

Imogen Evans, Hazel Thornton & Iain Chalmers



Czy nasze leczenie naprawdę działa?

Przewodnik po sposobach badania skuteczności terapii.

Tytuł oryginału:

Testing treatments. Better research for better healthcare.

Copyright © 2006 Imogen Evans, Hazel Thornton and Iain Chalmers

Foreword © 2010 Ben Goldacre

Wszystkie prawa zastrzeżone/ All rights reserved

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way of trade and otherwise, be lent, resold, hired out, or otherwise circulated without the publisher's prior consent in any form or binding or cover other than that in which it is published and without a similar condition being imposed on the subsequent purchaser.

Książka ta jest sprzedawana pod warunkiem, że nie będzie, drogą handlu lub inną: wypożyczana, odsprzedawana, wynajmowana, lub rozpowszechniana w inny sposób bez uprzedniej zgody autorów, w żadnej innej formie oprawionej niż ta, w której jest opublikowana i bez warunku przestrzegania tych zasad przez nabywcę.

Ta książka została napisana w wyłącznie celach edukacyjnych. Nie jest ona podręcznikiem, ani poradnikiem medycznym. Nie należy na jej podstawie podejmować żadnych decyzji dotyczących leczenia lub samo leczenia. Każdą decyzję terapeutyczną należy konsultować z lekarzem. Autorzy i tłumacz nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za niewłaściwe wykorzystanie treści niniejszej książki.

This book has been written for educational purpose only. It is not a medical manual, nor a medical guide. No one should make any decisions about treatments nor self-treatments on its basis. Every therapeutic decision should be consulted with a medicine doctor. The Authors and the Translator take no responsibility for inappropriate use of the book's content

Fotografia na okładce: dr Magdalena Miernicka

Konsultacja naukowa tłumaczenia: prof. dr hab. Justyn Ochocki, UM w Łodzi

Tłumaczenie na język polski

Dr n. farm. Maria M. Kasprzak

Zakład Chemii Bionieorganicznej

Katedra Chemii Medycznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 2011

Spis Treści

Podziękowania	5
Przedmowa – Ben Goldacre	6
Przedmowa do pierwszego wydania – Nick Ross.....	9
Wstęp.....	11
1. NOWE, LECZ NIE LEPSZE. NIEKIEDY GORSZE.....	13
2. STOSOWANE, ALE NIEDOSTAECZNIE ZBADANE.....	23
3. KLUCZOWE POJĘCIA DOTYCZĄCE BADAŃ (PRÓB) KLINICZNYCH.....	35
4. JAK RADZIĆ SOBIE Z NIEPEWNOŚCIĄ CO DO EFEKTÓW TERAPII?.....	49
5. BADANIA KLINICZNE: TE DOBRE, TE ZŁE I TE NIEPOTRZEBNE.....	63
6. MNIEJ BADAŃ, LEPSZYCH BADAŃ, WŁAŚCIWYCH BADAŃ (POTRZEBA).....	69
7. PODNIESIENIE JAKOŚCI BADAŃ TO INTERES NAS WSZYSTKICH.....	77
8. PLAN REWOLUCJI.....	91
Literatura.....	97
Materiały	
dodatkowe.....	106
Indeks.....	109

Dedykujemy tę książkę Williamowi Silvermanowi (1917-2004), który nieustannie zachęcał nas do kwestionowania autorytetów.

O AUTORACH

Imogen Evans praktykowała i wykładała medycynę w Kanadzie i Wielkiej Brytanii, zanim została redaktorką medyczną czasopisma naukowego *The Lancet*. Od 1996 do 2005 roku pracowała dla Radzie Badań Medycznych, następnie w obszarze etyki badań naukowych i reprezentowała rząd Wielkiej Brytanii w Radzie Europejskiej komisji ds. Etyki Biomedycznej.

Hazel Thornton, po rutynowej mammografii, została zaproszona do udziału w próbie klinicznej, jednak niedostateczne przygotowanie informacje dla pacjentów skłoniło ją do odmowy. Skłoniło ją jednak również do aktywności na rzecz publicznego zaangażowania w badania, w celu osiągnięcia wyników, które będą istotne dla pacjentów. Wiele pisała i mówiła na ten temat.

Iain Chalmers praktykował jako lekarz w wielkiej Brytanii i Palestynie, zanim został naukowcem w ramach służby zdrowia i kierownikiem Narodowego Oddziału Epidemiologii Okołoporodowej, a następnie *UK Cochrane Centre*. Od 2003 roku koordynuje inicjatywę imienia Jamesa Lind, promującą lepsze, kontrolowane badania kliniczne dla lepszej opieki zdrowotnej, zwłaszcza poprzez większe zaangażowanie społeczeństwa.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Tony`emu Warshaw za zachęcenie do napisania tej książki. Mają też dług wdzięczności dla Richarda Ashcroft, Patricii Atkinson, Hildy Bastian, Michaela Bauma, Joan Box, Noreen Caine, Harry`ego Cayton, Jana Chalmersa, Alison Chapple, Mike`a Clarke`a, Johna Critchlowa, Bena Djulbegovica, George`a Ebersa, Robina Foxa, Jo Garcii, Paula Glasziou, Bec Hanley, Eliny Hemminki, Andrew Herxheimera, Tony`ego Hope`a, Les Irwig, Debbie Kennett, Richarda Lindleya, Margaret McCartney, Wilsona Ng, Ann Oakley, Michaela Parkera, Sophie Petit-Zeman, Uccio Querci della Rovere, Nicka Rossa, Eileen and Davida Ruxton, Harvey Schipper, Lary Speicher i Belindy Wilkinson za pomocne komentarze przy pisaniu tej książki I dla Theo Chalmers, za project okładki (wydania oryginalnego – przyp. tłum.). Iain Chalmers jest wdzięczny Radzie Badań Medycznych i Programowi ds. Badań i Rozwoju brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia z wsparcie.

PRZEDMOWA

Medycyna nie powinna opierać się na autorytetach, a najważniejszym pytaniem, jakie każdy może zadać wobec jakiegokolwiek stwierdzenia jest proste: „*a skąd to wiesz?*”. Ta książka jest odpowiedzią na to pytanie.

W ostatnich czasach dokonana się ogromna zmiana w sposobie, w jaki pracownicy medyczni odnoszą się do pacjentów. W odległej przeszłości „kurs umiejętności komunikacji”, jaki wtedy był, składał się z uczenia, jak **nie** powiedzieć pacjentowi, że umiera na raka. Dzisiaj uczymy studentów – i jest to dokładny cytat z materiałów informacyjnych – jak „współpracować z pacjentem w celu jak najskuteczniejszej poprawy stanu zdrowia”. Dziś, jeśli tego chcą, przy najlepszym staraniu medycyny, pacjenci są włączani w omawianie i wybór sposobu leczenia dla siebie.

Aby tak się stało, bardzo ważną rzeczą jest to, aby każdy zrozumiał, skąd wiemy, że leczenie działa, skąd wiemy, że wyrządza szkodę i jak ważymy korzyści i szkody, aby ocenić ryzyko. To smutne, ale lekarze często mogą nie znać się na tym, tak jak każdy inny człowiek. Jeszcze smutniejszym jest fakt, że spore tłumy stoją w kolejce oczekując, aby wprowadzić nas w błąd.

