

Ειδικό Άρθρο

Επτά Συν Ένας Λόγοι για να Υπάρχουν Καταγραφικές Μελέτες στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου στην Ελλάδα

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΙΠΙΛΗΣ, ΜΑΡΙΝΑ ΠΑΣΧΙΔΗ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ

Ομάδα Εργασίας Κλινικής Επιδημιολογίας, Πρόληψης και Μεταβολικού συνδρόμου της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Λέξεις ευρετηρίου:
Έμφραγμα
μυοκαρδίου
πολυκεντρικές
μελέτες.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
8 Ιουνίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
26 Ιουνίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Αθανάσιος Πιπίλης

Ερυθρού Στανου 4,
Τ.Κ. 151 23, Μαρούσι
e-mail:
a.pipilis@hygeia.gr

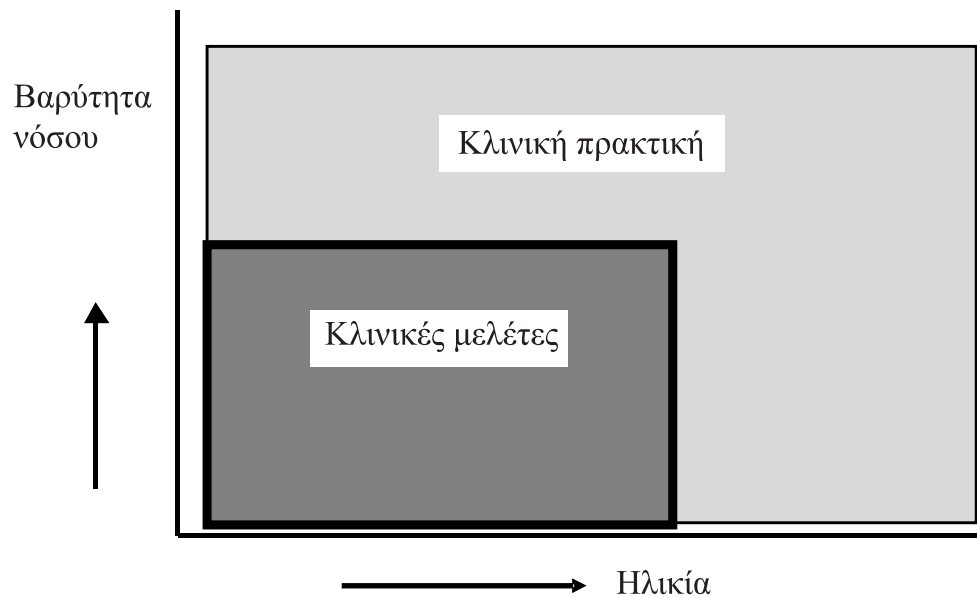
Σκοπός αυτού του ειδικού άρθρου είναι να εξετάσει την χρησιμότητα των καταγραφικών μελετών (surveys) στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στην Ελλάδα, στην εποχή της τεκμηριωμένης (evidence based) ιατρικής, των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και των κατευθυντήριων συστάσεων.

Στις κατά τακτά χρονικά διαστήματα εκδιδόμενες κατευθυντήριες συστάσεις των επιστημονικών εταιρειών οι επιτροπές σύνταξης δίνουν τον υψηλότερο βαθμό τεκμηρίωσης σε αποτελέσματα πολλών τυχαιοποιημένων μελετών, και τον αμέσως επόμενο βαθμό σε αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων μελετών παρατήρησης.^{1,2} Μάλιστα, χρησιμοποιώντας δεδομένα και των δύο τύπων μελετών φαίνεται ότι γεφυρώνεται το χάσμα που υπάρχει ανάμεσα στους ασθενείς και στους ιατρούς των τυχαιοποιημένων μελετών και εκείνους της καθημερινής κλινικής πρακτικής (Εικόνα 1). Είναι διαπιστωμένο ότι οι ασθενείς των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έχουν καλύτερη πρόγνωση καθώς έχουν λιγότερους επιβαρυντικούς παράγοντες (π.χ. μικρότερη ηλικία, λιγότερες συνυπάρχουσες παθήσεις) από τον γενικό πληθυσμό ασθενών που συναντάται στην καθημερινή πράξη.^{3,4} Επίσης, οι ιατροί και τα νοσοκομεία που λαμβάνουν μέρος σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέ-

τες είναι πιθανόν να διαφέρουν ως προς την εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπειών. Τέλος, ελέγχεται και η μεροληψία δημοσίευσης (publication bias) που τείνει να υπερεκτιμήσει τα θετικά αποτελέσματα ορισμένων θεραπειών.

