την εποχή του Ιπποκράτη έως σήμερα Σύγχρονη εποχή – Κλινικές μελέτες

Π.Ν. Ζηρογιάννης, Σιμ. Προβατοπούλου

*“Knowing is not enough; we must apply
Willing is not enough; we must do.”*

“Goethe”

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η σχέση Γιατρού-Ασθενούς προσδιορίζεται με σαφήνεια στον όρκο του Ιπποκράτη, ενώ η δημοσίευση των Αρχών της Ιατρικής Ηθικής το 1980 από την Αμερικανική Ιατρική Εταιρία (AMA) τονίζει την ιδιαίτερη σημασία της σχέσης τους.

Η Ιατρική, ως λειτούργημα, στο βασικό της πυρήνα εμπεριέχει έναν ηθικό νόμο, ο οποίος εκφράζει ένα σύμφωνο εμπιστοσύνης μεταξύ Γιατρού- Ασθενούς. Αυτό το σύμφωνο υποχρεώνει το γιατρό να είναι επαρκής και ικανός και να χρησιμοποιεί αυτήν την ικανότητά του προς όφελος του ασθενούς. Ο γιατρός, συνεπώς, είναι υποχρεωμένος να λειτουργεί, πνευματικά και ηθικά, ως σύμβουλος του ασθενούς, ανεξάρτητα από κάθε εξωτερική επίδραση.

Στην ανασκόπηση αυτή θα αναφερθεί η σχέση του γιατρού με τα φάρμακα, όπως εκφράζεται στη σύγχρονη εποχή μέσα από τις κλινικές μελέτες, οι οποίες, στο μεγαλύτερο ποσοστό τους επιχορηγούνται από τις φαρμακευτικές εταιρίες (ΦΕ). Συχνά, η σχέση του γιατρού με τις ΦΕ και τη χρήση των φαρμάκων διαμορφώνει και το στενό πλαίσιο μέσα στο οποίο δοκιμάζεται η σχέση Γιατρού- Ασθενούς.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στη διαχρονική πορεία της Ιατρικής, από την εποχή του Ιπποκράτη μέχρι τα μέσα του 20ού αιώνα, οι διαπροσωπικές σχέσεις Γιατρού- Ασθενούς ουσιαστικά δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η Ιπποκρατική, αλλά και η μετέπειτα Ιατρική, ήταν απλή στην εφαρμογή της, σχετικά ασφαλής και φθηνή. Οι γιατροί απολάμβαναν εκτίμηση από τους ασθενείς δυσανάλογα μεγάλη, σε σχέση

με την αναμενόμενη θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους. Οι αποφάσεις τους ήταν καθοριστικές και η συμπεριφορά τους πατερναλιστική.

Παράλληλα, η διαχρονική εξέλιξη της διαγνωστικής και θεραπευτικής ιατρικής σκέψης πέρασε από πολλά στάδια, κάθε ένα από τα οποία είχε τα δικά του χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Για παράδειγμα, πριν από δυο γενεές, οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές και θεραπευτικές ενδείξεις, στην ιατρική πράξη, προέρχονταν από την προσωπική εμπειρία των αρχαιότερων γιατρών, ενώ πριν από μία γενεά, οι ενδείξεις ήταν αποτέλεσμα συναίνεσης μερικών από τους αρχαιότερους γιατρούς.

Σταδιακά, οι σχέσεις Γιατρού- Ασθενούς, αλλά και η διαγνωστική και θεραπευτική σκέψη, άλλαξαν ριζικά. Η σύγχρονη Ιατρική είναι σύνθετη στην εφαρμογή της, σημαντικά πιο αποτελεσματική, δυνητικά πιο επικίνδυνη και ασφαλώς πολύ πιο ακριβή.

Σήμερα, αυτό το συμβόλαιο εμπιστοσύνης φαίνεται ότι κλονίζεται, καθώς ο γιατρός δέχεται (ενίοτε χωρίς να ανθίσταται) τις “ενημερωτικές πιέσεις” των ΦΕ για την επιλεκτική συνταγογράφηση των φαρμάκων τους.¹⁻⁴

Αναμφισβήτητα, δεν υπάρχουν προφήτες που μπορούν να προβλέψουν το μέλλον. Οι σύγχρονοι όμως θιασώτες της Ιπποκρατικής Ηθικής, οι οποίοι, όπως λένε οι ποιητές, έχουν «*πάντα ανοιχτά, πάντα άγρυπνα τα μάτια της ψυχής τους*», γνωρίζουν την κοινωνικο-ιατρική πραγματικότητα της εποχής τους. Μια πραγματικότητα που έχει απομακρύνει το νέο γιατρό από τις Ιπποκρατικές Αρχές και τον οδηγεί στην αναζήτηση νέων δρόμων εύκολου και γρήγορου πλουτισμού. Για όλα αυτά, ο Γ. Παπανικολάου είχε πει: «*Το ιδανικό μου δεν είναι να πλουτίσω, ούτε να ζήσω ευτυχής, αλλά να εργασθώ, να δράσω, να δημιουργήσω, να κάμω κάτι αντάξιο ενός ανθρώπου ηθικού και δυνατού*».

Αλήθεια, πόσο οδυνηρή μπορεί να είναι για τον ιδεολόγο γιατρό η εμπειρία της αποκαθήλωσής του από το θρόνο που τον είχαν τοποθετήσει οι Ιπποκρατικές Αρχές;

Είναι χιλιοειπωμένο, γιατί η αλήθεια του είναι διαχρονική: χρειάζονται πολλά χρόνια για να κτιστεί η καλή φήμη και μόνο λίγες ώρες για να καταστραφεί.

Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΠΟΧΗ

Φθάσαμε, έτσι, στη σύγχρονη εποχή, της πληροφορικής και της ηλεκτρονικής (e) –ιατρικής, μια εποχή στην οποία η εξειδίκευση στην κλινική πρακτική και η ταχύτητα παραγωγής και διάδοσης των γνώσεων αποκτούν ημέρα με την ημέρα όλο και πιο εκρηκτικές διαστάσεις. Ο αριθμός των μελετών που δημοσιεύονται στα βιοϊατρικά περιοδικά αυξάνεται με γεωμετρική πρόοδο. Το 1966 ανακοινώθηκαν αποτελέσματα από 100 μελέτες, οι οποίες το 1995 έφθασαν τις 10.000.⁵ Στο MEDLINE υπάρχουν σήμερα πάνω από 15 εκατομμύρια αναφορές, ενώ κάθε εβδομάδα προστίθενται 10.000 έως 20.000 νέες τυχαίοποιημένες μελέτες.⁶ Αντίστοιχα, στη βιβλιοθήκη Cochrane έχουν καταγραφεί 350.000 μελέτες.⁷

Η εκθετική αύξηση του αριθμού των δημοσιεύσεων κατέστησε δύσκολο, αν όχι αδύνατο, για τον κλινικό γιατρό το έργο της παρακολούθησης και ενημέρωσής του σε όλες τις σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές ιατρικές εξελίξεις. Στο πλαίσιο αυτό, η προοδευτική αύξηση των επιστημονικών δεδομένων συνεχώς αναδιαμορφώνει και τροποποιεί τα σύνθετα ιατρικά προβλήματα που έχουν σχέση με τη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις, η λήψη μιας ιατρικής απόφασης κατευθύνεται από πολλά σχετικά άρθρα, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους στο σχεδιασμό,

στην ποιότητα της μεθοδολογίας, στον πληθυσμό που μελετήθηκε, στις παρεμβάσεις ή στις δοκιμασίες που έγιναν και στην κατάσταση που αντιμετωπίζουν.⁸ Επειδή, συχνά, η λήψη μιας ιατρικής απόφασης, ακόμη και αν στηρίζεται σε καλά σχεδιασμένη μελέτη, μπορεί να αμφισβητηθεί ή και να απορριφθεί με την πάροδο του χρόνου,⁹ οι κλινικές αποφάσεις εξαρτώνται από τη διενέργεια συνεχώς νέων μελετών, οι οποίες δυνατόν θα παρέχουν διαφορετικές απαντήσεις στις ίδιες ερωτήσεις.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η αυξημένη ευαισθητοποίηση και οι απαιτήσεις για εκπαίδευση των γιατρών, αλλά και του πληθυσμού, έχουν οδηγήσει στην ανάγκη δημιουργίας *συστάσεων ή οδηγιών*, οι οποίες πρέπει να διαμορφώνονται σε ένα πλαίσιο επιστημονικής διαφάνειας, να είναι κατανοητές, αποδεκτές από όλους και το κυριότερο ευπρόσιτες και στο κοινό. Για το λόγο αυτό, πολλές ειδικές Ιατρικές Εταιρείες έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στη δημιουργία των Οδηγιών Κλινικής Πρακτικής (Clinical Practice Guidelines, CPG).¹⁰

Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ανασκόπησης θα επικεντρωθεί στις CPG που δημιούργησε ο Εθνικός Οργανισμός Νεφρού (National Kidney Foundation, NKF), μέσω των Kidney Disease Outcome and Quality Initiative (K/DOQI), δεδομένου ότι η εμπειρία μας αναφέρεται σε αυτές. Πιστεύουμε, όμως, ότι η κριτική μας έχει εφαρμογή και στις CPG όλων των ειδικοτήτων

Ο ορισμός της έννοιας Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής δόθηκε πριν 17 χρόνια από το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine, IOM) των ΗΠΑ, ως «*συστηματική έκφραση των δεδομένων, με στόχο τη διευκόλυνση του κλινικού γιατρού και του ασθενούς στη λήψη απόφασης για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής υγείας σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις*».¹¹

Οι CPG διαιρέθηκαν σε τρία τμήματα: Το πρώτο περιέλαβε εκείνες που στηρίζονται σε αποδείξεις (evidence-based). Το δεύτερο είναι ένα νέο τμήμα, το οποίο στηρίζεται σε γνώμες ειδικών (opinion-based statement), ή σε συναινετικές θέσεις των μελών των ομάδων εργασίας και το οποίο καλείται Συστάσεις Κλινικής Πρακτικής (*Clinical Practice Recommendations, CPR*). Επειδή οι CPR στηρίζονται σε υποκειμενικές απόψεις, δεν πρέπει να θεωρείται ότι παρέχουν επαρκείς αποδείξεις για να επιτρέψουν την εισαγωγή κλινικά μετρούμενων παραμέτρων. Το τρίτο τμήμα περιέχει ερευνητικές προτάσεις (research recommendations) για τις CPG και τις CPR.

Οι CPG είναι αποτέλεσμα συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, κριτικής ανάλυσης και αξιολόγησης του συνόλου των πρωτογενών ερευνητικών και κλινικών μελετών, καθώς και των μετα-αναλύσεων.¹⁰ Η διεργασία αυτή αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στην επιλογή και στην ανάλυση της βιβλιογραφίας, με σκοπό τη διαπίστωση αποδείξεων ή των δεδομένων εκείνων, τα οποία θα εξασφαλίσουν την παροχή της καλύτερης φροντίδας υγείας, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ).

Το τελικό κείμενο των CPG και των CPR δόθηκε στο κοινό για συζήτηση και κριτική. Παρά τις συντονισμένες προσπάθειες διαμόρφωσης των CPG και μετάδοσής τους στο διεθνή ιατρικό χώρο, ο σκοπός τους δεν θα έχει επιτελεστεί παρά μόνο όταν γίνουν αποδεκτές από τους γιατρούς, εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πράξη σε όλους τους ασθενείς και καταστεί δυνατή η μέτρηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Πράγματι, οι CPG μετά τη δημοσίευσή τους ξεσήκωσαν θύελλα ενθουσιασμού στην ιατρική κοινότητα.¹² Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται με γεωμετρική πρόοδο. Αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι ενώ προ 20ετίας δεν υπήρχαν, το Ινστιτούτο για την Έρευνα και την Ποιότητα της Υγείας (Agency for healthcare research and quality) δημοσίευσε πρόσφατα πάνω από 2.500 CPG,¹³ σε όλες τις ειδικότητες της ιατρικής.

Στόχος αυτών των CPG είναι η βελτίωση της έκβασης των ασθενών, μέσω της εφαρμογής των καλύτερων κλινικών δεδομένων, τα οποία παρέχουν επαρκείς αποδείξεις, ώστε να ορίζουν και καθοδηγούν τις ενέργειες των γιατρών.¹¹ Οι CPG θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως εργαλεία για τον περιορισμό των μεταβολών που παρουσιάζει η έκβαση, κυρίως όταν αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από πτωχή έκβαση.¹⁴

Οι CPG αποτελούν βασική παράμετρο της ιατρικής γνώσης και πρακτικής και ως τέτοιες πρέπει να αντιμετωπίζονται. Αποτελούν μια μορφή της σύνθετης έννοιας των αποδείξεων και ως τέτοιες εμπεριέχονται στις άλλες μεθόδους, όπως είναι η αφηγηματική (narrative review) και η συστηματική ανασκόπηση, η μετα-ανάλυση, η ανάλυση απόφασης (decision analysis), η ανάλυση κόστους- ωφέλειας, ο αλγόριθμος και το πρωτόκολλο.