Po pierwsze i najważniejsze w tej galerii oszustów: sami możemy oszukać siebie. Większość chorób ma swoją naturalną historię, stan zdrowia może cyklicznie lub losowo poprawiać się i pogarszać: z tego powodu, cokolwiek robisz, jeśli podejmiesz działanie, kiedy objawy są w najgorszym stadium, leczenie może wydawać się skuteczne, ponieważ tak czy inaczej miało już ci się poprawić.

Efekt placebo, podobnie może być głębokim źródłem szkodliwych pomyłek: ludziom naprawdę może się poprawić, w niektórych przypadkach, po prostu dzięki zażyciu „fałszywej” pigułki nie zawierającej żadnych środków aktywnych i wierze, że takie leczenie będzie skuteczne. Jak powiedział Robert M. Pirsig w swoim „Zen i Sztuka Konserwacji Motocykla”: *„prawdziwym celem metody naukowej jest upewnienie się, że natura nie zmyliła cię sprawiając, że myślisz, że wiesz to, czego w rzeczywistości nie wiesz”*.

Bywają jednak ludzie, którzy wręcz wymachują nam przed nosem badaniami naukowymi. Jeśli książka ta miałaby zawierać tylko jedno przesłanie – a jest to fraza, którą zapożyczyłam i nieustannie powtarzam – to byłoby to pojęcie „rzetelnego testu”. Nie wszystkie próby są takie same, ponieważ wiele jest sposobów, na jakie można pobłądzić przy badaniach; a te skrzywienia z kolei mogą dać myląc coś, co ktoś, gdzieś może uznać za „dobrą” odpowiedź.

Czasami dowody mogą być zafałszowane wskutek lekkomyślności, albo też z prostszych pobudek. Po prostu lekarze, pacjenci, profesorowie, pielęgniarki, terapeuci i menadżerowie mogą całym sercem przyłgnąć do przekonania, że ta jedna terapia, w którą zainwestowali tak wiele swojego wysiłku, jest tą złotą terapią.

Czasami dowody mogą być zafałszowane z innych przyczyn. Pomyliliśmy się, gdybyśmy uznali płytką teorię spisku wielkich firm farmaceutycznych: wszak dały nam one ogromne, ratujące życie możliwości leczenia. Jednak w niektóre badania inwestuje się bardzo dużo pieniędzy, a dla przyczyn, jakie poznać czytając tę książkę, 90% prób klinicznych jest prowadzonych przez firmy farmaceutyczne. To może stanowić problem, ponieważ badania prowadzone przez firmy dają czterokrotnie większe prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku dla leku sponsora, niż niezależnie przeprowadzane próby. Wprowadzenie nowego leku na rynek kosztuje około 800 milionów funtów, a choć pieniądze te wydaje się przez około dziesięć lat badań, lek może okazać się „pomyłką” na każdym z etapów tego procesu. Jeśli stawka jest tak wysoka, czasami ideały rzetelnych testów mogą zawodzić.¹

Jednak zawodzić może również sposób sprawozdania z badań, który może wypaczać wyniki i dawać mylące wyobrażenie o nich. Czasami może to być prezentacja liczb

i wykresów, ukazujących tylko część prawdy, blaski ponad cieniami, oraz wybiórczość traktowania wyników badań, pokazujących dane leczenie w takim, a nie innym świetle.

Jednak w kulturze popularnej można spotkać jeszcze ciekawsze zjawiska, odgrywające znaczącą rolę. Wszyscy mamy zrozumiałe pragnienie cudownych kuracji, pomimo tego, że badania najczęściej potwierdzają jedynie umiarkowane postępy, okraszone ryzykiem i wymogiem starannego osądu. W mediach często jest to odrzucane na bok, w zalewie takich słów, jak „kuracja”, „cud”, „nadzieja”, „przełom” i „ofiara”.²

W czasach, kiedy tak wielu ludzi pragnie samodzielnie kontrolować swoje życie i włączać się w podejmowanie decyzji o własnym leczeniu, smutno jest widzieć tak wiele wypaczonych informacji, tylko traci się wtedy siły. Czasami zafałszowania te dotyczą jakiegoś szczególnego leku: prezentacja w brytyjskich mediach Herceptyny, jako cudownego leku przeciw rakowi piersi jest chyba ja mocniejszym z ostatnich przykładów.³

Czasami, jednakże, przy promowaniu własnych metod leczenia i kwestionowaniu dowodów przeciwnych, rozmaici aktywiści i ich przyjaciele mogą narobić znacznie większych szkód, aktywnie podważając społeczne zrozumienie tego, *skąd wiemy*, czy coś jest dla nas dobre, czy złe.

Cukrowe pigułki homeopatyczne działają nie lepiej niż cukrowe pigułki placebo, porównywane w najbardziej rzetelnych testach. Jednak skonfrontowani z tymi dowodami, homeopaci argumentują, że coś jest nie tak z samym pojęciem przeprowadzania próby klinicznej, że istnieje jakiś skomplikowany powód, dla którego ich pigułki, wyjątkowo spośród innych pigułek, nie mogą być testowane w ten sposób. Politycy, skonfrontowani z dowodami porażki popieranego przez nich programu zapobiegania ciężom nastolatek, mogą popaść w ten sam rodzaj specjalnego tłumaczenia. W rzeczywistości, jak ukazuje ta książka, jakiegokolwiek twierdzenie o efektach danej interwencji może być poddane weryfikacji na drodze rzetelnego badania.⁴

Czasami te wypaczenia mogą jeszcze głębiej podważać społeczne zrozumienie tych zagadnień. Niedawny „systematyczny przegląd” wszystkich najbardziej rzetelnych i niezafałszowanych badań pokazał, że nie ma żadnych dowodów na to, że zażywanie witamin przeciwutleniających w pigułkach może przedłużyć życie (faktycznie może je nawet skrócić). W przypadku takich podsumowań – jak pięknie wytłumaczono w tej książce – przestrzega się jasnych reguł, określających, gdzie szukać dowodów, jakie dane powinny być wzięte pod uwagę i jak należy oceniać ich jakość. Jednak kiedy systematyczny przegląd pokazuje rezultat kwestionujący twierdzenia firm produkujących suplementy z antyoksydantów w pigułkach, gazety i czasopisma pełne są fałszywego krytycyzmu, przekonując, że z powodów politycznej uległości, lub po prostu korupcji, pozytywne dowody zostały umyślnie zignorowane, i tak dalej.⁵

To nie jest dobre. Pomysł na systematyczne przeglądy – patrząc całościowo – jest chyba jedną z najważniejszych innowacji w medycynie przez ostatnie 30 lat. W obronie swoich interesów, ale podważając nasz dostęp do tych idei, wspomniani dziennikarze i firmy produkujące suplementy wyrządzają nam niedźwiedzią przysługę.

W tym sęk. Jest wiele powodów dla przeczytania tej książki. Na najprostszym poziomie, pomoże Wam ona podejmować decyzje dotyczące Waszego zdrowia w o wiele bardziej świadomy sposób. Jeśli pracujecie w zawodach medycznych, kolejne rozdziały prawdopodobnie o niebo przewyższą wszystko, czego uczyliście się na temat medycyny opartej na dowodach. Na poziomie populacji, jeśli więcej osób zrozumie, jak czyni się rzetelne porównania i sprawdza, czy jedna interwencja jest lepsza od innej – argumentują autorzy – zamiast czasem bać się badań, społeczeństwo może aktywnie działać na rzecz uczestnictwa w rozwiewaniu wątpliwości o metodach leczenia, jakie są dla niego ważne.