Σε μια χώρα όπως η Ελλάδα η ύπαρξη καταγραφικών μελετών (surveys) στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι απαραίτητη για τουλάχιστον 7 λόγους:

1. Οι καταγραφικές μελέτες επιτρέπουν την άμεση εκτίμηση της επίπτωσης και της θνητότητας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η γενικευμένη και υποχρεωτική χρήση του συστήματος ICD για την διάγνωση εξόδου θα επέτρεπε επίσης την επισήμανση της θνητότητας κάθε νόσου, όμως μόνο στο πλαίσιο μιας καλά οργανωμένης καταγραφικής μελέτης είναι δυνατή η καταγραφή της θνητότητας σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών (για παράδειγμα, ανάλογα με το ΗΚΓ εισόδου). Καταγραφές που διεξάγονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα είναι ο πλέον αξιόπιστος τρόπος διαπίστωσης τυχόν διαχρονικών μεταβολών στην θνητότητα του οξέος εμφράγματος στην Ελλάδα. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ καταγράφηκε από το 1990 έως το 1999 μια μείωση της θνητότητας από 11,2% σε 9,4% (5). Επίσης, η σύγκριση με την θνητότητα άλλων χωρών είναι χρήσιμη αρκεί να λαμβ-



Εικόνα 1. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μέρος στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες είναι κατά κανόνα νεότεροι και λιγότερο επιβαρυνμένοι σε σχέση με τους ασθενείς της καθημερινής κλινικής πρακτικής

βάνονται υπόψη τυχόν διαφορές στο προφίλ κινδύνου των ασθενών και στον ορισμό των διαγνώσεων.

2. Οι καταγραφικές μελέτες μας επιτρέπουν να γνωρίσουμε το είδος των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που νοσηλεύουμε στην Ελλάδα. Τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά μπορούν να μελετηθούν σε βάθος και να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα που να αφορούν αποκλειστικά την χώρα μας και που να μην ισχύουν αλλού. Για παράδειγμα, η διαπίστωση μεγάλων χρόνων μεταφοράς μπορεί να επιβάλει την υιοθέτηση ενός συστήματος προνοσοκομειακής θρομβόλυσης.⁶ Μόνο με την λεπτομερή καταγραφή των κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών είναι δυνατή η εντόπιση ειδικών πεδίων με προβλήματα που μπορούν να διορθωθούν σε τοπικό ή σε πανελλήνιο επίπεδο. Οι ενδονοσοκομειακές καθυστερήσεις στην επαναιμάτωση με πρωτογενή αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση είναι το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα.

3. Οι καταγραφικές μελέτες μας επιτρέπουν την διαπίστωση του βαθμού χρησιμοποίησης των διαφόρων θεραπειών (επεμβατικών και φαρμακευτικών) που έχουν αποδεδειγμένο όφελος στην έκβαση των ασθενών. Τυχόν υστέρηση μπορεί να επισημανθεί και οι αιτίες να διερευνηθούν. Έτσι, μπορεί να διαπιστωθεί άμεσα η συμμόρφωση στις ισχύουσες κατευθυντήριες συστάσεις. Είναι γνωστό ότι μετά από οξύ έμφραγμα η χορήγηση ασπιρίνης, στατίνης, αΜΕΑ και

β-αποκλειστή μειώνει την πιθανότητα μελλοντικού συμβάματος κατά 80%.⁷ Η χρήση της φαρμακευτικής αυτής τετράδας μπορεί να αναζητηθεί στην παρακολούθηση (follow-up) μιας καταγραφικής μελέτης για την επιβεβαίωση της συνεχιζόμενης άριστης αγωγής δευτερογενούς πρόληψης σε πανελλήνια κλίμακα.

4. Οι καταγραφικές μελέτες επιτρέπουν συγκρίσεις στην πρακτική ανάμεσα σε διαφορετικά νοσοκομεία της χώρας. Τέτοιες συγκρίσεις δεν έχουν στόχο την διαπίστωση της υπεροχής κάποιων πανεπιστημιακών ή μεγάλων νοσοκομείων έναντι άλλων. Μάλλον αποτελούν μοναδική ευκαιρία διαπίστωσης συγκεκριμένων πεδίων με προβλήματα που μπορούν να βελτιωθούν. Άλλωστε έχει δείχθει (και μάλιστα από καταγραφικές μελέτες!) ότι τα νοσοκομεία που δεν διαθέτουν αιμοδυναμικό εργαστήριο δεν υστερούν σε έκβαση από εκείνα που έχουν επεμβατική δυνατότητα αρκεί να γίνεται ευρεία χρήση των απλών αλλά αποτελεσματικών θεραπειών όπως η ασπιρίνη, οι β-αποκλειστές, οι στατίνες.^{8,9} Το τελικό αποτέλεσμα είναι η βελτίωση της ποιότητας παροχής υπηρεσιών προς όφελος του ασθενή και η ομογενοποίηση της κλινικής πρακτικής στα νοσοκομεία όλης της χώρας.