Από την άλλη πλευρά, τόσο οι κλινικοί όσο και οι ερευνητές μπορούν να βοηθηθούν από μια μορφή περίληψης, η οποία θα προσδιορίζει τις περιοχές του θέματος που απαιτούν διερεύνηση, ή που παραμένουν αβέβαιες. Δεδομένου ότι για τον κλινικό είναι δύσκολο να αναζητήσει και να ανασκοπήσει όλες τις πρωτογενείς μελέτες,^{15,15a} τα άρθρα ανασκόπησης αποτελούν μια σημαντική πηγή συλλογής των πληροφοριών που είναι αναγκαίες για τη λήψη μιας απόφασης σε συγκεκριμένο θέμα.¹⁶

Οι CPG μπορεί να έχουν και εκπαιδευτικό χαρακτήρα και να μοιάζουν στο σημείο αυτό με τα κλασικά συγγράμματα (textbooks), πέρα από τη βοήθεια που παρέχουν στο γιατρό ως προς την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Υπάρχουν, όμως, μεταξύ τους και διαφορές. Τα κείμενα στα κλασικά συγγράμματα έχουν συνήθως έναν ή δυο συγγραφείς, οι οποίοι θεωρούνται ειδικοί στο θέμα που περιγράφουν. Υπάρχουν πολλά κλασικά συγγράμματα, τα οποία καλύπτουν λίγο ή πολύ το ίδιο θέμα, από διαφορετική όμως οπτική γωνία, ανάλογα με το ειδικό ενδιαφέρον του συγγραφέα. Παρόλο που, μέσα από τις εισηγήσεις τους, πολλοί συγγραφείς εκφράζουν την προσωπική τους εμπειρία όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση, αποφεύγουν να καλύπτουν πλήρως τα ειδικά θέματα, δίνοντας στον αναγνώστη τη δυνατότητα να λάβει τη δική του απόφαση. Τονίζεται ότι η ενημέρωση στα συγγράμματα σταματά λίγο πριν την έκδοσή τους. Οι συγγραφείς είναι ελεύθεροι να κάνουν προβλέψεις ως προς την πιθανή εξέλιξη στο θέμα που διαπραγματεύονται, στηριζόμενοι σε αδημοσίευτα δεδομένα. Τα κλασικά συγγράμματα ενισχύονται οικονομικά από εκδότες, οι οποίοι εκμεταλλεύονται το προϊόν με στόχο το κέρδος, ή τουλάχιστον την επιστροφή των χρημάτων που διέθεσαν για την έκδοσή τους.¹³

Αντίθετα, οι CPG διαμορφώνονται από ειδικούς, οι οποίοι συγκροτούν μια ομάδα εργασίας. Οι ειδικοί, συχνά, επιχορηγούνται από τις ΦΕ, με τις οποίες έχουν ενεργό ή φαινομενική σύγκρουση συμφερόντων (Conflict of interest, COI), λόγω της συμμετοχής τους σε μελέτες έκβασης των ασθενών. Η μελέτη της βιβλιογραφίας που ανασκοπείται από τους ειδικούς έχει προεπιλεγεί από ειδικό προσωπικό. Για όλες τις μελέτες υπάρχει μια καταλυτική ημερομηνία δημοσίευσης, μετά την οποία δεν μπορεί να περιληφθεί καμιά εργασία. Επειδή από τη συλλογή- μελέτη των εργασιών μέχρι τη δημοσίευση των CPG μεσολαβεί αρκετός χρόνος, συμπεραίνεται ότι οι CPG είναι σε πολλά σημεία

παρωχημένες. Οι CPG στο σύνολό τους επιχορηγούνται σιωπηρά ή κατηγορηματικά από τις ΦΕ, μέσω των ειδικών Ιατρικών Εταιρειών. Οι επιχορηγήσεις δεν γίνονται για λόγους ανθρωπιστικούς, αλλά οι φαρμακοβιομηχανίες αναμένουν επιστροφή των χρημάτων τους, μέσω της αύξησης των πωλήσεων των προϊόντων τους, η οποία στηρίζεται στην εφαρμογή των συστάσεων των CPG.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ CPG ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Μετά την αποδοχή και την ευρεία κλινική εφαρμογή των CPG, το ερώτημα που ανακύπτει είναι το ακόλουθο: Χρειαζόμαστε πράγματι τις CPG;

Επιπλέον, πως μπορεί να εξασφαλιστεί ότι γίνεται λελογισμένη χρήση τους, με γνώμονα πάντα το συμφέρον του ασθενούς; Το ακόλουθο περιστατικό αποτυπώνει ανάγλυφα την ανάγκη μελέτης του θέματος σε βάθος.

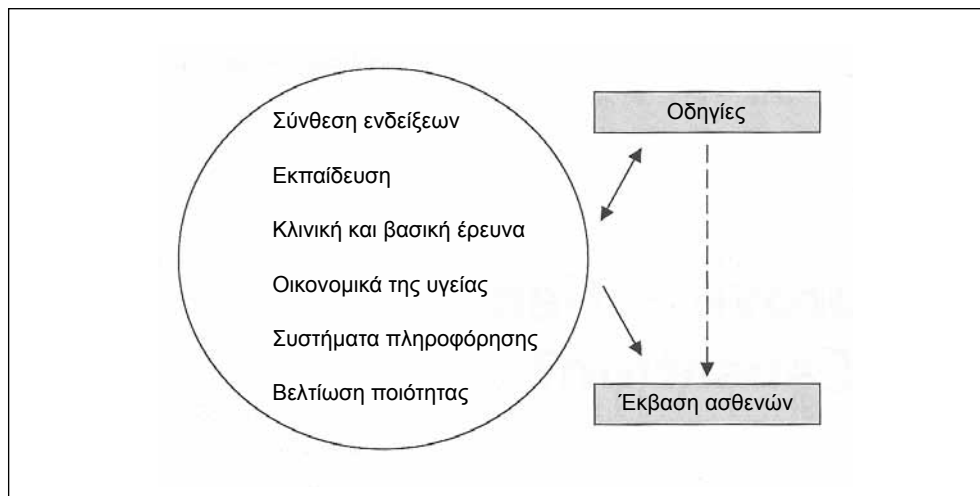
Στις 14 Δεκεμβρίου του 1799, ο Πρόεδρος των ΗΠΑ, που εκτιμήθηκε περισσότερο από όλους, ο George Washington, δολοφονήθηκε από τους γιατρούς του. Δώδεκα ώρες προ του θανάτου του, έγινε αφαίμαξη κατά την οποία αφαιρέθηκαν 2,4 L αίμα, μετά από οδηγία του θεράποντος ιατρού, για την αντιμετώπιση νόσου, η οποία είχε διαγνωσθεί ως βακτηριακή τραχειίτιδα. Την ίδια περίοδο, ένας νέος γιατρός είχε εισάγει την τραχειοστομία, μέθοδος η οποία απερρίφθη από τον υπεύθυνο γιατρό της ομάδας των θεραπόντων. Μια πρώτη διαπίστωση οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αυστηρή προσήλωση στην εφαρμογή των «σταθερών οδηγιών» δολοφόνησε τον Πρόεδρο των ΗΠΑ.¹²

Το ερώτημα αν η παρουσία των CPG έχει αληθή επίδραση στην έκβαση των ασθενών, προϋποθέτει την κατανόηση όλων των οδών, μέσω των οποίων αυτές επηρεάζουν την έκβαση με άμεσο ή έμμεσο τρόπο.¹⁴ Δεν υπάρχουν, προς το παρόν, ουσιαστικές αποδείξεις που υποστηρίζουν ότι οι CPG συνδέονται άμεσα με τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών ή ακόμη ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ τους.¹⁷ Με δεδομένο ότι η εφαρμογή των CPG οδηγεί στην εκδήλωση συμβαμάτων, τα οποία μεταβάλλουν το εσωτερικό περιβάλλον στο οποίο εφαρμόζονται, είναι δυνατό να διατυπωθεί η άποψη ότι βελτιώνουν την έκβαση των ασθενών (Εικ. 1.).

Σε κάθε περίπτωση, ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει όχι μόνο τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία των CPG, αλλά και τις δυνάμεις που λειτούργησαν πίσω από αυτές, καθώς και τον κίνδυνο που εμπεριέχουν για τον κλινικό γιατρό κατά την άσκηση της ιατρικής. Από την άλλη πλευρά, για ποιο λόγο ο πολυάσχολος γιατρός, ο οποίος θέλει να προσφέρει στον ασθενή του τις καλύτερες υπηρεσίες, πρέπει να συμβουλευτεί τις CPG, που στηρίζονται στην έρευνα των τελευταίων ετών και να μην ανατρέξει στο PubMed ή στο UpToDate και να αναζητήσει την πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία;

Αναμφισβήτητα, υπάρχει αυξημένος αριθμός εναλλακτικών μεθόδων θεραπείας για τις διάφορες παθήσεις, ενώ παράλληλα και το κόστος της ιατρικής φροντίδας αυξάνει προοδευτικά. Επειδή σε όλες τις χώρες, ανεξάρτητα από το ισχύον σύστημα υγείας, οι πηγές είναι περιορισμένες, είναι αναγκαία η ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της έκβασης.

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν ληφθεί σοβαρές πρωτοβουλίες για τη βελτίωση της παροχής φροντίδας υγείας στους ασθενείς. Υποστηρίζεται έντονα ότι η αυστηρή εφαρμογή αυτών των πρωτοβουλιών, σε συνδυασμό με τις CPG, οι οποίες στηρίζονται σε αποδείξεις, έχει μειώσει σημαντικά τη διακύμανση της ποιότητας της παρεχόμενης



Εικ. 1. Σχηματική παράσταση των ενεργειών που δημιουργούνται από την εφαρμογή των CPG, οι οποίες επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών.

φροντίδας, έχει βελτιώσει την έκβαση των ασθενών και έχει συμβάλει στην αποτελεσματικότερη παροχή της φροντίδας υγείας.

Καθώς συμπληρώνονται και εμφανίζονται συνεχώς νέες μελέτες, οι παλαιές συχνά ακυρώνονται, ενώ άλλες αποκτούν ευρεία επιστημονική αποδοχή. Η αφομοίωση των νέων πληροφοριών παριστά μια δύσκολη πρόκληση για το γιατρό, τη στιγμή που η ανάγκη παροχής σύγχρονων υπηρεσιών υγείας αυξάνει συνεχώς. Αυτές οι μεταβολές αλλάζουν το θεραπευτικό τοπίο και δοκιμάζουν την ικανότητα του γιατρού να παραμένει σύγχρονος και το κυριότερο να διατηρεί σταθερή και σε υψηλά επίπεδα την παροχή ιατρικής φροντίδας υγείας στον ασθενή.¹⁸ Όλες αυτές οι πιέσεις έχουν ως συνέπεια, πολλοί γιατροί να χρησιμοποιούν τους αντιπροσώπους των ΦΕ, προκειμένου να ενημερωθούν για τις πρόσφατες μελέτες.

Η Αμερικάνικη Νεφρολογική Εταιρεία, στην προσπάθειά της να συγκεντρώσει τα διάσπαρτα επιστημονικά δεδομένα, δημιούργησε εκπαιδευτικούς μηχανισμούς εκμάθησης, οι οποίοι ελαχιστοποιούν το επιστημονικό φορτίο και παρέχουν στο Νεφρολόγο ένα αίσθημα ασφαλείας ότι το υλικό που τους προσφέρεται έχει υποστεί αυστηρή κριτική και, το σημαντικότερο, έχει ελαχιστοποιήσει την αμιγή εμπορική παράμετρο.¹⁸

Οι οδηγίες φροντίδας του ασθενούς (Patient Care Guidelines, PCG), όταν δημιουργούνται με αμιγώς επιστημονικά κριτήρια, έχουν τη μορφή της βασισμένης σε αποδείξεις φροντίδας του. Παρόλα αυτά, αυτή είναι μια αμφιλεγόμενη περιοχή όπου η ιατρική και το εμπορικό ενδιαφέρον συγκρούονται και, όπως φαίνεται από την πλούσια βιβλιογραφία, η σύγκρουση αυτή είναι έντονη, με τη διαφορά ότι η έκβασή της δεν διαφαίνεται προς το παρόν.

Ο ΝΚΦ, για παράδειγμα, δημοσίευσε τις πρώτες οδηγίες (Dialysis Outcomes Quality Initiative, DOQI) το 1995. Η πρώτη ομάδα των CPG που δημιούργησαν τα DOQI αφορούσε στην επάρκεια της αιμοκάθαρσης (ΑΚ), της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ), των

αγγειακών προσπελάσεων και της αναιμίας και δημοσιεύθηκε το 1997, ενώ το 2000 κυκλοφόρησε η πρώτη αναθεώρησή τους.¹⁹ Η ευεργετική επίδραση των CPG στην ποιότητα της παροχής ιατρικής φροντίδας στους ασθενείς σε ΧΑ έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες.²⁰ Έκτοτε, έχουν δημοσιευθεί δώδεκα τεύχη με κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες αναλύουν αντίστοιχες επιπλοκές της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN). Ο αναγνώστης μπορεί να αναζητήσει το σύνολό των οδηγιών στην ιστοσελίδα του NKF K/DOQI <http://www.kidney.org>

Κατά τη διάρκεια της δημιουργίας των οδηγιών των DOQI έγινε αντιληπτό ότι, προκειμένου να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών, έπρεπε πρώτα να βελτιωθεί η κατάσταση της υγείας εκείνων που εντάσσονται σε ΑΚ. Με τον τρόπο αυτό θα δινόταν μεγαλύτερη δυνατότητα βελτίωσης της έκβασης όλων των ασθενών με ΧΝΝ. Για την υλοποίηση αυτής της τόσο φιλόδοξης θέσης, οι οδηγίες έπρεπε να συμπεριλάβουν όλο το φάσμα της ΧΝΝ, το οποίο στα DOQI αναφέρεται με τον όρο ΑΚ (Dialysis) και το 1999 αντικαταστάθηκε από τον όρο Νόσος (Disease). Έκτοτε, η πρωτοβουλία αυτή αναφέρεται ως Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).²¹

Παράλληλα με τα παραπάνω, διάφοροι οργανισμοί πολλών κρατών άρχισαν να δημιουργούν τις δικές τους CPG. Οι βασικές από αυτές είναι οι Ευρωπαϊκές (European Best Practice Guidelines, EBPG), οι Καναδικές (Canadian Society of Nephrology, CSN) και της Αυστραλίας-Νέας Ζηλανδίας.²² Σε όλες τις περιπτώσεις, οι γενικές συστάσεις των CPG ήταν ίδιες με εκείνες των K/DOQI, με μόνες διαφορές στους στόχους και στην ένταση των αποδείξεων. Από το γεγονός αυτό έγινε αντιληπτό, μεταξύ των ειδικών που ασχολούνταν με τη δημιουργία των CPG, ότι αυτές θα έπρεπε να είναι περισσότερο ομοιόμορφες και να εξασφαλίζουν μια σφαιρική προσέγγιση του θέματος.