Jest jednak jeden ostateczny powód dla przeczytania tej książki: poznanie sekretów rzemiosła, a powód ten nie musi mieć znaczenia praktycznego, jest prostym faktem, że

zagadnienia te są interesujące, eleganckie i przemyślnie. W tej książce, omawiane tematy są wyjaśnione lepiej, niż gdziekolwiek indziej to widziałem, a to dzięki ludziom, którzy ją napisali, ich wiedzy, ich doświadczeniu i – może to źle powiedziane i dziwne w przypadku książki o metodologii, choć to chyba prawda – ich empatii.

Przeczytajcie.

Ben Goldacre
27 stycznia 2010

1. Joel Lexchin et al., “Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review,” *BMJ* 326, no. 7400 (May 29, 2003): 1167–1170.
2. Gary Schwitzer et al., “What Are the Roles and Responsibilities of the Media in Disseminating Health Information?,” *PLoS Med* 2, no. 7 (July 26, 2005): e215.
3. Paul M Wilson et al., “Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage,” *J R Soc Med* 101, no. 3 (March 1, 2008): 125–132.
4. Shang A et al., “Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy,” *Lancet* 366, no. 9487 (September 27, 2005): 726–732.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.

PRZEDMOWA DO PIERWSZEGO WYDANIA

Ta książka jest dobra dla naszego zdrowia. Rzuca ona światło na sposób, w jaki podejmuje się decyzje dotyczące życia i śmierci. Pokazuje, jak często osądy te są skażone błędem i stanowi wyzwanie dla lekarzy na całym świecie, aby poprawić ich metody postępowania. Jednak osiąga ten cel bez niepotrzebnego straszenia, ciepło podziwiając wiele osiągnięć współczesnej medycyny. Ma ambicje ulepszenia praktyki medycznej, a nie dyskredytowania jej.

Mój pierwszy wgląd w głęboko zakorzenione w medycynie niechlujstwo miał miejsce w latach osiemdziesiątych, kiedy zostałem zaproszony – jako przedstawiciel nie-fachowców – do członkostwa w założeniu zespołu ds. zgody co do oceny najlepszej praktyki w leczeniu raka piersi. Byłem wstrząśnięty (prawdopodobnie Wy również będziecie, kiedy przeczytacie więcej na ten temat w Rozdziale 2). Zebraliśmy dane od wiodących badaczy i klinicystów, i odkryliśmy, że niektórzy z najznakomitszych doradców działają „na wycucie” lub po prostu na podstawie przesądów, a szansa kobiety na przeżycie i przejście zniekształcającej ciała operacji zależy w wielkim stopniu od lekarza, który ją leczy i jego osobistych przesądów. Jeden chirurg preferował okaleczającą operację, inny proste usunięcie guza, inny jeszcze optował za agresywną radioterapię, itd. Było tak, jakby wiek stosowania metody naukowej zupełnie ich ominął.

Doprawdy, omijał zbyt często, a wielu lekarzy omija dotąd. Pomimo poprawy tego stanu rzeczy, wielu utalentowanych, szczerych i sprawnych lekarzy-praktyków jest zadziwiającymi ignorantami w zakresie tego, co składa się na dobre dowody naukowe. Robią to, co robią, ponieważ tak ich nauczono w szkole medycznej, albo dlatego, że robią tak inni lekarze, albo dlatego, że w ich doświadczeniu coś działa. Jednak osobiste doświadczenie, chociaż kusi, by mu zawierzyć, bywa czasem okropnie zwodnicze, jak – z brutalną jasnością – pokazuje ta książka.

Niektórzy lekarze mówią, że naiwnością jest stosowanie rygoru naukowego do leczenia indywidualnego pacjenta. Medycyna, twierdzą, jest zarówno nauką, jak i sztuką. Jednakże, jakkolwiek wzniośle by to nie brzmiało, jest to sprzeczność pojęć. Oczywiście wiedza medyczna jest ograniczona, a w poszczególnych przypadkach różne warianty są niemal nieograniczone, dlatego zawsze pozostaje element niepewności. W praktyce dobra medycyna wymaga dobrego zgadywania. Jednak zbyt często w przeszłości wielu profesjonalnych medyków zacierało różnice między zgadywaniem a dobrymi dowodami. Czasami ogłaszają nawet pewność w takich sprawach, w których istnieje naprawdę znaczna wątpliwość. Unikają wiarygodnych danych, ponieważ nie są pewni, jak mają je oceniać.

Ta książka wyjaśnia różnicę między osobistym doświadczeniem a bardziej złożonymi, ale lepszymi metodami rozróżniania tego, co działa od tego, co nie działa i tego, co jest bezpieczne od tego, co nie jest. Do tego stopnia, do jakiego może, unika używania fachowych terminów i promuje wyrażenia z codziennego języka, jak np. „rzetelne testy”. Ostrzega, że nauka, jak wszystko inne w ludzkim działaniu, jest narażona na błędy i wypaczenia (wskutek pomyłek, próżności, lub – co jest szczególnie szkodliwe w medycynie – względów komercyjnych); ale przypomina też, że nawet pomimo to, to właśnie skrupulatne podejście naukowe stoi u podstaw niemal wszystkich znaczących postępów w ludzkiej wiedzy.

Lekarze (i ludzie mediów, jak ja) powinni zaprzestać dyskredytowania badań klinicznych jako „eksperymentów na ludzkich królikach doświadczalnych”; a przeciwnie – promowanie rzetelnych testów wśród pacjentów i dla pacjentów, jako potencjalnych ich uczestników, jest moralną powinnością wszystkich lekarzy.

Jest to bardzo ważna książka dla każdego, kto przejmuje się zdrowiem swoim i swojej rodziny, a także polityką zdrowotną. Pacjenci często są postrzegani raczej jako odbiorcy opieki zdrowotnej, niż jej współuczestnicy. Jest to zadanie zarówno nasze, społeczeństwa,

w którego imieniu praktykuje się medycynę i z którego kieszeni płaci się lekarzom, jak i zadanie lekarzy i naukowców z zakresu medycyny. Jeśli będziemy tylko biernymi konsumentami medycyny, nigdy nie podniesiemy standardów. Jeśli będziemy woleli nazbyt uproszczone odpowiedzi, dostaniemy pseudonaukę. Jeśli nie będziemy popierali rygorystycznych badań metod leczenia, otrzymamy bezskuteczne, a czasem niebezpieczne kuracje obok takich, które rzeczywiście działają.

Ta książka zawiera manifest poprawy stanu rzeczy, a pacjenci są w samym jego centrum. Jest to jednak książka bardzo ważna także dla lekarzy, studentów medycyny oraz naukowców – wszyscy oni odniosą korzyść z jej lekcji. W idealnym świecie, byłaby ona lekturą obowiązkową dla każdego dziennikarza i dostępną dla każdego pacjenta, ponieważ jeśli lekarze nie są dostatecznie dobrzy w ocenie danych naukowych, to ogólnie my, których życie często od tego zależy, wychodzimy na tym gorzej.

Jedno Wam obiecuję: jeśli zagadnienie badań metod leczenia jest dla Was nowe, to po przeczytaniu tej książki, nigdy już tak samo nie spojrzycie na zalecenia Waszych lekarzy.