5. Η συμμετοχή μεγάλου αριθμού νοσοκομείων και ερευνητών σε καταγραφές πανελλήνιας κλίμακας βελτιώνει τον εσωτερικό έλεγχο (audit) και προάγει την κλινική υπευθυνότητα. Παραλήψεις και αστοχίες αναγνωρίζονται ακόμα και κατά την εκ των

υστέρων αναζήτηση δεδομένων από τον φάκελο νοσηλείας με αποτέλεσμα την μελλοντική βελτίωση. Η απαιτούμενη παρακολούθηση μετά την έξοδο (follow-up) παρέχει την δυνατότητα πληροφόρησης για την πορεία της νόσου και επαφή με τον ασθενή που δεν εξασφαλίζονται από το ισχύον σύστημα περίθαλψης στην Ελλάδα.

6. Τα δεδομένα των καταγραφικών μελετών μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους αρμόδιους φορείς για καλύτερη αξιοποίηση των πόρων που διατίθενται για την Υγεία. Η σωστή κατανομή και ανάπτυξη κλινικών στεφανιαίας μονάδας στην χώρα μπορεί να αποφασισθεί μετά από ενδελεχή μελέτη των δεδομένων μιας πανελλήνιας καταγραφής. Ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο μπορεί να συντομευθεί με την εγκαίριστη μεταφορά σε τριτογενή κέντρα για επίτευξη επεμβατικών πράξεων.

7. Οι καταγραφικές μελέτες γεννούν ιδέες για περαιτέρω κλινική ή εργαστηριακή έρευνα προσαρμοσμένη στις ιδιαιτερότητες της χώρας.

Στην χώρα μας, υπάρχουν λίγες καταγραφικές μελέτες στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πρώτη αξιολογη προσπάθεια έγινε πριν από 13 χρόνια με την Πανελλήνια μελέτη του οξέος εμφράγματος που κατέγραψε 7.433 περιπτώσεις εμφράγματος χωρίς όμως σαφώς οριζόμενα κριτήρια εισόδου από 76 νοσοκομεία της χώρας.¹⁰ Η θνητότητα τότε ήταν 10,4% (8,5 % για άνδρες και 17,1% για γυναίκες). Σε μια μικρότερη αλλά αντιπροσωπευτική μελέτη από 9 νοσοκομεία μελετήθηκαν λεπτομερέστερα οι προνοσοκομειακές και ενδονοσοκομειακές καθυστερήσεις. Μόνο το 12,5% και το 50% των ασθενών άρχισε την ενδονοσοκομειακή αγωγή εντός 60 λεπτών και 3ώρου αντίστοιχα από την έναρξη του πόνου.¹¹ Στο πλαίσιο του προγράμματος Euroheart Surveys η Ελλάδα συμμετείχε το 2000 στην συλλογή ευρωπαϊκών δεδομένων με ένα μη αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών από πανεπιστημιακά κυρίως νοσοκομεία.¹²

Όσον αφορά τις προσπάθειες υπολογισμού της επίπτωσης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων στην χώρα μας, στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης σε συνεργασία με τα άλλα 6 νοσοκομεία της νήσου υπολόγισε την επίπτωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 80 ανά 100.000 κατοίκους.¹³ Δέκα χρόνια αργότερα, μια καταγραφή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένων και των αιφνιδίων θανάτων, σε κλειστό πληθυσμό ηλικίας 30-79 ετών στην ΒΔ Ελλάδα υπολόγισε την προσαρμοσμένη για τις αντίστοιχες ηλικίες επίπτωση σε 39 ανά 10.000 κατοίκους (60 για τους άνδρες και 19 για τις