Έτσι, μετά τις αρχικές συναντήσεις, προέκυψε η ανάγκη δημιουργίας μιας νέας πρωτοβουλίας, η οποία ονομάστηκε: Πρωτοβουλία για τη σφαιρική βελτίωση της έκβασης των ασθενών με ΧΝΝ (Kidney Disease Improving Global Outcomes, K/DIGO), οι αρχές λειτουργίας της οποίας κυκλοφόρησαν το 2003.²³

Η K/DIGO είναι ένας ανεξάρτητος μη-κερδοσκοπικός οργανισμός, ο οποίος διευθύνεται από ένα Συμβούλιο ειδικών από πολλές χώρες και καθοδηγείται από τον NKF. Η ομάδα αυτή δημιουργήθηκε από τις ΦΕ, σε μια προσπάθεια να ενισχύσει τα K/DOQI. Ο κατάλογος των μελών αντανάκλα μια προσπάθεια διεύρυνσης των στόχων των K/DOQI και ενίσχυσης των διαφόρων ομάδων. Η αποτελεσματικότητα αυτής της προσπάθειας είναι δύσκολο να μετρηθεί, επειδή η K/DOQI αρνείται να αποκαλύψει στοιχεία των μελών της ως προς τη COI.²⁴

Στόχος της K/DIGO είναι «η βελτίωση της φροντίδας και της έκβασης των ασθενών με ΧΝΝ σε όλον τον κόσμο». Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται μέσα από μια ισότιμη προώθηση της συνεργασίας και της ολοκλήρωσης των πρωτοβουλιών για τη δημιουργία και εφαρμογή οδηγιών χρήσιμων στην κλινική πράξη.²³ Την κίνηση αυτή πυροδότησε η δημοσίευση των K/DOQI 2002 από τον NKF (Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification of Risk), τα οποία αντικατέστησαν τον πρώτο ορισμό της ΧΝΝ. Ο ορισμός αυτός ήταν ανεξάρτητος της αιτίας της ΧΝΝ, με τη διαφορά ότι η βαρύτητα της νόσου ταξινομήθηκε με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate, GFR).²⁵ Οι οδηγίες αυτές έγιναν ευρύτατα αποδεκτές, υπήρξαν, όμως, αμφισβητήσεις όσον αφορά στον ορισμό της ΧΝΝ, την ταξινόμηση, τη μέθοδο προσδιορισμού του GFR και την εξακρίβωσή της.

Οι οδηγίες για το μεταβολισμό των ιχνοστοιχείων και των οστών στη ΧΝΝ.²⁶ αποτέλεσαν την πρώτη έκδοση της K/DIGO, η οποία στηρίχθηκε σε γνώμες ειδικών για τη νεφρική οστεοδυστροφία (ΝΟΔ). Παρόλο ότι οι οδηγίες αυτές αποτελούν ένα πολύ καλό σύνολο άρθρων, δεν αναφέρεται δήλωση COI από τους συγγραφείς. Γίνεται όμως εκτεταμένη αναφορά, με όλα τα σύγχρονα δεδομένα, στην ευνοϊκή επίδραση της σχέσης μεταξύ της μειωμένης στάθμης Ca και P και την επιβίωση των ασθενών σε ΧΑ.²⁷ Αντίθετα, δεν γίνεται αναφορά στη σχέση της ενεργού βιταμίνης D με τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.²⁸ Αυτές οι προσθήκες και οι παραλείψεις ευνοούν την πώληση προϊόντων της Amgen, η οποία επιχορήγησε την K/DIGO.

Στα μέσα της δεκαετίας του '90, όταν ξεκίνησε η κλινική εφαρμογή των DOQI, άρχισε να δημιουργείται η ιδέα της μελέτης DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), στόχος της οποίας ήταν η αύξηση της επιβίωσης των ασθενών σε ΧΑ, μελετώντας τους τρόπους πρακτικής εφαρμογής των μεθόδων ΑΚ.

Ο στόχος των DOQI ήταν η καθιέρωση οδηγιών, χρήσιμων στην κλινική πρακτική, μέσω συναίνεσης των ειδικών, με δεδομένα που βασίζονται σε αποδείξεις. Παρόμοιος ήταν και ο στόχος της DOPPS, πλην όμως η προσέγγιση των δύο ομάδων ήταν διαφορετική. Τα DOQI και στη συνέχεια τα K/DOQI εστράφησαν στη δημιουργία οδηγιών βασισμένων σε αποδείξεις ή, όταν αυτές δεν υπήρχαν, σε γνώμες ειδικών που προέρχονταν από δεδομένα εργασιών, οι οποίες είχαν δημοσιευθεί σε περιοδικά με peer-reviewed. Η μελέτη DOPPS, αντίθετα, ερευνήσε μεγάλο αριθμό πρακτικών προτύπων, με στόχο να ανακαλύψει νέες ενδείξεις για την τροποποίηση των παραμέτρων της θεραπείας που συνοδεύονται από βελτίωση της έκβασης.²¹

Βασικό πλεονέκτημα της DOPPS αποτελεί ο σχεδιασμός της δειγματοληψίας, ο οποίος επιτρέπει την αντιπροσωπευτική έκφραση των μεθόδων ΑΚ στις διάφορες χώρες.²⁹

Η χρήση των CPG, πέρα από την ειδικότητά τους, επιτρέπει τη δημιουργία μέτρων προσδιορισμού της κλινικής πράξης (Clinical Performance Measures, CPM).³⁰

Παρά το μεγάλο αριθμό των βιβλιογραφικών αναφορών για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Quality of life, QOL) είναι δύσκολο τα υπάρχοντα δεδομένα να μεταφερθούν με αξιοπιστία στην κλινική πράξη, ώστε η εφαρμογή τους να οδηγήσει στη μέγιστη αποτελεσματικότητα της αγωγής και στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.

Από την ανάλυση μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών, όπως είναι: η HEMO (Hemodialysis Study), η K/DIGO, η COSMOS, ιδιαίτερα δε η DOPPS, η οποία συγκρίνει προβλήματα ασθενών και μεθόδους θεραπείας μεταξύ των διαφόρων κρατών, προκύπτουν σημαντικά στοιχεία, τα οποία εμπεριέχουν ουσιαστικά μηνύματα για τον τρόπο εφαρμογής της αγωγής και την έκβαση των ασθενών αυτών. Τα μηνύματα αυτά, συγκρινόμενα με τον πληθυσμό των ασθενών κάθε κέντρου, μπορούν να μεταφραστούν ως αισιόδοξα ή ως αφετηρία προσπάθειας βελτίωσης και άλλων παραμέτρων της θεραπείας με ΑΚ, όπως είναι η χορήγηση φαρμάκων.

ΑΝΑΙΜΙΑ ΧΝΝ ΚΑΙ Κ/DOQI

Από τις διαταραχές που προσβάλλουν, για παράδειγμα, τον ασθενή με ΧΝΝ, η αναιμία είναι η επιπλοκή που απαντά καλύτερα από κάθε άλλη στη φαρμακευτική αγωγή, αλλά και αυτή που διαταράσσει περισσότερο την QOL των ασθενών αυτών. Η αναιμία αποτέλεσε ένα από τα πρώτα θέματα με τα οποία ασχολήθηκε ο ΝΚΦ, με τη δημιουργία

των K/DOQI CPG, στην προσπάθειά του να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών.^{31,31a} Από όλες τις οδηγίες ή συστάσεις των K/DOQI, μόνον η αναιμία έχει προκαλέσει τις περισσότερες συζητήσεις όσον αφορά στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την εφαρμογή τους.³²

Η πρώτη έκδοση των CPG και των CPR για την αναιμία κυκλοφόρησε το 1997 και είχε ως θέμα τη σημασία της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ([Hb]) στους ασθενείς σε ΧΑ, καθώς επίσης και τη [Hb]-στόχο για την αντιμετώπιση της αναιμίας, στον πληθυσμό των ασθενών αυτών. Η *πρώτη αναθεώρηση* των οδηγιών έγινε το 2000 και επέκτεινε την αξιολόγηση της αναιμίας σε ευρύτερο φάσμα ασθενών με ΧΝΝ, καθώς και αυτών σε ΧΑ.³³ Η *δεύτερη* έγινε το 2006 και διέφερε από τις προηγούμενες στα ακόλουθα σημεία:

- 1) Τα συμπεράσματα ταξινομήθηκαν σε CPG, που στηρίζονταν σε αποδείξεις (evidence-based), και σε συστάσεις (CPR), οι οποίες στηρίζονταν σε ισχυρές ενδείξεις. Ο όρος οδηγία χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις στις οποίες οι αποδείξεις είναι πολύ ισχυρές, ώστε ορισμένες παράμετροι να μπορούν να μετρηθούν στην κλινική πράξη. Οι CPR στηρίζονται σε γνώμες ειδικών, στερούνται όμως επαρκών κλινικών δεδομένων,
- 2) Οι οδηγίες έχουν ενσωματωθεί σε αντίστοιχες άλλων χωρών της Ευρώπης, του Καναδά και του Μεξικού και περιέχονται στις EBPG του 2004, καθώς και στην προηγούμενη έκδοση των K/DOQI. Ένα τελευταίο τμήμα των οδηγιών αποτελούν οι ερευνητικές συστάσεις (research recommendations), που αποτελούν τη βάση για τη δημιουργία νέων δεδομένων, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για την επόμενη αναθεώρηση των οδηγιών.

CPG ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ

Η δημοσίευση των K/DOQI για την αναιμία, το 2006, άνοιξε έναν κύκλο συζητήσεων και αντιπαραθέσεων στις ΗΠΑ, τόσο στα επιστημονικά περιοδικά όσο και στον ημερήσιο τύπο. Τα θέματα που τέθηκαν προς συζήτηση ήταν: η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τον προγραμματισμό και την εκτέλεση των μελετών και ο χρόνος που επελέγη για την ανακοίνωσή τους, ο ρόλος των συμμετεχόντων στις ομάδες εργασίας η επίδραση των ΦΕ, καθώς και η ποιότητα των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την έκδοση των K/DOQI. Τα ζητήματα αυτά, ανεξάρτητα από την καλή ή όχι πρόθεση των σχολιαστών, είχαν αρνητική επίδραση στις οδηγίες. Για να γίνει κατανοητή η επίδραση των διαφορετικών απόψεων στα K/DOQI, πρέπει να αναλυθούν διαχρονικά. Στη συνέχεια, θα συζητηθεί το θέμα της αναιμίας στη ΧΝΝ.³⁴

Μετά τις αρχικές μελέτες, σχετικά με τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης (EPO) σε ασθενείς με ΧΝΝ, η πορεία της αναιμίας έχει μεταβληθεί σημαντικά, ώστε σήμερα να ανακύπτουν ερωτήματα από διαφορετικές κατευθύνσεις, που επικεντρώνονται στα ακόλουθα: Το *πρώτο ερώτημα* εστιάζεται όχι στο εάν θα χρησιμοποιηθούν οι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση της EPO (Erythropoietin Stimulating Agent, ESA), αλλά ποιός είναι ο καταλληλότερος τρόπος χορήγησής τους; Δεν έχουν προκύψει ακόμα τα δεδομένα που απαιτούνται για να προσδιοριστεί η ιδανική τιμή Hb (ή η βέλτιστη διόρθωση της αναιμίας), και για το λόγο αυτό σχεδιάζονται νέες κλινικές μελέτες. Ταυτόχρονα, οι οδηγίες που στηρίζονται στα υπάρχοντα δεδομένα και οι οποίες αναθεωρούνται μετά την πάροδο ικανού χρόνου, παίζουν βασικό ρόλο στη διαμόρφωση της ιατρικής απόφασης για τον τρόπο αντιμετώπισης της αναιμίας. Η πρόσφατη έκδοση των K/DOQI για την

αναιμία περιέχει πολλές οδηγίες, μεταξύ των οποίων ενδιαφέρον παρουσιάζει εκείνη που συνιστά αύξηση της [Hb].³²

Η συναίνεση για την αύξηση των ανώτερων επιπέδων της Hb στα 13g/dL έγινε λίγους μήνες πριν τη δημοσίευση των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών CHOIR (Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency),³⁵ και CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin-β).³⁶

Πράγματι, τα τελευταία χρόνια, δημοσιεύθηκε σημαντικός αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών και μεγάλων επιδημιολογικών μελετών σε ασθενείς με ΧΝΝ ή σε ΧΑ, ενώ άλλες βρίσκονται σε εξέλιξη. Μεταξύ αυτών, η CREATE και η CHOIR^{35,36} δημοσιεύθηκαν το Νοέμβριο του 2006 και ενίσχυσαν την άποψη ότι η πλήρης διόρθωση της αναιμίας είναι δυνατό να συνοδεύεται από αύξηση του ΚΑ κινδύνου. Το κύριο θέμα των μελετών αυτών ήταν η ιδανική [Hb]-στόχος στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5.

Η CHOIR ήταν μια ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 1.432 ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίοι έλαβαν EPO-a. Από αυτούς, 715 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα με [Hb] στόχο 13,5 g/dL, και 717 στην ομάδα με [Hb] στόχο 11,3 g/dL.³⁵ Τα σύνθετα πρωτοπαθή τελικά σημεία ήταν: θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), χρόνος νοσηλείας και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ).

Τα δευτεροπαθή τελικά σημεία περιέλαβαν τις παραμέτρους των πρωτοπαθών, καθώς και τα ΚΑ συμβάματα, τον ολικό χρόνο νοσηλείας, την QOL και τη διάρκεια ΑΚ. Η ομάδα με τη μεγαλύτερη [Hb] στόχο (13,5 g/dL) παρουσίασε υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ή ΚΑ επεισοδίων, κατά 34%, σε σχέση με την ομάδα με τη χαμηλή [Hb] στόχο (11,3 g/dL). Και στις δύο ομάδες διαπιστώθηκε βελτίωση της QOL, αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση στο όφελος, στην ομάδα με τη μεγαλύτερη [Hb]-στόχο. Τα αποτελέσματα της μελέτης CHOIR συμφωνούν με εκείνα της μελέτης Normal Hematocrit, η οποία δημοσιεύτηκε το 1998.³⁷

Η CREATE ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία περιέλαβε 603 ασθενείς με υπολογιζόμενο GFR (eGFR) από 15 έως 35 mL/min/1,73m² επιφανείας σώματος και ήπια έως μέτρια αναιμία, με [Hb] 11-12,5g/dL. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε Hb-στόχο τα φυσιολογικά επίπεδα Hb 13-15 g/dL (ομάδα 1), ή επίπεδα Hb μικρότερα των φυσιολογικών 10,5-11,5 g/dL (ομάδα 2). Οι ασθενείς έλαβαν SC EPO-β με την έναρξη της μελέτης (ομάδα 1), ή μόνο μετά τη μείωση της Hb σε επίπεδα < 10,5 g/dL (ομάδα 2). Τα πρωτοπαθή τελικά σημεία ήταν οκτώ είδη ΚΑ επεισοδίων, ενώ τα δευτεροπαθή περιλάμβαναν το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), τη βαθμολόγηση της QOL και την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (ENB).

Κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης, η πλήρης διόρθωση της αναιμίας δεν επηρέασε την πιθανότητα εμφάνισης του πρώτου ΚΑ επεισοδίου. Ο LVMI παρέμεινε σταθερός και στις δύο ομάδες. Ο eGFR μειώθηκε κατά 3,6 και 3,1 mL/min/έτος, αντίστοιχα, στις ομάδες 1 και 2. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η πλήρης αποκατάσταση της αναιμίας δε μειώνει τον κίνδυνο των ΚΑ επεισοδίων.³⁶

Τα αποτελέσματα της μελέτης CREATE, όπως και εκείνα της CHOIR, έδειξαν μια τάση μεγαλύτερου ΚΑ κινδύνου στις υψηλές [Hb]-στόχους, σε σχέση με τις χαμηλότερες.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η Hb-στόχος > 12g/dL συνοδεύεται από 17% αύξηση του κινδύνου ΚΑ θνητότητας, σε ασθενείς με ΧΝΝ, πριν και μετά την ένταξή τους σε ΑΚ,³⁷ παρά το γεγονός ότι υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές σε πολλές από τις μελέτες που περιελήφθησαν στην ανάλυση.

Παρά τις ενδείξεις, μερικοί κλινικοί αμφισβητούν ότι ο υψηλός στόχος Hb στη ΧΝΝ είναι επικίνδυνος.³⁸

Μετά τη δημοσίευση των μελετών αυτών, η ιατρική κοινότητα πληροφορήθηκε δύο εξελίξεις. Στην πρώτη, το US House Ways and Means Committee and a Government Accountability Office ανακοίνωσε μια μελέτη για την αμοιβή των υπηρεσιών στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, η οποία σχολιάστηκε έντονα από το ΜΜΕ.³⁹ Ταυτόχρονα, προστέθηκαν ισχυρές ενδείξεις ότι οι ESA εμφανίζουν τοξική δράση σε ασθενείς με νεοπλασίες,⁴⁰ οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη, και σε βαριά πάσχοντες. Οι ανακοινώσεις αυτές δημιούργησαν κλίμα ανησυχίας στον ιατρικό χώρο, για την ασφάλεια των ESA, με αποκορύφωμα την έκδοση από τον FDA μιας οδηγίας για το κοινό.⁴¹

Στη συνέχεια, το Μάρτιο του 2007, ο FDA αξίωσε από τις ΦΕ να τοποθετήσουν στην ετικέτα των φαρμάκων τη σκληρότερη προειδοποίηση ασφαλείας (Black Box), γεγονός ικανό να πυροδοτήσει στο μέγιστο βαθμό την αντιπαράθεση.⁴² Η πλέον αντιφατική σύσταση που εξέδωσε ποτέ ο FDA συνίστατο στη μείωση της δόσης του ESA, στα επίπεδα που είναι αναγκαία για την πρόληψη της χρήσης μετάγγισης αίματος, συνιστούσε δε στους γιατρούς να «αντιληφθούν ότι οι ESA δεν πρέπει να δίδονται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων της αναιμίας». Εάν λάβουμε υπόψη ότι οι περισσότεροι κλινικοί χορηγούν στον ασθενή αίμα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αναιμίας, διερωτάται κανείς πως μπορεί να ερμηνευθεί αυτή η σύσταση.³⁸ Στο διάλογο που ακολούθησε υπήρξαν και ήρεμες φωνές, οι οποίες συνιστούσαν ότι η απάντηση για τη διόρθωση της αναιμίας θα δοθεί με την ολοκλήρωση και άλλων μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη.^{43,44} Στη θύελλα που ξεσήκωσε η δημοσίευση των K/DOQI, με την πληθώρα των αρνητικών ή θετικών απόψεων, μια ήταν η συνισταμένη, ο τρόπος παροχής ιδανικής φροντίδας υγείας στον ασθενή. Όλοι οι συγγραφείς έθεσαν ένα τεράστιο, για την ηθική πλευρά των CPG, θέμα, το οποίο αφορούσε στο βαθμό επίδρασης των ΦΕ στη διαμόρφωση των οδηγιών, στην επάρκεια των δεδομένων, καθώς και στη συμμετοχή των ειδικών στις επιτροπές δημιουργίας των K/DOQI, ιδιαίτερα όσον αφορά στις σχέσεις τους με τις εταιρίες.^{12,18,22,24,44-52} Αξίζει να τονιστεί ότι η κριτική για τη συμμετοχή των ποικίλλει από πολύ αυστηρή,^{24,48} έως τον πλήρη μηδενισμό.⁴⁵

Στο σημείο αυτό αναδύεται ένα δύσκολο ερώτημα, όπως αυτό εκφράζεται μέσα από τις εισηγήσεις των ειδικών. Ποιες είναι, αν υπάρχουν, οι λεπτές ισορροπίες που πρέπει να λειτουργούν μεταξύ των ειδικών ερευνητών και των ΦΕ χορηγών; Πράγματι, οι ειδικοί (γνώστες του ερευνητικού αντικειμένου) λαμβάνουν επιχορηγήσεις από τις ΦΕ. Η θέση αυτή για άλλους είναι λογική, άλλοι τη θεωρούν αλαζονική, ενώ υπάρχει και το επιχείρημα ότι αυτοί που δεν έχουν COI πιθανόν να μην έχουν επαρκή γνώση του θέματος.³⁴ Άλλοι σχολιαστές σημειώνουν ότι η COI μπορεί να άπτεται άλλων σημείων ενδιαφέροντος, πέραν του οικονομικού, όπως είναι το πνευματικό ή συναισθηματικό.⁴⁶ Άλλοι υποστηρίζουν ότι οι οδηγίες είναι άνευ αξίας και μπορούν περισσότερο να βλάψουν παρά να ωφελήσουν και υπογραμμίζουν τη θέση τους ότι οι γιατροί έχουν ανάγκη εξατομίκευσης της θεραπευτικής αγωγής.¹²

Αναμφισβήτητα, το ενδιαφέρον για τις οδηγίες είναι μεγάλο, τόσο στην κοινωνία όσο και σε όλη την ιατρική κοινότητα. Από νεφρολογικής σκοπιάς, η χρήση των οδηγιών στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ, καθώς και των επιπλοκών της, έχει αλλάξει σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζονται οι ασθενείς αυτοί. Από καθαρά πρακτικής πλευ-

ράς, εκφράζεται η πεποίθηση ότι οι οδηγίες θα οδηγήσουν στην εφαρμογή της ιδανικής παροχής υπηρεσιών υγείας στους ασθενείς αυτούς. Πρέπει εδώ να επισημάνουμε ότι η νέα πρόκληση για τη νεφρολογία είναι η αναζήτηση του τρόπου δημιουργίας νέων οδηγιών, ελεύθερων από εμπορικές συσχετίσεις, οι οποίες θα προσφέρουν τις καλύτερες συστάσεις για τους ασθενείς. Οι οικονομικές σχέσεις με τις εταιρίες παραγωγής φαρμάκων, τα οποία συνταγογραφούμε, είναι επόμενο να επηρεάζουν την κρίση μας, αλλά είναι δυνατό να αποβούν και επιβλαβείς όταν δημιουργούμε τις οδηγίες. Σε μια εποχή, όμως, όπου όλες οι μελέτες χρηματοδοτούνται από τις ΦΕ¹² είναι αναμενόμενο ότι πολλοί από τους ερευνητές (ασφαλώς οι επικεφαλής) θα έχουν κάποια σχέση με αυτές. Είναι, άλλωστε, γνωστό ότι οι ειδικοί στον κάθε χώρο θα έχουν συνεργαστεί με ΦΕ σε κάποιο πρωτόκολλο ή θα έχουν χρησιμοποιηθεί ως σύμβουλοι για την παραγωγή και κυκλοφορία κάποιου φαρμάκου. Συνεπώς, πέρα από το οικονομικό όφελος από τη συμμετοχή στην επιτροπή δημιουργίας των οδηγιών, η έρευνα στην οποία στηρίχθηκαν οι οδηγίες έχει δυνητικά επηρεαστεί από άτομα, τα οποία έχουν οικονομική σχέση στην εξέλιξή της.

Η ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η νέα τάση των οργανισμών έρευνας επί συμβάσει (Contrast research organization, CRO) δημιούργησε νέα προβλήματα, ακόμη και σε Ακαδημαϊκά κέντρα αλλά και σε μεγάλα νοσοκομεία. Πέρα από τον τρόπο λειτουργίας των CRO, οι διαδικασίες ανάπτυξης νέων φαρμάκων αναδύουν την κεφαλή ενός παγόβουνου, με το οποίο η σύγκρουση της ιατρικής κοινότητας, αλλά και της κοινωνίας γενικότερα, φαίνεται αναπόφευκτη. Αυτό το παγόβουνο φέρει το όνομα σύγκρουση συμφερόντων (Conflict of Interest, COI) και προκαλείται από το γεγονός ότι πολλοί επώνυμοι γιατροί, οι οποίοι σήμερα καλούνται διεθνώς διαμορφωτές της ιατρικής γνώμης (opinion makers), μετέχουν ως σύμβουλοι, ερευνητές στο μισθολόγιο (pay-roll) των φαρμακοβιομηχανιών, ενώ κατέχουν και υψηλές θέσεις σε πανεπιστημιακά ή κρατικά ιδρύματα. Πολλοί, μάλιστα, έχουν και άμεσα συμφέροντα ως μέτοχοι των εταιριών αυτών.^{53,53a}

Το πρόβλημα αυτό έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις, όπως μπορεί κανείς να φανταστεί. Σε έγκυρα ιατρικά περιοδικά, όπως είναι το *New England Journal of Medicine* και το *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, έχουν δημοσιευτεί άρθρα αποκλειστικά για τη COI^{24,48,54,55}, άρθρα σύνταξης⁵⁶ και άλλα.⁵⁷⁻⁵⁹ Διαπιστώνεται ότι οδηγίες προς τη σωστή κατεύθυνση, όπως αυτές που πρότεινε το Harvard και οι οποίες συνιστούν απομάκρυνση των επιστημόνων από δεσμεύσεις με φαρμακευτικές εταιρίες, τηρούνται μόνο από 1 στα 20 κέντρα. Προτείνονται, επίσης, μέτρα ώστε ιδιαίτερα οι κλινικοί να μείνουν επιστημονικά και ηθικά έξω και πάνω από αυτές τις συγκρούσεις συμφερόντων.

Προτού όμως στεγνώσει το μελάνι αυτών των προτάσεων-οδηγιών, δημιουργήθηκαν οι πρώτοι πυρήνες καταστρατήγησής τους, με τη δημιουργία των CPG, όπως εκφράστηκαν μέσα από την ομάδα εργασίας των K/DOQI για την αναιμία. Όταν οι υπεύθυνοι του NKF των ΗΠΑ δημιούργησαν την ομάδα των K/DOQI, δεν προέβλεψαν την πιθανότητα ότι κάθε σύσταση που θα πρότειναν τα μέλη της επιτροπής θα μπορούσε να θεωρηθεί υποπτη ή να τεθεί εν αμφιβόλω.⁴⁵

Αυτό γιατί, αναμφισβήτητα γνώριζαν όχι μόνον ότι η Amgen ήταν ο ιδρυτής και ο

κύριος χορηγός της δημιουργίας των CPG,²⁴ αλλά και ότι ο πρόεδρος και ο συμπρόεδρος της συντακτικής επιτροπής των K/DOQI, καθώς και οι δύο συμπρόεδροι της ομάδας εργασίας για την αναιμία, ήταν σύμβουλοι της Amgen, της Ortho Biotech ή και των δύο.⁵² Για να γίνει πιο έντονη η οικονομική συνδιαλλαγή, τονίζεται ότι 11 από τα 15 μέλη της ομάδας εργασίας είχαν την ίδια σχέση.^{24,32} Επιπλέον, πολλά από τα 40 ή περισσότερα μέλη της επιτροπής ανασκόπησης του αρχικού κειμένου των οδηγιών⁶² είχαν την ίδια COI. Τι εκφράζει αυτή η σχέση, διερωτάται ο Kassirer;⁴

Τα αποτελέσματα της COI άρχισαν να αναδύονται και αποτελούν, πλέον, πηγή συγκρούσεων μεταξύ της Νεφρολογικής κοινότητας και της οικονομικής πολιτικής της κοινωνίας, όπως φαίνεται από σειρά πρόσφατων άρθρων σε διάφορα έγκυρα περιοδικά,^{18,24,48,52,60-62} καθώς και στην έκθεση της Committee on Wars and Means, House of Representative (2006),⁶³ μετά τη χρήση και την ευρεία κλινική εφαρμογή των CPG.