Nick Ross
Prezenter i dziennikarz telewizyjny i radiowy
16 listopada 2005

WSTĘP

Nie mamy sposobu na dowiedzenie się, czy nasze obserwacje złożonych wydarzeń w naturze są kompletne. Nasza wiedza jest ograniczona, podkreślał Karl Popper, ale nasza ignorancja jest nieograniczona. W medycynie, nigdy nie możemy być pewni konsekwencji naszych działań, możemy jedynie zawęzić obszar niepewności. To przyznanie nie jest tak pesymistyczne, jak mogłoby się wydawać: twierdzenia, które opierają się powtarzanym i energicznym próbom zakwestionowania ich, często okazują się naprawdę godne zaufania. Takie „prawdy, które się sprawdziły” są cegielkami, z których buduje się całkiem solidne rusztowanie, wspierające nasze codzienne działania przy łóżkach pacjentów.

William A. Silverman. *Where's the evidence?*
/Gdzie są dowody?/ 1998¹

Jesteśmy kolegami od wielu lat. Dzielimy nie tylko koleżeństwo zawodowe, ale również głębokie przekonanie, że wszelkie praktyki medyczne - czy to stare, czy nowe – powinny opierać się na solidnych dowodach naukowych. Nasze wspólne doświadczenia ze służbą zdrowia i badaniami medycznymi sugerują, że często sprawy mają się inaczej. I to właśnie natchnęło nas do napisania tej książki.

Ciekawość IE dotycząca dowodów naukowych, leżących u podstaw terapii, jakie przepisywała swoim pacjentom znacznie wzrosła podczas jej kariery w dziedzinie badań klinicznych. Kiedy została dziennikarką medyczną czasopisma *The Lancet*, spotkała się ze skandalicznymi próbami ze strony niektórych firm farmaceutycznych i naukowców, aby komercjalizować prawdę poprzez naginanie i „upiększanie” wyników ich badań naukowych. Niespodziewane zaproszenie HT do uczestnictwa w badaniu klinicznym wątpliwej jakości sprawiło, że uświadomiła sobie, iż powinna być aktywną uczestniczką działań przyczyniających się do rozwoju jej terapii, a nie bardziej lub mniej bierną odbiorczynią opieki medycznej. Chętnie przyłączyła się do kampanii na rzecz współpracy pomiędzy profesjonalnymi medykami i pacjentami, w celu zapewnienia wartościowych badań i dobrej jakości informacji dla pacjentów. Obsesja IC na punkcie rygorystycznej oceny skuteczności tego, co lekarze robią swoim pacjentom zaczęła się, kiedy pracował on w palestyńskim obozie dla uchodźców: niektórzy z jego pacjentów umierali, najwyraźniej z powodu takich jego praktyk lekarskich, jakich nauczone go w szkole medycznej. Od tamtej pory mozolnie forsuje on pogląd, że decyzje w ramach opieki zdrowotnej powinny być oparte na rzetelnych dowodach z odpowiednich badań, zwłaszcza wynikach systematycznych przeglądów badań (prób) klinicznych.

Każdego roku, badania skutków różnych metod leczenia owocują górą wyników. Niestety, wiele z tych badań nie odnosi się do prawdziwych potrzeb pacjentów, a nawet jeśli tak, to dane często nie są zbyt solidne. Mamy nadzieję, że nasza książka wskaże sposób na szersze zrozumienie tego, jak terapie są i powinny być poddawane rzetelnym i uczciwym testom. Nie jest to najlepszy przewodnik po skuteczności metod poszczególnych terapii. Zamiast tego, naświetlamy sprawy podstawowe dla badań, które opierają się na solidnych podstawach i są tak zaplanowane, aby odpowiedzieć na pytania rzeczywiście ważne dla pacjentów i lekarzy, do których zwracają się po pomoc.

W Rozdziale 1 opisujemy, jak niektóre nowe terapie przyniosły nieprzewidziane, szkodliwe skutki; spodziewane dobroczynne działanie innych nie sprawdziło się; a niektóre przewidywania o nieskuteczności pewnych metod leczenia okazały się błędne. Co więcej, niektóre pożyteczne wyniki badań naukowych nie zostały zastosowane w praktyce. W

Rozdział 2 ukazujemy to, jak wiele powszechnie stosowanych metod leczenia i badań przesiewowych nie zostało poddanych prawidłowej ocenie. Rozdział 3 daje trochę „szczegółów technicznych” – tutaj nakreślamy podstawy rzetelnego testowania metod leczenia, kładąc nacisk na ważność staranności w unikaniu potencjalnych błędów i zafałszowań oraz brania pod uwagę roli przypadku. Rozdział ten wprowadza również pojęcie randomizowanej próby klinicznej i placebo oraz potrzebę systematycznych przeglądów wszystkich ważnych danych. W Rozdziale 4 opisujemy niektóre z licznych wątpliwości, które przenikają niemal każdy aspekt opieki zdrowotnej i to, jak sobie z nimi radzić. Rozdział 5 podkreśla kluczowe różnice między dobrymi, złymi i niepotrzebnymi badaniami skutków metod leczenia. W Rozdziale 6 wskazujemy, jak wiele prowadzonych badań jest naginanych z powodów komercyjnych i akademickich, i nie podejmuje kwestii, które naprawdę mają znaczenie dla dobrostanu pacjentów. Rozdział 7 pokazuje, co pacjenci mogą zrobić dla zapewnienia lepszego badania metod leczenia, a w Rozdziale 8 prezentujemy nasz plan dla rewolucji w badaniach metod leczenia – praktyczne porady, które można zastosować od zaraz, aby przybliżyć nasz cel.

Każdy rozdział jest wyposażony w odwołania do wybranych materiałów źródłowych (angielskojęzyczne tytuły publikacji nie zostały przetłumaczone na język polski, aby można było je znaleźć w wersji oryginalnej – niestety większość literatury naukowej dostępna jest tylko w języku angielskim – tłum.); inne źródła informacji są zawarte w części „Materiały Dodatkowe”, na końcu książki. Dla tych, którzy chcieliby zgłębić te zagadnienia bardziej szczegółowo, dobrym początkiem będzie (angielskojęzyczna) strona internetowa *James Lind Library* www.jameslindlibrary.org. Na tej stronie Czytelnicy znajdą również e-mail kontaktowy dla czytelników niniejszej książki – proszę przysyłać nam swoje uwagi na adres testingtreatments@jameslindlibrary.org. Pomimo, że opisujemy szkody, jakie wynikły z zastosowania niektórych źle przebadanych metod leczenia, nie chcemy oczywiście podważać zaufania pacjentów do ich lekarzy. Naszym celem jest poprawa wzajemnej komunikacji i wzrost zaufania. Jednak może to się stać tylko wtedy, kiedy pacjenci pomogą swoim lekarzom w krytycznej ocenie opcji terapeutycznych. Mamy nadzieję, że Ty, Czytelniku, wstaniesz znad tej książki chociaż w części zarażony naszą pasją dla tego tematu, zaczniesz zadawać kłopotliwe pytania na temat leczenia, wskazywać luki w wiedzy medycznej i angażować się w badania szukające odpowiedzi, na których korzystamy wszyscy.

NOWE, LECZ NIE LEPSZE. NIEKIEDY GORSZE.