γυναίκες). Η μη προσαρμοσμένη επίπτωση ασταθούς στηθάγχης και οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου για τους άνω των 30 ετών υπολογίστηκε σε 22 ανά 10.000 κατοίκους.¹⁴ Ακόμα πιο πρόσφατα, η μελέτη GRECS κατέγραψε δεδομένα ασθενών με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που νοσηλεύθηκαν σε 6 νοσοκομεία (5 περιφερειακά και ένα τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό) κατά την διάρκεια ενός έτους. Η μελέτη αυτή περιέλαβε εκτός από τα εμφράγματα με ή χωρίς ανάσπαση ST και την ασταθή στηθάγχη. Η ετήσια επίπτωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων υπολογίστηκε επίσης σε 22 ανά 10.000 άτομα.¹⁵

Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η συλλογή δεδομένων της πολυκεντρικής μελέτης HELIOS (Hellenic Infarction Observation Study). Έλαβαν μέρος 31 νοσοκομεία της χώρας με προκαθορισμένη αντιπροσώπευση όλων των γεωγραφικών διαμερισμάτων, των επεμβατικών και μη επεμβατικών νοσοκομείων, λαμβάνοντας υπόψη και την εποχιακή κατανομή του πληθυσμού μεταξύ αστικών κέντρων και περιφέρειας. Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην τήρηση των κανόνων διεξαγωγής των καταγραφών¹⁶ ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να συγκριθούν με αντίστοιχες διεθνείς μελέτες. Ο ορισμός των εμφραγμάτων με ή χωρίς ανάσπαση ST ήταν ο σύγχρονος αναθεωρημένος ορισμός με βάση τους δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης.¹⁷ Υπήρξαν σαφείς οδηγίες για την συμπλήρωση των δεδομένων ώστε να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια των καταχωρήσεων. Οι ορισμοί των συμβαμάτων έκβασης ήταν επίσης αυστηρά καθορισμένοι και καταβλήθηκε προσπάθεια για πλήρη παρακολούθηση μετά την έξοδο. Σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της καταγραφικής περιόδου έγιναν συναντήσεις των συνεργυνητών για την διευθέτηση προβλημάτων. Τόσο ο έλεγχος των ακατέργαστων δεδομένων όσο και η διασφάλιση της σωστής μεταφοράς τους σε ηλεκτρονική μορφή έγιναν από την συντονιστική ομάδα.

Με βάση την εμπειρία από την διεκπεραίωση της HELIOS προκύπτει και ένας ακόμη λόγος για να υπάρχουν καταγραφικές μελέτες. Η συνεργασία μεταξύ των ερευνητών σε ένα κοινό επιστημονικό πρόγραμμα αποτελεί την βάση για γόνιμη ανταλλαγή απόψεων, ανάπτυξη φιλικών σχέσεων και δημιουργία ενός δικτύου νοσοκομείων για μελλοντική σταθερή συνεργασία.

Βιβλιογραφία

1. Guidelines for the management of patients with unstable angina ACC/AHA, non-ST-segment elevation myocardial infarction: J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.

2. ESC Task Force Report. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
3. Jha P, Deboer D, Sykora K, et al: Characteristics and mortality outcomes of thrombolysis trial participants and nonparticipants: a population based comparison. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1335-1342.
4. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM, et al: Direct comparison of characteristics, treatment and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in a clinical trial at centers participating in the TIMI 9 trial and TIMI 9 registry. *Am Heart J* 2003; 145: 109-117.
5. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al: Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1,2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-2063.
6. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, et al: Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1146-1152.
7. Yusuf S: Two decades of progress in preventive vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
8. Mehta RH, Criger DA, Granger CB, et al: Patient outcomes after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction at hospitals with and without coronary revascularization capability. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1034-1040.
9. Van de Werf F, Avezum A, Gulba DC, et al: Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005; 330: 441-444.
10. Chimonas ET, Zacharoulis AA, Pipilis AG, Toutouzas PK: Hellenic study of acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 1997; 38: 123-137.
11. Pipilis AG, Nanas SN, Makris TK et al: Pre-hospital and in-hospital delays to treatment for acute myocardial infarction in Greek hospitals. *Hellenic J Cardiol* 1995; 36: 613-620.
12. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al: A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euroheart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
13. Department of Cardiology of Crete University Hospital and Study Group of Investigators: Study of acute myocardial infarction on the island of Crete, 1992-93. A multicentre study. *Hellenic J Cardiol* 1994; 35: 639-646.
14. Papathanasiou AI, Pappas KD, Korantzopoulos P, et al: An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece. *Angiology* 2004; 55: 187-194.
15. Pitsavos C, Panagiotakos D, Antonoulas A, et al: Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005; 5: 23-30.
16. Alpert JS: Acute coronary syndromes observed from an international perspective. *Eur Heart J* 2002; 23: 1139-1140.
17. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al: Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation* 2003; 108: 2543-2549.