Οι αρχικές CPG των K/DOQI του 2004 προκάλεσαν τις πρώτες αμφισβητήσεις, αφενός λόγω της επιχορήγησης που έλαβαν από τις βιομηχανίες φαρμάκων, αφετέρου δε λόγω της COI των μελών της ομάδας εργασίας.⁶⁴ Η Angell Marcia, πρώην εκδότης του περιοδικού New England Journal of Medicine, δήλωνε ότι οι CPG δεν μπορούν να γίνουν πιστευτές, επειδή λειτουργούν με την οικονομική ενίσχυση των φαρμακοβιομηχανιών.⁶⁴ Αναλυτής των αποθεμάτων των προϊόντων της βιοτεχνολογίας⁶⁴ υποστήριξε ότι οι συστάσεις που στηρίζονται σε γνώμες ειδικών και οι οποίες προτείνουν τη διατήρηση της στάθμης του Ca «κατά προτίμηση στα κατώτερα επίπεδα των φυσιολογικών τιμών (8,4 -9,5 mg/dL)», ευνοούν εμφανώς τη χρήση του προϊόντος της Amgen σινακαλέτη, το οποίο την ίδια περίοδο βρισκόταν στην τελική φάση της διαδικασίας έγκρισης.⁶⁵

Αυτή η σύσταση θεωρήθηκε ως το αποτέλεσμα της σχέσης των μελών της επιτροπής με την Genzyme, καθώς και συμπερασμάτων τα οποία ευνοούν τη χρήση της σεβελαμέρης, ενός δεσμευτικού του P. Οι δύο ΦΕ ήταν χορηγοί για τη δημιουργία των οδηγιών για το μεταβολισμό των οστών. Επίσης, παρά την έλλειψη ουσιαστικών δεδομένων, οι CPG στηρίχθηκαν σε γνώμες ειδικών που υποστήριξαν ότι η χορήγηση ενεργού βιταμίνης D σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3 και 4 πρέπει να αποφεύγεται, όταν η στάθμη του Ca είναι > 9,5 mg/dL.⁶⁵ Η οδηγία αυτή, επίσης, ευνοεί τη χρήση της σινακαλέτης.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ CPG

Στο σημείο αυτό, αρχίζει να αναδύεται η δυσκολία κατά την εφαρμογή των νέων CPG στην καθημερινή κλινική πράξη, η οποία διαπιστώνεται από το χάσμα μεταξύ της βασισμένης σε αποδείξεις ιατρικής και της κλινικής πράξης.⁶⁶ Αποτελέσματα μελετών στις ΗΠΑ και στην Ολλανδία⁶⁷ υποστηρίζουν ότι ποσοστό 30-40% των ασθενών δεν ωφελούνται από τις σύγχρονες εξελίξεις, ενώ 20-25% δεν χρειάζονται τη φροντίδα που λαμβάνουν, ή αυτή είναι δυνητικά επιβλαβής. Παράλληλα, εκτιμάται ότι στην Ευρώπη δαπανήθηκαν 3,2 δισεκατομμύρια ευρώ για την αγορά φαρμάκων, αρκετά από τα οποία υποστηρίζεται ότι είναι εντελώς αχρησίαστα (Stats Bank).

Η δημιουργία, συνεπώς, συστήματος βαθμολόγησης των ενδείξεων και των οδηγιών θεωρήθηκε αναπόσπαστο μέρος των CPG και βασική παράμετρος για την υιοθέτηση και την εφαρμογή τους. Ένα σύστημα τυποποίησης της βαθμολόγησης θα διευκολύνει καταρχήν την επικοινωνία μεταξύ των ιατρών και θα επιτρέψει τη σύγκριση των CPG μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Προς το παρόν, υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στο

σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιείται στις οδηγίες για τη Νεφρολογία.

Ισχυρές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η τυποποίηση των CPG προσφέρει δυο βασικά πλεονεκτήματα: α) μειώνει δραστικά το κόστος και β) βελτιώνει την έκβαση των ασθενών.⁶⁸ Ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης και ελέγχου των CPG είναι η κλινική αξιολόγηση και η μέτρηση βασικών δεικτών της επιβίωσης των ασθενών σε ΧΑ. Οι κυριότεροι δείκτες της επιβίωσης των ασθενών σε ΧΑ είναι η νοσηρότητα, η θνητότητα και η QOL.

Μολοντί, οι μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας έχουν βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών, η συχνότητα της θνητότητας παραμένει ακόμη σε υψηλά επίπεδα. Η μελέτη DOPPS, για παράδειγμα, διαπίστωσε διαφορές στην κλινική εφαρμογή της ΑΚ μεταξύ των επτά χωρών που συμμετείχαν στη μελέτη.⁶⁹ Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν και στη θνητότητα και μεταξύ των μονάδων τεχνητού νεφρού των διαφόρων χωρών. Υποστηρίζεται ότι πρέπει να υπάρχει ένας κρίκος ο οποίος να συνδέει τις διαφορετικές πρακτικές εφαρμογής της ΑΚ και την επιβίωση των ασθενών.

Το 2004, η επιτροπή των K/DOQI όρισε μια ομάδα βαθμολόγησης των αποδείξεων (evidence-rating group, ERG), αποτελούμενη από νεφρολόγους, ειδικούς στη δημιουργία οδηγιών και στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στόχος της ERG ήταν η δημιουργία ενός συστήματος βαθμολόγησης, το οποίο να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις οδηγίες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η ERG συνήλθε το Νοέμβριο του 2004 στο St. Louis των ΗΠΑ και δημιούργησε το πρώτο σύστημα βαθμολόγησης των CPG, το οποίο στη συνέχεια τέθηκε για κρίση σε όλες σχεδόν τις συναφείς με τη νεφρολογία Ιατρικές Εταιρείες. Η δημιουργία ενός παρόμοιου συστήματος είναι πολύπλοκη.⁷⁰ Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα.⁷¹

Οι CPG, παρά τη φαινομενική αξία τους, δεν αποτελούν πανάκεια για όλες τις περιπτώσεις. Αυτό γιατί, συνήθως, εστιάζουν το ενδιαφέρον στη βελτίωση της αντιμετώπισης μιας συγκεκριμένης νόσου ή επιπλοκής, ενώ παραλείπουν να επεκτείνουν τις οδηγίες και για τις λοιπές συνοδούς νόσους.^{72,73} Η συσχέτιση των CPG με τις μετρήσεις κλινικών παραμέτρων (Clinical Performance measures, CPM) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στον έλεγχο και τη ρύθμισή τους, χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα και βελτίωση της έκβασης των ασθενών.^{74,75} Η βαθμολόγηση των ενδείξεων που προκύπτουν από τις CPG είναι ένα σύνθετο πρόβλημα, για το οποίο έχουν προταθεί πολλά συστήματα και τρόποι προσέγγισης,^{10,71} με συνέπεια την εξαγωγή διαφορετικών συμπερασμάτων, όταν τα συστήματα αυτά εφαρμόζονται για τις ίδιες ενδείξεις.⁷⁶ Ακόμη, η χρήση των ίδιων μεθόδων από διαφορετικούς χρήστες είναι δυνατόν να οδηγήσει σε διαφορετική βαθμολόγηση των ενδείξεων.⁷⁷

Η ERG ανασκόπησε όλα τα συστήματα βαθμολόγησης των CPG που χρησιμοποιούνται από Νεφρολογικούς και μη οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του συστήματος της ομάδας GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluations).⁷⁸ Το σύστημα GRADE προσδιορίζει ξεχωριστή βαθμολογία για την ποιότητα των αποδείξεων και για την ισχύ των οδηγιών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βαθμολόγηση ερωτήσεων που κατευθύνονται στην αποτελεσματικότητα των κλινικών παρεμβάσεων και ενσωματώνουν το σύνολο των επιδράσεων, όπως προκύπτουν από την εκτίμηση των μετα-αναλύσεων.

ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΠΟΧΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου υπολογίζεται ότι στοιχίζει από 300-600 εκατομμύρια δολάρια. Το 70% των χρημάτων αυτών που προορίζονται για κλινικές μελέτες, στις ΗΠΑ, προέρχονται από τη φαρμακοβιομηχανία και το υπόλοιπο 30% από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, NIH).⁷⁹

Η Υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), την οποία ακολουθούν οι περισσότερες χώρες, απαιτεί από τη φαρμακοβιομηχανία να αποδείξει ότι το νέο της προϊόν είναι δραστικό και ασφαλές, αυτό καθ' εαυτό ή και ακόμη περισσότερο από τα κυκλοφορούντα φάρμακα. Η διαδικασία αυτή γίνεται με τη στρατολόγηση των κατάλληλων ατόμων- εθελοντών, τα οποία θα δεχθούν να υπογράψουν τη βεβαίωση συναίνεσης προκειμένου να περιληφθούν στο πρωτόκολλο και να υποβληθούν στη θεραπεία. Τονίζεται ότι, για κάθε ημέρα καθυστέρησης της έγκρισης ενός φαρμάκου, η φαρμακοβιομηχανία χάνει περίπου 1,3 εκατομμύρια δολάρια. Για το λόγο αυτό, η ταχύτητα διεκπεραίωσης του πρωτοκόλλου έχει μεγάλη σημασία για την ΦΕ.

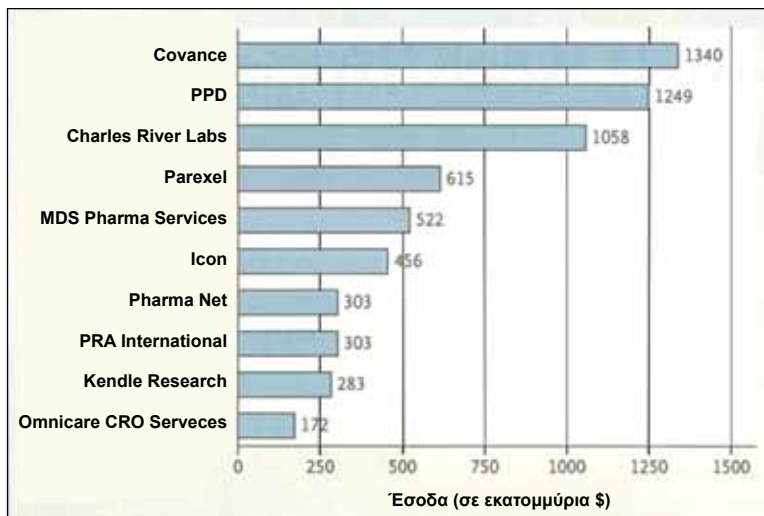
Την αδυναμία της Ακαδημαϊκής κοινότητας να κινηθεί με ταχείς ρυθμούς στη διεκπεραίωση των πρωτοκόλλων έρχονται να καλύψουν νέοι εξωνοσοκομειακοί οργανισμοί. Έτσι, τα τελευταία 10 χρόνια αναπτύχθηκε ένα νέο είδος δικτύου κλινικής έρευνας φαρμάκων, όπως είναι οι οργανισμοί έρευνας επί συμβάσει (Contract Research Organizations, CRO) και οι οργανισμοί τοπικής διαχείρισης (site-management organizations, SMO), οι οποίοι άλλαξαν τελείως το τοπίο ελέγχου των φαρμάκων.⁸⁰ Παρά το γεγονός ότι οι CRO καταλαμβάνουν βαθμιαία όλο και μεγαλύτερο ποσοστό του ρόλου της Ακαδημαϊκής Ιατρικής στη δοκιμή των φαρμάκων, αποτελεί έκπληξη ότι δεν έχει δοθεί η δέουσα σημασία στη λειτουργία τους.⁸¹ Οι οργανισμοί αυτοί είναι ικανοί να προσφέρουν μεγαλύτερη ταχύτητα και αποτελεσματικότητα στην ολοκλήρωση των κλινικών μελετών, σε σχέση με τις ιατρικές ομάδες.

Ερώτημα όμως αποτελεί ο τρόπος λειτουργίας τους, ιδιαίτερα όσον αφορά τα προσόντα που διαθέτουν, την τήρηση των κανόνων της ηθικής, την υπευθυνότητα διενέργειας του πρωτοκόλλου, ή το βαθμό ανεξαρτησίας από τον πελάτη τους, που είναι η φαρμακευτική εταιρία.

Αξιοπρόσεκτε είναι η προοδευτική αύξηση των ετησίων εσόδων των CRO, τα οποία από 7 περίπου δισεκατομμύρια δολάρια το 2001, σήμερα υπολογίζονται στα 17,8. Από τις 100 CRO που λειτουργούν, οι τέσσερις μεγαλύτερες [Quintiles, Covance, Pharmaceutical Product Development (PPD) και Charles River Laboratories], έχουν έσοδα δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ δύο άλλες (Parexel και MDS Pharma Services) πάνω από 500 εκατομμύρια⁸² (Εικ. 2). Η αύξηση των εσόδων των CRO αντανάκλα τη συμβολή των φαρμακοβιομηχανιών στη διενέργεια των κλινικών μελετών.

Μια μελέτη, η οποία επιχορηγήθηκε από μια μεγάλη CRO και έγινε από το Πανεπιστήμιο Tufts, για την αξιολόγηση των υπό ανάπτυξη φαρμάκων, έδειξε ότι 10 από τις μεγαλύτερες CRO περιέλαβαν 640.000 άτομα σε μελέτες του 2004. Σύμφωνα δε με την εταιρία καταγραφής των κλινικών μελετών, την Thomson Center Watch, οι CRO έπαιξαν βασικό ρόλο στο 64% της φάσης 1, 2, και 3 των κλινικών μελετών το 2003, με συμβάσεις 7,6 δισεκατομμυρίων δολλαρίων, σε σχέση με 28% το 1993 και με έσοδα 1,6 δισεκατομμυρίων δολλαρίων.⁸³ (Εικ. 3)

Η εμπορευματοποίηση των κλινικών μελετών, με τον τρόπο που διενεργούνται σήμερα, έχει δημιουργήσει έντονους προβληματισμούς όσον αφορά στην επίδρασή τους



Εικ. 2. Απεικονίζονται τα ολικά έσοδα για το 2006 των 10 μεγαλύτερων CRO. Δεδομένα από το Thomson Center-Watch.

στην επιστήμη και τους ασθενείς. Οι προβληματισμοί αναδύονται με σαφήνεια από τα ακόλουθα παραδείγματα. Το 2005, ανακοίνωση στο Bloomberg News αποκάλυψε ανεπάρκειες και παραλείψεις στη φάση 1 και 2 των κλινικών μελετών που διενεργούσε η SEBC International CRO στη Φλώριδα των ΗΠΑ σε ξενοδοχείο 675 κλινών. Το ξενοδοχείο αυτό αποτελούσε το μεγαλύτερο κέντρο πειραματικών μελετών φαρμάκων στη βόρεια Αμερική. Ένα επιπλέον επιβαρυντικό στοιχείο αφορούσε το Διευθυντή των κλινικών



Εικ. 3. Συνολικά ποσά που δαπανήθηκαν σε κλινικές μελέτες από τα μέλη των εταιριών έρευνας των φαρμάκων στις ΗΠΑ.