Niemal każdego tygodnia w mediach pojawia się doniesienie o nieprzewidzianych efektach ubocznych jakiegoś leku, błędzie chirurga, wymykającym się spod kontroli zakażeniu lub niepowodzeniu źle prowadzonej ciąży. Czasem krytyka idzie dalej: media przedstawiają współczesną, opartą na nauce medycynę jako „niehumanitarną” – tak, jakby rzeźnicze praktyki poprzedzające dzisiejszą chirurgię lub trucizny, których stosowanie zarzucono na rzecz nowoczesnych leków były bardziej „ludzkie”.² A jednak współczesna medycyna ma na swoim koncie wiele sukcesów.³ Opracowanie skutecznych leków ustanowiło przełom w leczeniu zawałów serca i nadciśnienia tętniczego, umożliwiło chorym na schizofrenię opuszczenie szpitali psychiatrycznych i życie w domach. Skuteczność leków przeciwko wrzodom żołądka w wielu przypadkach wyeliminowała konieczność poważnych operacji, a nieskuteczne kuracje – jak np. dieta mleczna – odeszły do lamusa medycyny. Szczepienia dzieci sprawiły, że polio i błonica to odległe wspomnienia. Łatwo zapomnieć, że białaczka niegdyś była chorobą niemal zawsze śmiertelną, a dziś chorzy na różne nowotwory często wciąż żyją, zamiast wcześniej umierać. W zachodniej Afryce równikowej, choroba zwana „ślepotą rzeczną”, powodowana przez larwy pewnego gatunku muchówek, oślepiała wiele osób. Obecnie jest niemal wyeliminowana dzięki leczeniu farmakologicznemu. Nowoczesne techniki diagnostyczne przyniosły również wiele korzyści. USG, tomografia komputerowa, obrazowanie rezonansem magnetycznym pomagają zyskać pewność, że pacjenci są prawidłowo diagnozowani i leczeni. Na przykład rezonans magnetyczny pozwala ustalić, na jakiego typu udar cierpi dany pacjent. Jeśli udarowi towarzyszy wylew krwi do mózgu, to stosowanie aspiryny, pomocne przy innych rodzajach udaru, może być niebezpieczne. Techniki chirurgiczne i anestezjologiczne również zostały znacznie udoskonalone. Sztuczne stawy pomogły niezliczonym chorym, a przeszczepy stały się popularnym sposobem leczenia. Rzecz jasna, poprawę stanu zdrowia społeczeństwa zawdzięczamy również podniesieniu poziomu życia: dostępowi do czystej wody, poprawie stanu higieny, lepszemu odżywianiu i warunkom mieszkaniowym. Jednak nawet wyjątkowym sceptykom trudno byłoby zaprzeczyć zasługom współczesnej medycyny. W ciągu ostatniego półwiecza duża część zasługi dla wzrostu oczekiwanej długości życia ludzi przypada lepszej opiece zdrowotnej, podobnie jak lata dobrej jakości życia wielu osób cierpiących na choroby przewlekłe.⁴

Jednak nawet obecnie zbyt wiele decyzji lekarskich opartych jest na zbyt słabych dowodach naukowych i wciąż istnieje zbyt wiele kuracji szkodzących pacjentom, a wiele wartościowych terapii nie jest stosowane tak często, jak można by sobie życzyć (patrz poniżej i Rozdział 5). Niemal zawsze będą istniały wątpliwości co do skuteczności i wyników nowo opracowanych metod leczenia – efekty leczenia bardzo rzadko bywają tak oczywiste, że nie

pozostawiają pola wątpliwościom. Stąd wniosek, że starannie zaplanowane i rzetelne testy (badania, próby) kliniczne są niezbędne, aby w wiarygodny sposób ocenić skutki leczenia (patrz Rozdział 3).

Bez rzetelnych, obiektywnych badań klinicznych narażamy się na ryzyko uznania za przydatne bezużytecznych lub nawet szkodliwych kuracji, lub odwrotnie – odrzucenia jako bezużytecznych terapii dobrych. Niesprawdzone teorie co do efektów leczenia, jakkolwiek przekonująco mogą brzmieć, nie wystarczają. Bywają teorie, które przewidują skuteczność

ŚMIERĆ KROLA KAROLA II

Sir Raymond Crawford (1865-1938) barwnie opisał śmierć Króla Karola II w 1685 roku. Król miał udar. Jego lekarze żywo wkroczyli do akcji uzbrojeni w cały arsenał barbarzyńskich kuracji:

„Upuszczono mu z żyły w prawym ramieniu blisko pół litra krwi, z natychmiastowym dobrym skutkiem. Zgodnie z uznaną praktyką w owym czasie, Król pozostawał na krześle, podczas gdy chwyciły go konwulsje. Przemocą otworzono mu usta, aby nie przygryzł sobie języka. Procedura ta, jak zwięźle opisuje Roger North, służyła po pierwsze, aby utrzymać go w przytomności, a następnie zapobiec zaśnięciu. Natychmiast wysłano pilne wiadomości do licznych osobistych medyków królewskich, którzy wnet przybyli tłumnie, aby mu służyć; zostali wezwani bez względu na różnice wiary i poglądów politycznych, i przybyli. Zaraz zaordynowali cięte bańki na ramiona, dzięki którym upuszczono królowi następne ćwierć litra krwi. Podano silny antymonowy emetyk (środek powodujący wymioty), ale jako że Król mógł przełknąć niewiele leku, postanowiono dla pewności podwoić pomoc podając pełną dawkę siarczanu cynku. Zaaplikowano silne środki przeczyszczające, a następnie serię lewatyw. Włosy krótko obcięto, a na całą głowę przyłożono ostre środki parzące. Jakby i tego było mało, zażądano jeszcze przyżegania rozpalonym do czerwoności żelazem. Król przepraszał za to, że „umiera tak kłopotliwie długo”.

Crawford R. Last days of Charles II. Oxford: The Clarendon Press, 1909.

jakiejsz terapii, podczas gdy dane empiryczne dowodzą czegoś przeciwnego. Inne teorie przekonują, że dana kuracja nie powinna działać, a testy dowiodły jej skuteczności.

Nic nowego pod słońcem: już w XVIII wieku James Lind zastosował rzetelny test dla porównania sześciu specyfików używanych ówczesnie do leczenia szkorbutu – choroby zabijającej wielu marynarzy podczas długich rejsów. Wykazał, że skutecznym lekarstwem były pomarańcze i cytryny (dziś wiemy, że owoce te zawierają witaminę C). W istocie Lind przeprowadził to, co dziś nazywamy kontrolowanym badaniem klinicznym.

W roku 1747, będąc lekarzem pokładowym na królewskim statku „Salisbury”, James Lind zebrał dwunastu pacjentów chorych na szkorbut w podobnej fazie zaawansowania choroby, umieścił ich w kajutach w jednej części statku i zapewnił im jednakowe wyżywienie. To był podstawowy warunek – stworzenie równych „warunków startowych” (patrz: Rozdział 3 i 4, ramka na str. 60). Następnie Lind podzielił ich na sześć grup po dwóch marynarzy, aby otrzymywali jedną z sześciu stosowanych ówczesnie kuracji przeciwskorbutowych: cydr*, kwas siarkowy, ocet, wodę morską, gałkę muszkatołową lub pomarańcze i cytryny. Owoce zdecydowanie wygrały, Admiralicja zarządziła, że wszystkie statki mają być wyposażone w zapas soku z cytryn, a szkorbut – śmiertelna choroba – znikł

* Cydr (ang. *cider*) - napój z niską zawartością alkoholu otrzymywany z jabłek; jablecznik (przyp. tłum.)

spośród dolegliwości dręczących marynarzy Floty Królewskiej do końca XVIII wieku. Spośród leków porównywanych przez Linda, Królewskie Towarzystwo Lekarskie zalecało wcześniej kwas siarkowy, a Admiralicja – ocet. Rzetelne badanie Linda wykazało, że obydwa te autorytety były w błędzie. Autorytety medyczne nierzadko bywają w błędzie (patrz poniżej, oraz Rozdziały 2, 5 i 6).

Podobne wątpliwości dotyczące efektów leczenia są często podkreślane i dzisiaj, kiedy lekarze różnią się w podejściu do leczenia konkretnej choroby (patrz: Rozdział 4). Ważną rolę w wyjaśnianiu tych wątpliwości odgrywają zarówno lekarze, jak i zwykli ludzie. W najlepiej pojętym interesie pacjentów i lekarzy leży dopilnowanie, aby badania kliniczne były przeprowadzane z najwyższą starannością. Lekarze muszą mieć pewność, że ich zalecenia mają oparcie w wynikach wiarygodnych badań klinicznych, a pacjenci powinni się tego domagać. Tylko taki krytyczny układ może zapewnić ludziom poczucie, że mogą zaufać metodom leczenia, jakie oferuje im współczesna medycyna (patrz Rozdział 7).

NIEOCZEKIWANE ZŁE SKUTKI

Był czas, kiedy lekarze nie mieli pewności, czy kobiety ciężarne, które wcześniej poroniły, powinny przyjmować syntetyczny estrogen zwany dietylostilboestrolem (DES), czy też nie. Niektórzy przepisywali pacjentkom ten lek, inni tego nie robili. DES stał się popularny we wczesnych latach pięćdziesiątych XX wieku, ponieważ sądzono, że poprawiał funkcjonowanie łożyska, którego defekty uważano za przyczynę problemu.

TRAGICZNA EPIDEMIA – ŚLEPOTA NOWORODKÓW

W okresie po II Wojnie Światowej opracowano wiele nowych terapii poprawiających rokowania zdrowotne wcześniaków. Następnie kilka lat z bezlitosną jasnością uświadomiło nam, że wiele zmian w ich pielęgnacji przyniosło zupełnie nieoczekiwane, niekorzystne skutki uboczne. Najbardziej znanym spośród tych tragicznych doświadczeń klinicznych była „epidemia” ślepoty, tzw. retinopatii wcześniaków w latach 1942-54. Choroba ta okazała się powiązana ze sposobem podawania tlenu nierozwiniętym jeszcze, przedwcześnie urodzonym niemowlętom. Dwunastoletnia walka o zatrzymanie tej „epidemii” dostarczyła nam ostrzegawczej demonstracji, jak bardzo potrzebujemy starannie zaplanowanych testów dla wszystkich innowacji medycznych, zanim się je dopuści do powszechnego stosowania.

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.
Oxford: Oxford University Press, 1985: vii-viii.

Na przykład jeden z brytyjskich lekarzy-położników, do którego zgłosiła się kobieta, która wcześniej dwukrotnie poroniła, zapisał jej ten lek na już początku ciąży. Ciąża ta zakończyła się urodzeniem żywego dziecka. Przypuszczając, że „naturalna” zdolność donoszenia ciąży przez tę pacjentkę poprawiła się, lekarz nie zalecił stosowania DES podczas jej czwartej ciąży; dziecko zmarło w macicy z powodu „niewydolności łożyska”. Tak więc podczas piątej i szóstej ciąży zarówno lekarz, jak i pacjentka nie mieli wątpliwości, że DES powinien być zastosowany ponownie, a obydwie ciąży zakończyły się urodzeniem żywych dzieci. Oboje doszli do wniosku, że DES to skuteczny lek. Niestety, ten wniosek nie został poparty wynikami rzetelnych badań, które zostały przeprowadzone i opisane w latach, kiedy kobieta ta była leczona.⁵

Co gorsza, niemal 20 lat później, pewna matka młodej dziewczyny chorej na rzadki nowotwór pochwy zasugerowała, że rak córki mógł być spowodowany zażywaniem przez nią (matkę) w czasie ciąży dietylostilboestolem.⁶ Od tego czasu liczne badania ujawniły szereg efektów ubocznych DES-u u mężczyzn i kobiet, którzy w płodowej fazie swego życia byli wystawieni na działanie tego hormonu; był to nie tylko wzrost częstości zachorowań na rzadkie typy nowotworów, ale również zaburzenia w funkcjonowaniu narządów rozrodczych.

Do czasu, kiedy oficjalnie ogłoszono, że DES nie powinien być stosowany w czasie ciąży, kilka milionów kobiet i mężczyzn zostało narażonych na działanie tej substancji. Wiemy dziś, że jeżeli lekarze umieliby wyróżnić najbardziej wiarygodne badania dotyczące DES, które były dostępne w latach pięćdziesiątych XX wieku, mniejsza ich liczba zapisywałaby go swoim pacjentkom. Co więcej, nigdy nie potwierdzono, że DES rzeczywiście jest skuteczny przeciw schorzeniu, na które go przepisywano. Przeoczenie braku dowodów skuteczności tego leku miało w tym przypadku tragiczne skutki.⁷

Innym przerażającym przykładem leku, który wyrządził więcej szkód niż pożytku, jest talidomid.⁸ Ten lek nasenny został wprowadzony na rynek w późnych latach pięćdziesiątych XX wieku, jako bezpieczniejsza alternatywa dla barbituranów, często w owym czasie przepisywanych. W odróżnieniu od barbituranów, przedawkowanie talidomidu nie prowadziło do śpiączki. Talidomid był specjalnie polecany kobietom ciężarnym, jako środek uśmierzający poranne mdłości.

PROGRAM ŻÓLTEJ KARTY

Program Żółtej Karty, który ruszył w Wielkiej Brytanii w 1964 roku po wystąpieniu wad u noworodków spowodowanych przez talidomid, uświadomił wszystkim, jak ważna jest obserwacja działań niepożądanych leków już po ich dopuszczeniu do obrotu. Od tamtego czasu, do Komisji Bezpieczeństwa Leków (jednostki Departamentu Zdrowia przyjmującej i analizującej wyniki) wpłynęło około czterystu tysięcy raportów. Początkowo jedynie lekarze mogli rejestrować raporty, jednak do podpisywania wysyłanych kart byli zachęcani również: pielęgniarki, farmaceuci, koronerzy, dentyści, technicy radiologii i optycy. Po ubiegłorocznej rewizji programu, również pacjenci i ich opiekunowie mogą zgłaszać podejrzenia działań niepożądanych w ramach pilotażowego projektu zainicjowanego w zeszłym miesiącu na stronie internetowej www.yellowcard.gov.uk. Można tam nie tylko złożyć raport *online*, ale również zobaczyć, co zgłosiły inne osoby. Wszystko to daje pewien pogląd na trendy występujące w stosowaniu poszczególnych leków, nawet jeśli te zgłoszenia są na razie jedynie niepotwierdzonymi podejrzeniami.

McCartney M. Doctor's notes. The Guardian: Health, 2005, Feb 8, p9.

Po pewnym czasie, na początku lat sześćdziesiątych XX wieku, położnicy zaczęli odnotowywać przypadki narodzin dzieci z niewykształconymi kończynami. Ta uprzednio rzadka przypadłość objawiała się występowaniem niezwykle skróconych kończyn, tak, że dłonie i stopy zdawały się wyrastać wprost z tułowia. Lekarze w Niemczech i Austrii skojarzyli występowanie tych zniekształceń u dzieci z przyjmowaniem przez ich matki talidomidu we wczesnych fazach ciąży. Jedna z niemieckich matek, która urodziła dziecko zniekształcone przez talidomid, odegrała ważną rolę w tym odkryciu – poskarżyła się mianowicie lekarzowi, że w trakcie zażywania talidomidu doświadczała mrowienia i osłabienia w rękach i stopach; to naprowadziło lekarzy na właściwy trop.