μελετών της SEBC, ο οποίος ήταν γιατρός χωρίς άδεια παρακολούθησης και ελέγχου των κλινικών μελετών. Οι μετέχοντες ήταν φτωχοί Ισπανοί μετανάστες, οι οποίοι θα ελάμβαναν χρηματικό ποσό ανά μελέτη, χωρίς όμως ενημέρωση για τους κινδύνους ή το ενδεχόμενο θανάτου. Σε άλλη μελέτη της SEBC στο Montreal, ασθενής συμμετείχε στη μελέτη παρόλο ότι ήταν γνωστό ότι έπασχε από ενεργό φυματίωση. Η λειτουργία της εταιρίας στη Φλώριδα ανεστάλη τον Αύγουστο του 2007, με καταβολή στους μετόχους 28,5 εκατομμύρια δολάρια. Η νέα εταιρία που δημιουργήθηκε ονομάζεται PharmaNet.⁸¹

Το 2006, πολλά άτομα παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) κατά τη διάρκεια μελέτης φάσης 1 στην Αγγλία, η οποία διενεργούνταν με την ευθύνη της CRO Parexel. Έξι υγιείς εθελοντές παρουσίασαν βλάβη πολλαπλών οργάνων και νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ. Τα άτομα αυτά έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία παρασκευάστηκαν στη Γερμανία από την εταιρία TeGenevo. Ελεγκτές της British Medicines and Healthcare Products Regulation Agency διαπίστωσαν ότι ο υπεύθυνος γιατρός είχε ανεπαρκή εκπαίδευση και εμπειρία⁸³ και ότι η Parexel δεν διέθετε σύστημα παρακολούθησης σε 24ωρη βάση.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναφερθεί σημαντικός αριθμός ΑΕ στον ιατρικό τύπο, αλλά και στα μέσα μαζικής επικοινωνίας (ΜΜΕ), από νέα, κυρίως, φάρμακα, μετά την έγκριση και την ευρεία κλινική εφαρμογή τους. Οι αναφορές αυτές έχουν προβληματίσει την κοινή γνώμη και έχουν δημιουργήσει ρωγμές στο, μέχρι πρόσφατα, ακέραιο σύστημα λήψης αποφάσεων από τον FDA, ιδιαίτερα όσον αφορά στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Πράγματι, τα τελευταία χρόνια του 20^{ου} και τα πρώτα του 21^{ου} αιώνα, η ασφάλεια της συνταγογράφησης και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ήρθαν στην επιφάνεια με ιδιαίτερη ένταση και ευαισθητοποίησαν την ούτως ή άλλως ανήσυχη κοινή γνώμη σε θέματα υγείας και χρήσης των φαρμάκων. Στο πλαίσιο αυτό, η ανακοίνωση μιας σοβαρής ΑΕ και η συνεπεία αυτής διαδικασία απομάκρυνσης από την κυκλοφορία ενός φαρμάκου δε συνοδεύεται πάντα από αντίστοιχη ενημέρωση της κοινής γνώμης για τους κινδύνους. Από την άλλη πλευρά, η έγκριση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου χωρίς προσπάθεια εξασφάλισης επαρκούς ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς του συμβάλλει στην επιδείνωση της εμπιστοσύνης του πολίτη προς τους εθνικούς οργανισμούς φαρμάκων (αντίστοιχους ΕΟΦ), ιδιαίτερα δε στον FDA, τον οποίο οι περισσότερες χώρες χρησιμοποιούν ως πρότυπο.

Τα θέματα αυτά αποτέλεσαν αντικείμενο έντονων συζητήσεων και αντιπαραθέσεων μεταξύ των μελών της Ακαδημαϊκής κοινότητας, των οργανισμών καταναλωτών, των επαγγελματιών εταιριών και των νομικών, ιδιαίτερα όσον αφορά στις αιτίες και τις λύσεις που μπορούν να δοθούν στα προβλήματα αυτά. Ο FDA και το Department of Human and Health Services (DHHS) προγραμματίσει μια σειρά ενεργειών, με στόχο τη διερεύνηση του προβλήματος της ασφάλειας των φαρμάκων. Μεταξύ αυτών, βασική ήταν η αίτηση προς το ΙΟΜ να συγκροτήσει επιτροπή μελέτης της λειτουργίας του συστήματος ασφαλείας των φαρμάκων στις ΗΠΑ και η υποβολή συστάσεων για τον προσδιορισμό του κινδύνου, την επιτήρηση και την ασφαλή χρήση και αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Η επιτροπή παρέδωσε το πόρισμά της σε 15 μήνες, το οποίο αποτελείται από 25 συστάσεις, οι οποίες πέραν των παραπάνω στόχων έχουν την ευθύνη να προστατεύσουν τον πολίτη και να εμπνεύσουν σε αυτόν ένα αίσθημα για την ασφαλή χρήση και αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Παράλληλα, το κέντρο για τη μελέτη και την έρευνα των φαρμάκων (Centre for Drug Evaluation and Research, CDER) του FDA, επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που φθάνουν στο FDA και έχουν σχέση με τον κίνδυνο και το όφελος των φαρμάκων και κρίνουν την επιστημονική βάση των πληροφοριών από την ανακάλυψη του φαρμάκου έως το τέλος της κυκλοφορίας τους.

Ο ρόλος του CDER είναι πολύ σημαντικός, αν ληφθεί υπόψη ότι οι συνέπειες από τη χρήση ενός φαρμάκου καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα, το οποίο εκτείνεται από τη βελτίωση της υγείας έως το θάνατο του ασθενούς και όσον αφορά στο φάρμακο με την ευρεία εφαρμογή, αυτές είναι δυνατό να επηρεάζουν μεγάλα τμήματα του πληθυσμού. Η διάκριση της επίδρασης την οποία ασκεί ένα φάρμακο μεταξύ ενός ασθενούς και του πληθυσμού είναι πολύ σημαντική, επειδή αντανακλά ένα σύμπλεγμα προσδιορισμών που πρέπει να κάνει ο FDA όταν ένα φάρμακο είναι χρήσιμο σε έναν ασθενή, ενώ ταυτόχρονα όμως μπορεί να είναι επικίνδυνο για την υγεία του πληθυσμού. Από την άλλη πλευρά, η επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων για τον ασθενή είναι έργο του γιατρού, ενώ ο FDA έχει ως στόχο να διερευνήσει τους κινδύνους και το όφελος που μπορεί να προκαλέσουν τα φάρμακα στον πληθυσμό.

Στη διάρκεια λειτουργίας της επιτροπής του IOM, διατυπώθηκε και η άποψη ότι η απομάκρυνση ενός φαρμάκου, η οποία αποτελεί τη μία από τις πολλές δυνητικές πτυχές της ασφάλειας του φαρμάκου, παριστά *de facto* ανεπάρκεια του συστήματος ελέγχου των φαρμάκων. Υποστηρίχθηκε, ακόμη, ότι η διαπίστωση σπάνιας και βαριάς ΑΕ σε φάρμακο το οποίο πρόσφατα κυκλοφόρησε, δείχνει ότι κάποιο λάθος έγινε (ή έκανε κάποιος) στη διαδικασία έγκρισης και αποδοχής του. Οι παρατηρήσεις αυτές δε φαίνεται να έχουν άμεση σχέση με τον FDA. Αυτό γιατί η αποδοχή ενός φαρμάκου από τον FDA δεν αποτελεί εγγύηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για όλο το χρονικό διάστημα κυκλοφορίας του. Επιπλέον, κάθε νέο φάρμακο δεν σημαίνει πάντα ότι είναι και το καλύτερο. Φαίνεται ότι ακόμη και το καλύτερα μελετημένο σύστημα ασφάλειας των φαρμάκων δεν είναι σε θέση να προβλέψει την εμφάνιση ΑΕ μετά την έγκριση και κυκλοφορία του. Από την άλλη πλευρά, είναι αδύνατο να γνωρίζουμε τα πάντα για το φάρμακο που έγινε αποδεκτό, δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης του είναι πολύπλοκος. Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές που έγιναν πριν την έγκρισή του περιέλαβαν καλά επιλεγμένα άτομα, τα οποία είναι δυνατό να μην αποτελούσαν αντιπροσωπευτικό δείγμα του μεγάλου φάσματος των ασθενών που λαμβάνουν πλέον το φάρμακο διαχρονικά και σε συνδυασμό και με άλλα φάρμακα.

Η κατανόηση, συνεπώς, της σχέσης κόστους- οφέλους από τη χρήση των φαρμάκων θα αναδυθεί στη διαχρονική πορεία της χορήγησής τους.

ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΜΕΣΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΓΙΑΤΡΩΝ-ΦΕ

Υποστηρίζεται ότι όταν ένα λειτούργημα, όπως είναι η ιατρική, αλληλεπιδρά με τις δυνάμεις του καπιταλισμού, όπως είναι οι φαρμακοβιομηχανίες, προκύπτει ένα δράμα.⁸⁴

Η αλληλεπίδραση Γιατρών- ΦΕ επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τις σχέσεις Γιατρού-Ασθενή.

Η ΦΕ παράγει και διανέμει φάρμακα τα οποία ασκούν ευεργετική επίδραση και τα οποία ενίοτε ο γιατρός αδυνατεί να χρησιμοποιήσει όπως πρέπει ή τα χρησιμοποιεί σε ανεπαρκείς δόσεις.⁸⁵

Στις περιπτώσεις αυτές οι ΦΕ καταβάλλουν συντονισμένες προσπάθειες να πείσουν το γιατρό να χρησιμοποιεί τα φάρμακα, διαδικασία την οποία θεωρούν ως συμβολή στη δημόσια υγεία. Παράλληλα, η προώθηση των προϊόντων τους προς τους γιατρούς αποσκοπεί στην αύξηση των πωλήσεων. Με την τάση αυτή των ΦΕ αυξάνεται το κόστος των φαρμάκων, ενώ η κακή ή η υπερβολική κατανάλωσή τους συμβάλλει στην εμφάνιση ΑΕ στους ασθενείς.⁸⁶

Πρόσφατα, σημαντικές εξελίξεις έχουν ανανεώσει το ενδιαφέρον της κοινωνίας για τις σχέσεις Γιατρών-ΦΕ. Μια από αυτές αφορά τη μεγάλη αύξηση της κατανάλωσης των φαρμάκων, των οποίων το κόστος το 2002 ανήλθε στο ποσό των 162,4 δισεκατομμυρίων δολλαρίων, όταν για πολλά χρόνια παρέμεινε σε διψήφιο αριθμό.⁸⁷ Η δεύτερη εστιάζεται στη μεγάλη δημοσιότητα που δημιουργήθηκε γύρω από έναν αριθμό νομικά κολάσιμων περιπτώσεων για τις οποίες οι ΦΕ καταδικάστηκαν για αδικήματα που σχετίζονται με την προώθηση των φαρμάκων στους γιατρούς, ή για την παροχή άλλου είδους ανταλλαγμάτων.⁸⁸⁻⁹¹

Μία τρίτη εξέλιξη είναι η αυξημένη αναγνώριση και από τις δύο πλευρές, Γιατρών-ΦΕ, ότι σε πολλές περιπτώσεις η σχέση τους έχει φέρει σε δύσκολη θέση και τους δυο και πρέπει να αλλάξει.⁹²⁻⁹⁵

Η σχέση Γιατρών-ΦΕ εξετάζεται υπό το πρίσμα τριών παραμέτρων που σχετίζονται με τη φύση, και την έκτασή της, τις συνέπειες που είναι δυνατό να προκαλεί και τη ρύθμισή της, ενώ παρατίθενται και προτάσεις για τον τρόπο με τον οποίο είναι δυνατό να εξελιχθεί στο μέλλον.

Η ΦΥΣΗ ΚΑΙ Η ΕΚΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ

Η αλληλεπίδραση στις σχέσεις Γιατρών-ΦΕ χαρακτηρίζεται από τη διεισδυτικότητα του χαρακτήρα της, η οποία αρχίζει από τα έδρανα των Ιατρικών Σχολών και συνεχίζεται δια βίου. Οι λόγοι αυτής της διεισδυτικότητας είναι προφανώς οικονομικοί και πηγάζουν από την αυξημένη κατανάλωση των φαρμάκων. Το 2002 οι ΦΕ ξόδεψαν το 33% των εσόδων τους στις «πωλήσεις» και στις χορηγίες (Selling and Administration).⁹⁶

Το 2001 η Εταιρεία Novartis διέθεσε το 36% των εσόδων της μόνο για το μάρκετινγκ.⁹⁶ Τα έξοδα των ΦΕ για την προώθηση των φαρμάκων υπολογίζονται σε 12 έως 15 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως ή 8.000 -15.000 δολάρια ανά γιατρό.^{91,92,97} Το 2001 οι αντιπρόσωποι των ΦΕ, που είναι υπεύθυνοι για την προώθηση των πωλήσεων των φαρμάκων συναντήθηκαν με 90.000 γιατρούς στις ΗΠΑ.^{86,92}

Πρόσφατα, περιγράφηκαν 16 τρόποι με τους οποίους είναι δυνατό οι ΦΕ να σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τους γιατρούς.⁹⁸ Έρευνα στους ειδικευόμενους έδειξε ότι λαμβάνουν κατά μέσο όρο έξι δώρα ετησίως από ΦΕ.⁹⁹ Άλλη μελέτη σε Διευθυντές των επειγόντων έδειξε ότι 41% ανταποκρίνονται στο πρόγραμμα που επιτρέπει στους ειδικευόμενους να διδάσκονται από τους αντιπροσώπους των ΦΕ, 35% λαμβάνουν δείγματα δωρεά, 29% ανέφεραν ότι η συμμετοχή τους σε συνέδρια εξαρτάται από την χορηγία της ΦΕ.¹⁰⁰ Άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι ειδικευόμενοι ψυχιατρικής κλινικής στο Toronto συμμετείχαν σε περισσότερα από 70 γεύματα με έξοδα ΦΕ και έλαβαν 75 διαφημιστικά

δώρα στη διάρκεια εκπαιδευτικής εκδήλωσης σε ένα έτος.¹⁰¹

Με την πάροδο του χρόνου και την επιστημονική εξέλιξη των γιατρών η σχέση τους με τις ΦΕ αναβαθμίζεται, με συνέπεια να απολαμβάνουν υψηλές οικονομικές απολαβές κυρίως σε honoaria και λιγότερο με συμμετοχές σε γεύματα.⁸⁴

Ο συνηθέστερος τρόπος με τον οποίο οι ΦΕ έρχονται σε επαφή με τους γιατρούς είναι μέσω της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (ΣΙΕ). Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του Accreditation Council for Continuing Medical Education οι ΦΕ παρέχουν περίπου 900 Εκατομμύρια δολάρια από το 1 δισεκατομμύριο δολάρια που ξοδεύουν κάθε χρόνο, για τη ΣΙΕ στις ΗΠΑ.¹⁰²

Πρόσφατα, έχουν δημιουργηθεί μη-κερδοσκοπικοί οργανισμοί οι καλούμενοι Medical Education and Communication companies, στόχος των οποίων είναι η παροχή εκπαιδευτικών στοιχείων στους γιατρούς. Οι οργανισμοί αυτοί ενίοτε υποκαθιστούν τις εταιρίες δημοσίων σχέσεων στην ανεύρεση διαφημίσεων από τις ΦΕ.¹⁰³

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΓΙΑΤΡΩΝ-ΦΕ

Η σχέση Γιατρών-ΦΕ δεν θα αποτελούσε αντικείμενο συζήτησης αν αυτή δεν ασκούσε δυναμικά επίδραση στους ασθενείς. Το μεγαλύτερο μέρος της συζήτησης περιστρέφεται γύρω από την ερώτηση: «*Εάν οι ΦΕ επηρεάζουν τη συμπεριφορά των γιατρών και εάν ναι, τα αποτελέσματα φέρνουν κάποια ισορροπία ή είναι θετικά, ή αρνητικά για την ποιότητα και το κόστος της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, αλλά και για την ίδια την ιατρική*». Οι περισσότεροι γιατροί εμφανίζονται αρνητικοί ή και με θετική συμπεριφορά προς τις ΦΕ.⁹⁹ Πολλοί, επίσης υποστηρίζουν ότι η σχέση του με τις ΦΕ έχει εκπαιδευτικό χαρακτήρα για τους ίδιους, ο οποίος προσδίδει οφέλη και στους ασθενείς.^{104,105} Ακόμη οι γιατροί υποστηρίζουν ότι δεν επηρεάζονται από τις εκπαιδευτικές προσφορές των ΦΕ. Την άποψη αυτή διατύπωσε το 61% των ειδικευομένων, παρόλο ότι μόνο το 16% την πιστεύει.¹⁰⁴ Άλλοι έχουν την τάση να θεωρούν τη σχέση Γιατρών-ΦΕ ως ηθικά αποδεκτή.¹⁰⁵ Παρά την εμπιστοσύνη των γιατρών στην ικανότητά τους να ανθίστανται στις επιδράσεις των ΦΕ, υποστηρίζεται με βάση θεωρητικά και εμπειρικά δεδομένα ότι πολλοί γιατροί πιθανόν να έχουν λανθασμένη άποψη για το θέμα.⁸⁴ Έτσι, πολλοί εστιάζουν την προσοχή σ' αυτό που καλείται δώρο και στον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει την ανθρώπινη συμπεριφορά, καθώς και το ρόλο που παίζει στις σχέσεις των ανθρώπων. Σύμφωνα με τον Katz et al⁹⁷ «δώρο αποτελεί κάθε χειρονομία, ανεξάρτητα από το μέγεθος, η οποία επιβάλλει στο λήπτη μια αίσθηση υποχρέωσης για ανταπόδοση. Η υποχρέωση για άμεση ανταπόδοση, ανεξάρτητα αν ο λήπτης ενεργεί ενσυνείδητα αυτή επηρεάζει την συμπεριφορά του. Από την άλλη πλευρά το αίσθημα της υποχρέωσης δεν σχετίζεται με το μέγεθος του δώρου ή της όποιας μορφής παροχής.

Η αλληλεπίδραση Γιατρών-ΦΕ είναι δυνατό να επηρεάζει μια άλλη βασική παράμετρος η οποία αφορά την αξιοπιστία του γιατρού στα μάτια του ασθενούς και της κοινωνίας. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ιατρών στην αναθεώρηση των οδηγιών για τη σχέση Γιατρών-ΦΕ τονίζει: «Η αντίληψη ότι ο γιατρός όταν δίνει μια συνταγή είναι επηρεασμένος από τη σχέση του με τη ΦΕ είναι δυνατό να υποσκάπτει την εμπιστοσύνη του ασθενούς.

Η σχέση των ΦΕ με τους γιατρούς δεν περιορίζεται μόνο σε προσωπικό επίπεδο. Η φαρμακοβιομηχανία διατηρεί πολύ καλές σχέσεις και με τις εθνικές ή τις Διεθνείς Ιατρικές Εταιρείες στις οποίες ανήκουν οι γιατροί.⁹⁴ Οι φαρμακοβιομηχανίες, ενισχύουν

οικονομικά τα ετήσια συνεδρία, καθώς και ειδικά πρωτόκολλα των Ιατρικών Εταιρειών.⁸⁶ Για παράδειγμα, η AMA έλαβε επιχορήγηση από ΦΕ για τη δημοσίευση των CPG στο σχεδιασμό των οποίων συμμετείχαν γιατροί οι οποίοι έχουν COI με τη ΦΕ.¹⁰⁶ Υποστηρίζεται ότι 59% των γιατρών που συμμετέχουν στη διαμόρφωση των CPG έχουν COI με τις ΦΕ, της οποίας το φάρμακο επηρεάζεται από αυτές.¹⁰⁷

ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΓΙΑΤΡΩΝ- ΦΕ

Τα τελευταία χρόνια, οι δυνητικές συνέπειες των επιδράσεων της σχέσης Γιατρών- ΦΕ έχουν προβληματίσει τους ιατρικούς φορείς, τις ΦΕ και την πολιτεία. Αυτή η περιρρέουσα ατμόσφαιρα δυσπιστίας πάνω από τις σχέσεις Γιατρών- ΦΕ έχει ευαισθητοποιήσει τους φορείς σε μια προσπάθεια δημιουργίας οδηγιών που να διαφοροποιούν την κατάλληλη από την ακατάλληλη σχέση, με στόχο τη μείωση της αλληλεπίδρασης.¹⁰⁸ Πολλές από αυτές τις οδηγίες και ρυθμίσεις της σχέσης Γιατρών- ΦΕ έχουν δημοσιευθεί από το 2004.¹⁰⁹ Οι οδηγίες αυτές έχουν δεχθεί αυστηρή κριτική, γιατί θεωρούνται περιορισμένης σύλληψης και πρακτικά μη εφαρμόσιμες. Στο ίδιο πνεύμα κινείται και η κριτική δύο από των προηγούμενων εκδοτών του New England J Medicine, του Arnold Rehlman και της Marcia Angell, οι οποίοι υποστήριξαν ότι οι οδηγίες της AMA είναι “γενικές και αόριστες”.⁸⁶ Έχει, επιπλέον, διατυπωθεί η άποψη ότι είναι δύσκολο για το γιατρό να αποφύγει την επίδραση ακόμη και ήπιας δραστηριότητας της ΦΕ. “Πιθανόν να υπάρχουν γιατροί, οι οποίοι να έχουν το ηθικό ανάστημα να ανθίστανται στις πιέσεις της ΦΕ.” Θα θέλαμε να τους συναντήσουμε.¹⁰⁹

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΓΙΑΤΡΩΝ- ΦΕ

Ο Blumenthal⁸⁴ υποστηρίζει ότι είναι πολύ νωρίς για να βρούμε τον τρόπο με τον οποίο οι αναδυόμενες προσπάθειες θα συμβάλλουν στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της αλληλεπίδρασης της σχέσης Γιατρών- ΦΕ, όσον αφορά στη φύση, την έκταση ή τις επιδράσεις της. Διάσπαρτες αναφορές υποστηρίζουν ότι έχει ήδη δρομολογηθεί η μείωση της έκτασης των προσφορών από τις ΦΕ, ενώ παρατηρούνται και οι πρώτες αντιδράσεις στην εφαρμογή των νέων οδηγιών. Αναμφισβήτητα, ο τελικός διαιτητής της φύσης, της έκτασης και των συνεπειών της σχέσης είναι το ίδιο το ιατρικό επάγγελμα.¹⁰³ Δεδομένου ότι οι ΦΕ είναι κερδοσκοπικοί οργανισμοί, η προώθηση των προϊόντων τους θα γίνεται με όλους τους κανόνες της αγοράς, χωρίς να μπορεί να εξασφαλιστεί ακόμα και η χρήση μη θεμιτών μέσων. Επαφίεται, συνεπώς, στο γιατρό να αποφασίσει εάν θα δεχθεί την πληροφορία που του προσφέρουν και θα υποκύψει στις σειρήνες του κέρδους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perry C. Conflicts of interest and the physician' s duty to inform. Am J Med 1994; 379: 375-380.
2. Cassel CK. The patient - physician covenant: An affirmation of Asklepios Ann Intern Med 1996; 124: 604-606.
3. Κουτσελίνης Αντ. Ιατρικά σφάλματα - Η έννοια της ιατρικής ευθύνης. Στο βιβλίο: Η Ιπποκρατική ηθική στις σύγχρονες εξελίξεις. Εκδότες: Π.Ν. Ζηρογιάννης, Ι. Κοσμίδης, Ε. Βογιατζάκης. Τόμος 2ος Πρακτικά Ημερίδας “Αίγλη” Ζαπτείου, Μάρτιος 2007.

4. Kassirer J: On the take: How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health, New York, Oxford University Press, 2004.
5. Chassin MR. Is health care ready for six sigma quality? *Milbank Quarterly*. 1998a; 76: 565-591
6. National Library of Medicine: Fact Sheet Medline. <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>. Accessed November 15,2007.
7. Cochrane Collaboration. Cochrane controlled trial register. The Cochrane Library, edn 3, 2002.
8. Carg A, Hackam D, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis:when one study is just not enough. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:253-260
9. Ingelfinger JR. Through the looking glass: Anemia guidelines, vested interests, and distortions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:415-417
10. Uhling K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2006;70:2058-2065
11. Field MJ, Lohr KN. Clinical Practice Guidelines-Direction for a New Program. Washington, National Academy Press 1990.
12. Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Guidelines for Guidelines. *Blood Purif* 2007;25:36-38
13. Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Guidelines have done more harm than good. *Blood Purif* 2008;26:73-76
14. Levin A. Practice guidelines do improve patient outcomes: Association or causation? *Blood Purif* 2008;26:67-72
15. Carg AX, Iansavichus AV, Yang RC, et al. Lost in publication: Half of all renal practice evidence is published in non-renal journals. *Kidney Int* 2006;1995-2005
16. Haynes RB, Cotoi C, Holland J, et al. Second-order peer review of the medical literature for clinical practitioners. *JAMA* 2006;295:1801-1808
17. Worrall G, Chaulk P, Freaque D. The effects of clinical practice guidelines on patients outcomes in primary care: a systematic review. *CMAJ* 1997;156:1705-1712
18. Narins RG, Bennett WM. Patient care guidelines: Problems and solutions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1 –2
19. Implementation of the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative Guidelines. *Adv Renal Repl Ther* 1999; 6: 3-74
20. Collins AJ, Roberts TL, St Peter WL, et al. United States Renal Data System assessment of the impact of the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative guidelines. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 784-795
21. Port FK, Eknoyan G. The dialysis outcomes and practice study (DOPPS) and the kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI): a cooperative initiative to improve outcomes for hemodialysis patients worldwide. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: S1-S6
22. Campbell D, Walker R, Mathew T, et al. Commentary on "Influence of Industry on Renal Guideline Development." *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 211
23. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310-14
24. Coyne DW. Influence of industry on renal guideline development. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 3 –7
25. National Kidney Foundation: KDQOI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
26. Olgaard K, ed: KDIGO Clinical Guide to bone and mineral metabolism in CKD, New York, National Kidney Foundation 2006
27. Block GA CJ: Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: KDIGO Clinical Guide to Bone and Mineral Metabolism in CKD, edited by Olgaard K, New York, National Kidney Foundation, 2006, pp77-90.

28. Drueke T, Moe S, Langman C: Treatment approaches in CKD. In: KDIGO Clinical Guide to Bone and Mineral Metabolism in CKD, edited by Olgaard K, New York, National Kidney Foundation, 2006, pp 111-137.
29. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Disease* 2004; 44: s7-S15 Study
30. Weingarten S. Using practice guideline compendiums to provide better preventive care. *Ann Intern Med* 1999; 130: 454-458
31. National Kidney Foundation: DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:S192-S240 (suppl 3)
32. KDOQI. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 47 [Suppl 3]: S11–S145, 2006 [published erratum appears in *Am J Kidney Dis* 2006;48: 518, 2006
33. Donnelly S, Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:415-425.
34. Ingelfinger JR. Through the looking glass: Anemia guidelines, vested interests, and distortions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:415-417
35. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098
36. Drueke TB, Locatelli F, Clyne, et al. CREATE Investigators. normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-2084
37. Besarab A, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590
38. Singh AJ. Anemia of chronic kidney disease: CHOIR and the FDA. *Natural Clinical Practice Nephrology* 2007;3:406-407
39. Report to the Chairman, Committee on Ways and Means, House of Representatives: End-Stage Renal Disease: Bundling of Medicare's Payment for Drugs with Payment for All ESRD Services Would Promote Efficiency and Clinical Flexibility, Washington, DC, Government Accountability Office, November 2006 [GAO-07-77]. Available at: <http://www.gao.gov/cgi-bin/getrpt?GAO-07-77>. Accessed March 21, 2007
40. Crawford J. Erythropoietin: High profile, high scrutiny. *J Clin Oncol* 2007;25: 1021 –1023
41. US Food and Drug Administration (online 9 March 2007) Public Health Advisory: Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) [<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>](accessed 23 April 2007).
42. Information for Healthcare Professionals: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa)], Washington, DC, U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2007. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>. Accessed March 21, 2007
43. Pfeffer M. An ongoing study of anemia correction in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2007;356: 959 –961
44. Strippoli GFM, Tognoni G, Navaneethan SD, et al. Haemoglobin targets: We were wrong, time to move on. *Lancet* 2007;369: 346 –350
45. Kassirer JP. Stacking the deck. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 212
46. Lederer ED. Development of clinical practice guidelines: Are we defining the issues too narrowly? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 207, 2007
47. Himmelfarb J, Henrich W, DuBose T. Anemia of kidney disease and clinical practice guidelines: Quo vadis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 213 –214
48. Van Wyck D, Eckardt K-U, Uhlig K, et al. Appraisal of evidence and control of bias in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guideline development process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 8 –10

49. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: Methods and lessons learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 309 –312
50. Rubin RJ, Mendelson DN. Translating guidelines into policy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 209 –210
51. Nissenson AR. Influence of industry on renal guideline development commentary: Keeping our eye on the ball and improving chronic kidney disease patient outcomes *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 205 –206
52. Van Wyck DV, Eckardt KU, Uhling K, et al. Response to “influence of industry on renal guideline development”. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:13-14.
53. Amerling R, Winchester JF. Comments on the guideline debate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 208
- 53a. Haynes RB, Cotoi C, Holland J, et al. Second-order peer review of the medical literature for clinical practitioners. *JAMA* 2006;295:1801-1808
54. Lo B, Wolf L, Berkeley A. Conflict-of-interest policies for investigators in clinical trials. *N Engl J Med* 2000;343:1616-1620
55. McCrary Vans S, Anderson Cb, Jakovjevic RS, et al. A national survey of policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research. *N Engl J Med* 2000;343:1621-1626
56. Drazen JM, Koski G. To protect those who serve. *N Engl J Med* 2000;343:1643-1645
57. Martin JB, Kasper DL. In whose best interest? Breaching the academic-industrial wall. *N Engl J Med* 2000;343:1646-1649
58. Perlis CS, Harwood M, Perlis RH. Extent and impact of industry sponsorship conflicts of interest in dermatology research. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:967-971
59. Neale A, Schwartz K, Bowman M. Conflict of interest: Can we minimize its influence in the biomedical literature? *J Am Board Fam Pract* 2005;18:411-413
60. Coyne DW. Practice recommendations based on low, very low, and missing evidence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:11 –12
61. Steinbrook R: Medicare and erythropoietin. *N Engl J Med* 2007: 356: 4-6
62. Steinbrook R: Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease. *Lancet* 2006; 368: 2191-2193
63. Report to the Chairman, Committee on Ways and Means, House of Representatives: End-stage renal disease: Bundling of Medicare’s payment for drugs with payment for all ESRD services would promote efficiency and clinical flexibility. Washington, DC: Government Accountability Office, November 2006. (GAO-07-77. Accessed January 12, 2007.
64. Gellene D: Strengthening bones, raising questions; Amgen’s ties to kidney research are suspect to some experts *Los Angeles Times Home Edition* 2004 pp C1, April 5, 2004
65. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201
66. Bodenheimer T. American health care system; the movement for improved quality in health care. *N Engl J Med* 1999; 340: 488-92
67. Schuster M, McGlynn E, Brook R. How good is the quality of health care in the United States? *milbank Q* 1998; 76: 517-63
68. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA* 1998;280: 1000-100569
69. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000;57: (suppl 74): S74-S81
70. Steinberg EP, Luce BR. Evidence based? Caveat emptor! *Health Aff (Millwood)* 2005;24: 80-92, 2005
71. Schunemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols, and words: how best to communicate grades of evidence and recommendations? *Can Med Assoc J* 2003;169:677-680
72. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for

- older patients with multiple comorbid diseases: Implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-724
73. O'Connor PJ. Adding value to evidence-based clinical guidelines. *JAMA* 2005; 294: 741-743
 74. Epstein AM, Lee TH, Hamel MB. Paying physicians for high-quality care. *N Engl J Med* 2004; 350: 406-410
 75. Wachter RM. Expected and unanticipated consequences of the quality and information technology revolutions. *JAMA* 2006; 295: 2780-2783
 76. Ferreira PH, Ferreira ML, Maher CG, et al. Effect of applying different "levels of evidence" criteria on conclusions of Cochrane reviews of interventions for low back pain. *J Clin Epidemiol* 2002;55: 1126-1129
 77. Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5: 25
 78. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328: 1490-1494
 79. Δαΐκος ΓΚ. Ηθικά διλήμματα των κλινικών δοκιμών φαρμάκων. *Archives of Hellenic Medicine* 2000;17(6): 551-556
 80. Bodenheimer T. Uneasy alliance, clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342:1539
 81. Shuchman M. Commercializing clinical trials-Risks and benefits of the CRO boom. *N Engl J Med* 2007;357:1365-1368
 82. State of the clinical trials industry: a sourcebook of charts and statistics. Boston: Thomson CenterWatch 2007
 83. Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials. Final report: November 30,2006. Norwich, United Kingdom: The Stationery Office, 2006
 84. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med* 2004;351:1885-1890
 85. Quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:1866-1868.
 86. Relman AS, Angell M. America's other drug problem. *The New Republic*. December 16, 2002;27-41.
 87. Levit K, Smith C, Cowan C, Sensening A, Catlin A. Health spending rebound continues in 2002. *Health Aff (Millwood)* 2004;23:147-159
 88. Petersen M. Suit says company promoted drug in exam room. *New York Times*. May 15, 2002: C1
 89. Dembner A. TAP officials on trial today in fraud case. *Boston Globe*. April 20, 2004:1
 90. Gilpin KN. Pfizer pays large fine to settle drug suit. *International Herald Tribune*. May 14,2004:11
 91. Drugmakers' gifts to doctors finally get needed scrutiny. *USA Today*. October 14, 2002:A14
 92. Darves B. Too close for comfort? How some physicians are re-examining their dealings with drug detailers. *ACP Observer*. July-August 2003:1. (Philadelphia: American College of Physicians.)
 93. Standards for commercial support. Chicago: Accreditation Council for Continuing Medical Education, 2004
 94. Coyle SL. Physician-industry relations. 1. Individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136:396-402.
 95. PhRMA. PhRMA adopts new marketing code. April 19, 2002. (Accessed October 7, 2004, at <http://www.phrma.org/mediaroom/press/releases/19.04.2002.390.cfm>.)
 96. Reinhardt UE. An information infrastructure for the pharmaceutical market. *Health Aff (Millwood)* 2004;23:107-112.
 97. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth* 2003;3:39-46.
 98. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug

- companies. 2. Disentanglement. *BMJ* 2003;326:1193-1196.
99. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-380.
100. Keim SM, Mays MZ, Grant D. Interactions between emergency medicine programs and the pharmaceutical industry. *Acad Emerg Med* 2004;11:19-26.
101. Komesaroff PA, Kerridge IH. Ethical issues concerning the relationships between medical practitioners and the pharmaceutical industry. *Med J Aust* 2002;176:118-121.
102. ACCME annual report data 2003. Chicago: Accreditation Council for Continuing Medical Education, 2003.
103. Relman AS. Separating continuing medical education from pharmaceutical marketing. *JAMA* 2001;285:2009-2012.
104. Chren M. Interactions between physicians and drug company representatives. *Am J Med* 1999;107:182-183.
105. Brett AS, Burr W, Moloo J. Are gifts from pharmaceutical companies ethically problematic? A survey of physicians. *Arch Intern Med* 2003;163: 2213-2218.
106. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. *Entanglement Br Med J* 2003a; 326: 1189-92
107. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-617.
108. Rogers WA, Mansfield PR, Braunack- Mayer AI, et al. The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students. *Med J Aust* 2004; 180: 411-414.
109. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physician's relationships with the pharmaceutical industry- self- regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004; 351: 1891-1900.

ΔΙΑΛΕΞΗ

Η κοινωνική θέση των γιατρών σήμερα

Πρόεδροι: *Γ. Μπαλτόπουλος, Δ. Παπαντωνάτος*

Η κοινωνική θέση των γιατρών σήμερα

1. Κοσμίδης

Σήμερα η κοινωνική θέση των γιατρών δεν διαφέρει και πολύ από αυτή που ήταν πάντοτε. Απλώς οι κοινωνίες προσαρμόζονται στα εκάστοτε δεδομένα. Το ερώτημα είναι κατά πόσον και σε ποιά αναλογία οι γιατροί συμπεριφέρονται όπως αρμόζει στη θέση αυτή.

Χωρίς αμφιβολία, η ιατρική είναι η επιστήμη με το ασύγκριτα μεγαλύτερο και πολυ-σχιδέστερο γνωστικό αντικείμενο. Μια απλή σύγκριση του μηνιαίου αριθμού των δημοσιεύσεων που αφορούν την ιατρική επιστήμη με εκείνον οιασδήποτε άλλης επιστήμης επιβεβαιώνει αυτό τον ισχυρισμό. Το ποσοστό των ιατρών που έχουν σημαντικό ή τεράστιο αριθμό δημοσιεύσεων, συγκρινόμενο με εκείνο άλλων επιστημόνων, αποκαλύπτει τη μεγάλη διαφορά.

Είναι απόλυτα φυσικό, λοιπόν, η κοινωνία να αντιλαμβάνεται τα παραπάνω, να αναγνωρίζει τις δια βίου προσπάθειες των γιατρών για καλύτερη μόρφωση, να εκτιμά και να σέβεται το ιατρικό σώμα γενικά. Εν τούτοις ανάλογα με το χαρακτήρα του ασθενούς, το συναίσθημα προς τον ιατρό κυμαίνεται από τον απόλυτο σεβασμό μέχρι την πλήρη αμφισβήτηση. Βεβαίως, στη διαμόρφωση αυτής της εικόνας παίζουν ρόλο ο χαρακτήρας και η συμπεριφορά και των δύο μερών.

Σ' αυτό το γενικό πλαίσιο ιδιαιτερότητας του χαρακτήρα και της συμπεριφοράς του γιατρού, διαμορφώνεται μια σχέση που χαρακτηρίζεται από ανυπόκριτη στοργή και ενδιαφέρον του γιατρού προς τον άρρωστο, υπομονή και κατανόηση στη πιθανή πολυλογία του, έλλειψη αλαζονείας, εγωισμού, υπερβολής, κομπασμού. Η σχέση αυτή σε συνδυασμό φυσικά με θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των προβλημάτων του αρρώστου, οδηγούν στην ενίσχυση της εμπιστοσύνης και της αφοσίωσής του στο γιατρό.

Οι γιατροί είναι γενικά περιζήτητοι σε κοινωνικές εκδηλώσεις και η εκλογή τους στο Κοινοβούλιο, τους Δήμους, τις Νομαρχίες, Ιδρύματα κ.λ.π., αποδεικνύει το βαθμό αποδοχής τους από το κοινωνικό σύνολο.

Από την άλλη πλευρά, ο κομπασμός, η επίδειξη πλούτου και άσχετων με την επιστήμη ισχυρών κοινωνικών σχέσεων, μπορούν να προκαλούν το θαυμασμό, πολλές φορές όμως και το φθόνο ή ακόμη και το μίσος.

Στο «περί ιητρού» έργο της Ιπποκρατείου Συλλογής (η πατρότητα του οποίου αμφισβητείται, δεν παύει όμως να αποδίδει το Ιπποκράτειο πνεύμα), δίδονται ορισμένοι κανόνες, όπως τα περί καθαριότητας, σεμνής περιβολής, εχεμύθειας, ανεπίληπτου ήθους, σοβαρότητας, συμπόνιας, κ.λ.π. Αποθαρρύνεται η υπεροψία και η σκληρότης,

όπως και η υπερβολική ιλαρότητα, δηλαδή να μην είναι ούτε κακός και μουτρωμένος, ούτε χαζοχαρούμενος.

Σημειώνω επίσης και το ιδιαίτερα κατατοπιστικό εδάφιο από ένα άλλο έργο της Ιπποκρατείου Συλλογής «Περί ευσημοσύνης»: «Δι ό δει αναλαμβάνοντα τούτέων των προειρημένων έκαστα, μετάγειν τη σοφίην ες την ιητρικήν και την ιητρικήν ες την σοφίην. Ιητρός γαρ φιλόσοφος ισόθεος.»

Και σε μετάφραση:

«Έτσι, πρέπει, παίρνοντας κανείς το καθένα από τα σημεία που αναφέραμε, να μεταφέρει και να εφαρμόζει τη φιλοσοφία στην ιατρική και την ιατρική στη φιλοσοφία. Ο ιατροφιλόσοφος είναι ίσος προς τους θεούς.»

Σήμερα γεννάται ένα ερώτημα: είναι οι γιατροί καλύτεροι ή λιγότερο καλοί από παλιά; Αυτό που μπορεί να πει κανείς είναι ότι σήμερα η ζωή του καθενός είναι πολύ πιο διαφανής από παλιότερα. Η εντύπωση λοιπόν ότι ενδεχομένως σε παλιότερες εποχές οι γιατροί ακολουθούσαν την Ιπποκρατική ηθική περισσότερο από σήμερα μπορεί να είναι αβάσιμη, αν λάβει κανείς υπόψη ότι σήμερα μαθαίνονται όλα ευκολότερα και γρηγορότερα. Οι πράξεις και παραλείψεις αποκαλύπτονται, διογκώνονται, τιμωρούνται. Παλιότερα, ένα ιατρικό σφάλμα περνούσε απαρατήρητο και αν υπήρχαν υποψίες, γρήγορα όλα ελησμονούντο. Σήμερα υπάρχουν δικηγόροι εξειδικευμένοι στα ιατρικά σφάλματα και η ανάγκη για ασφάλιση έναντι ποινικών ή αστικών ευθυνών έχει γίνει σχεδόν υποχρεωτική. Αυτό, από το άλλο μέρος, έχει οδηγήσει σε μια «αμυντική» ιατρική, η οποία ασκείται με υπερβολικές και πολλαπλές εξετάσεις και ελέγχους που επιβαρύνουν τον ασθενή, το ασφαλιστικό του ταμείο, τα κράτη, την ανθρωπότητα. Οδηγεί επίσης στη χορήγηση φαρμάκων, πολλές φορές περιττών, προς μεγάλη χαρά των φαρμακευτικών εταιριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ιπποκράτους: «Περί ιητρού» και «Περί ευσημοσύνης» Ιπποκρατης, άπαντα τα έργα, Επιμέλεια Γ.Κ. Πουρναρόπουλου, Εκδότης: Α. Μαρτίνοσ, ΑΘΗΝΑΙ 1968

*Αναγόρευση
σε «Κήρυκες του Ιπποκρατείου Πνεύματος»
των ιατρών
κ. Ε. Μαρίνη, αιδεσιμότατου Π. Μαριάτου*