Pod koniec 1961 roku producent wycofał talidomid z rynku. Wiele lat później, wskutek publicznych kampanii i akcji prawnych poszkodowani zaczęli otrzymywać rekompensaty. Żniwo zniszczeń spowodowanych przez talidomid było ogromne: lek był przepisywany w 46 krajach, w niektórych był nawet sprzedawany bez recepty. Ucierpiał tysiące dzieci. „Tragedia talidomidu” uderzyła jak obuchem w świadomość lekarzy, przemysłu farmaceutycznego i pacjentów, i doprowadziła do zaostrzenia zasad opracowywania leków i dopuszczania ich do obrotu⁹ na całym świecie.

Lek praktolol nie jest może tak dobrze znany jak talidomid, ale również wyrządził wiele szkód. Praktolol należy do grupy leków zwanych beta-blokerami, które są stosowane w leczeniu chorób serca spowodowanych niedokrwieniem mięśnia sercowego i do regulacji rytmu pracy serca. Kiedy wprowadzano na rynek pierwsze beta-blokery pojawiały się ostrzeżenia, że nie powinno się ich stosować u pacjentów z astmą, ponieważ pogłębiały problemy z oddychaniem; a także mogły powodować depresję – tzw. „beta-blocker blues”. Kiedy wprowadzano praktolol – dopuszczony do obrotu po testach na zwierzętach i krótkich próbach klinicznych u ludzi – reklamowano go jako lek o bardziej selektywnym działaniu na serce niż poprzednie leki, a więc bezpieczniejszy dla pacjentów z astmą. Powodował również mniej depresji. Wszystko wyglądało bardzo obiecująco.

Jednak po czterech latach zaczęto zauważać szereg efektów ubocznych, znanych potem jako „syndrom praktololu”, u niektórych pacjentów przyjmujących ten lek.¹⁰ Występowały komplikacje okulistyczne, np. „suche oko” spowodowane niedostateczną produkcją łez, zapalenie spojówek i uszkodzenie rogówki prowadzące do upośledzenia widzenia. Były doniesienia o reakcjach skórnych, głuchocie i poważnym schorzeniu znanym jako twardniejące zapalenie otrzewnej. To ostatnie polega na tym, że normalnie przejrzysta błona surowicza otaczająca jamę brzuszną, przekształca się w masę zwłókniałej bliznowatej tkanki, krępującej jelita i inne narządy jamy brzusznej.

Patrząc z wstecz wiemy, że na wczesnych etapach stosowania klinicznego praktololu pacjenci zgłaszali swoim lekarzom dolegliwości oczne, ale ci nie wiązali ich ze stosowaniem tego leku. Zwłoka w rozpoznaniu tego powiązania zebrała swoje żniwo – kiedy producent w 1975 roku wycofał praktolol z obrotu, pozostawił on za sobą co najmniej 7000 poszkodowanych osób w samej tylko Wielkiej Brytanii.

Trzydzieści lat później zasady regulujące testowanie leków bardzo się zaostrzyły. Czy zatem taki scenariusz może się powtórzyć? Niewątpliwie szanse na to są już mniejsze, jednak nawet najlepsze praktyki badawcze nie mogą zagwarantować absolutnego bezpieczeństwa. Historia praktololu dała nam ważną lekcję, która jest aktualna również dzisiaj: obserwacje pacjentów i czujna gotowość klinicystów, pozostają niezmiennie ważne przy identyfikacji nieoczekiwanych reakcji na leki.¹¹

SPODZIEWANE, KTÓRE NIE NADESZŁO

Proszę nie sądzić, że tylko leki wyrządzają szkody – porady również mogą być śmiertelne. Większość osób słyszała* o amerykańskim specjalście od pielęgnacji niemowląt nazwiskiem dr Benjamin Spock; jego bestseller „Opieka nad niemowlęciem i małym dzieckiem” stał się „biblią” zarówno dla profesjonalistów, jak i rodziców. Jednak

* Dotyczy to raczej osób z kręgu anglojęzycznego (przyp. tłum.)

udzielając jednej ze swoich mądrych rad, dr Spock fatalnie się pomylił. Używając nieodpartej logiki i – oczywiście – także swego autorytetu, poczynawszy od pierwszego wydania swojej książki w 1956 roku, argumentował:

„Są dwa powody, dla których niemowlęta nie powinny spać na plecach. Jeśli dziecko zacznie wymiotować, może się zakrztusić wymiocinami. Oprócz tego dzieci kładą główkę zwykle na jednej stronie, co może spowodować spłaszczenie tej strony głowy. Sądzę, że lepiej jest od początku przyzwyczajać dziecko do spania na brzuchu.”

Układanie niemowląt do snu na brzuchu stało się standardową praktyką w szpitalach, pilnie naśladowaną potem w domach przez miliony rodziców. Obecnie wiemy, że ta praktyka – nigdy rzetelnie nie przebadana – doprowadziła do zgonów dziesiątek tysięcy dzieci wskutek tzw. „śmierci łóżeczkowej”, której można było uniknąć.¹² Pomimo, że nie o wszystkie te zgony trzeba obwiniać tę niefortunną poradę, to zaobserwowano znaczny spadek liczby śmierci łóżeczkowych po tym, kiedy zaprzestano zalecania układania dzieci na brzuskach, za to rozpropagowano postępowanie odwrotne (układanie na plecach). Kiedy pojawiły się przekonujące dowody na szkodliwość układania dzieci na brzuskach w latach osiemdziesiątych XX wieku, lekarze i media zaczęli ostrzegać przed tym niebezpieczeństwem i liczba śmierci łóżeczkowych znacznie się obniżyła. Później przekaz ten został wzmocniony przez zjednoczone kampanie pod hasłem „back to sleep”^{*}, aby raz na zawsze usunąć tak negatywny w skutkach wpływ nieszczonego zalecenia dr. Spocka.

PORADY OPARTE NA NIEPRZETESTOWANYCH ZAŁOŻENIACH MOGĄ ZABIĆ

Zalecenie, aby kłaść niemowlęta do snu na brzuskach, nabrało mocy w USA wraz opublikowaniem w 1956 roku książki dr. Spocka „Pierwszy rok życia dziecka”. Podobne zalecenie przyjęto w Europie, Azji i Australii około dekady później, za czym nastąpił gwałtowny wzrost częstości SIDS (ang. *Sudden Infant Death Syndrome* – zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej niemowląt) w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych dwudziestego wieku, proporcjonalnie do liczby dzieci układanych na brzuskach. Gdyby dane zostały systematycznie przeanalizowane już w latach siedemdziesiątych, wykazałyby, że ryzyko śmierci łóżeczkowej jest trzykrotnie wyższe u dzieci śpiących na brzuskach, w porównaniu z jakąkolwiek inną pozycją. Niewielu jednakże uczonych było świadomych tej zależności, nawet pomimo pierwszego podsumowania danych dokonanego w 1988 roku. Dopiero we wczesnych latach dziewięćdziesiątych, kiedy częstość nagłych śmierci łóżeczkowych zmalała o 70% na terenach, gdzie lekarze wycofywali to zalecenie, uruchomiono narodowy program – kampanię społeczną pod hasłem „z powrotem na plecki”. W Wielkiej Brytanii nastąpiło to po 21 latach po ujawnieniu pierwszych jasných dowodów szkodliwości spania na brzuchu, co kosztowało co najmniej 11 000 śmierci niemowląt, którym można było zapobiec. W USA, gdzie układanie dzieci na brzuskach było powszechne o wiele dłużej, śmiertelne żniwo było o wiele większe.

Adapted from Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S.
Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.

Rada dr Spocka mogła wydawać się logiczna, ale opierała się na niezwyfikowanej teorii. Nietrudno jest odnaleźć przykłady na niebezpieczeństwo takiego postępowania. Po zawale serca u niektórych pacjentów pojawiają się nieprawidłowości rytmu pracy serca –

^{*} Gra słów: „back” oznacza po angielsku zarówno „z powrotem” jak i „plecy”, dlatego można tłumaczyć to hasło jako „z powrotem śpiemy na plecach” (przyp. tłum.)

arytmie. Te osoby, którzy zapadają na arytmie, są bardziej narażone na przedwczesną śmierć niż te, które nie zapadają na nią po przebyciu zawału serca. Jako że istnieją leki regulujące rytm pracy serca, wydawało się logicznym, że zastosowanie tych leków zmniejszy ryzyko przedwczesnej śmierci po zawale. W rzeczywistości leki te przynosiły skutek dokładnie odwrotny. Były one testowane klinicznie, ale tylko pod kątem redukcji nieprawidłowości rytmu skurczów serca. Kiedy zebrane dane z prób klinicznych zostały w 1983 roku systematycznie przejrane, nie znaleziono dowodów na to, że leki te zmniejszają przedwczesną śmiertelność.¹³ Niemniej jednak nadal były stosowane – i zabijały ludzi – przez blisko dekadę. W późnych latach osiemdziesiątych XX wieku, w okresie największej popularności tych leków, przyczyniły się one (wg jednego z szacunków) do dziesiątek tysięcy przedwczesnych zgonów rocznie w samym tylko USA. Zabiły one w ciągu roku więcej Amerykanów, niż zginęło w walkach podczas całej wojny w Wietnamie.¹⁴ Później okazało się, że ze względów marketingowych wyniki badań sugerujące śmiertelność tych leków, nigdy nie zostały opublikowane.¹⁵

Gdyby można było ograniczyć uszkodzenia mózgu u pacjentów po udarze, ryzyko późniejszej niepełnosprawności byłoby dla nich mniejsze. W latach osiemdziesiątych XX wieku, lek zwany nimodipiną, należący do tzw. antagonistów wapnia, był testowany właśnie w tym celu na pacjentach po udarze, zaś niektóre badania na zwierzętach dawały zachęcające rezultaty. Przyszłość nimodipiny rysowała się w jasnych barwach, od kiedy próby kliniczne z udziałem pacjentów po udarze w 1988 roku sugerowały jej dobroczynny wpływ. Jednak wyniki kilku innych prób klinicznych nimodipiny i innych leków z grupy antagonistów wapnia okazały się niejednoznaczne. Jedną z możliwych przyczyn tego stanu rzeczy była taka, że skutek mogło przynosić podawanie leku tylko w pierwszych chwilach udaru, a przegląd badań klinicznych nimodipiny zdawał się potwierdzać tę tezę. Kiedy jednak w 1999 roku dokładnie przeanalizowano zebrane rezultaty badań klinicznych z udziałem blisko 8000 pacjentów, nie znaleziono dowodów na korzystne działanie tego leku, nawet podawanego wcześniej.¹⁶ Skoro użycie nimodipiny było oparte na rzetelnych podstawach, jak mogło do tego dojść? Kiedy, w świetle wyników badań z udziałem pacjentów, rezultaty badań na zwierzętach zostały po raz pierwszy systematycznie przeanalizowane¹⁷, stało się jasne, że wyniki te były w najlepszym razie wątpliwe. W związku z tym okazało się, że nigdy nie było racjonalnych podstaw do wdrożenia tego leku do badań z udziałem pacjentów po wylewie (patrz Rozdział 5).

U kobiet przechodzących menopauzę, hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest bardzo skuteczna przy zapobieganiu częstym i dokuczliwym „uderzeniom gorąca”. Istnieją także dane sugerujące, że może ona pomagać w profilaktyce osteoporozy. Stopniowo zaczęto przypisywać HTZ coraz więcej zalet, włączając w to zapobieganie zawałom serca i udarom. Miliony kobiet, idąc za radą lekarzy zaczęło stosować HTZ przez długi czas, z powodu przypisywanych jej tych i innych dobroczynnych efektów, jakkolwiek podstawy tego przypisania były dość chwiejne. Rozważmy sprawę samych tylko ataków serca. Przez ponad 20 lat mówiono kobietom, że HTZ zmniejsza ryzyko tej poważnej przypadłości – w rzeczywistości porady te opierały się na wynikach zafałszowanych (nierzetelnych) badań (patrz powyżej, Rozdział 3 i ramka na str. 20). Wtedy, w 1997 roku było już ostrzeżenie, że zalecenia te mogą być mylne: uczeni z Finlandii i Wielkiej Brytanii¹⁸ przeanalizowali systematycznie rezultaty przeprowadzonych prawidłowo prób klinicznych. Wynikało z nich,

że nie tylko HTZ nie zmniejsza ryzyka zawału, ale nawet może je zwiększać. Niektórzy znakomici specjaliści odrzucili ten wniosek, ale ten wstępny wynik został obecnie potwierdzony przez dwa duże, rzetelne badania kliniczne. Gdyby skutki zażywania HTZ były prawidłowo ocenione, kiedy tylko terapia ta weszła na rynek, pacjentki nie byłyby

NIC DZIWNEGO, ŻE BYŁA ZDEZORIENTOWANA

W styczniu 2004, pacjentka po histerektomii (usunięciu macicy) napisała następujący list do pisma „The Lancet”:

„w 1986 roku poddałam się operacji histerektomii, z powodu zwołóknień. Chirurg usunął mi również jajniki oraz stwierdził, że cierpiałam także na endometriozę. Miałam wtedy zaledwie 45 lat i przeszłam nagłą menopauzę, więc dostałam hormonalną terapię zastępczą (HTZ). W pierwszym roku brałam połączone estrogeny (Premarin), ale między rokiem 1988 a 2001 dostawałam implanty z estrogenem, które aplikował mi w ramach prywatnej praktyki lekarz, który mnie wcześniej operował. Zawsze byłam trochę podejrzliwa co do tej kuracji, ponieważ kiedy już dostałam taki implant czułam, że terapia jest poza moją kontrolą; po kilku latach miewałam też częste bóle głowy. Poza tym czułam się bardzo dobrze. Mój lekarz zapewniał mnie jednak, że HTZ miała tak wiele zalet i była dla mnie odpowiednia, z czym się zgadzałam. Z czasem pojawiały się doniesienia, że HTZ okazywała się mieć coraz więcej dobroczynnych działań i nie była tylko kosmetycznym lekiem, jak wydawało się w pierwszych latach jej stosowania. Naraz okazała się dobra dla serca, przeciw osteoporozie i częściowo chroniła przed udarami. Za każdym razem, kiedy odwiedzałam lekarza, on wydawał się mieć więcej i więcej danych o zbawiennych skutkach HTZ. Mój lekarz odszedł na emeryturę w 2001 roku, wtedy poszłam do lekarza „państwowo”. Co za zaskoczenie! Ten lekarz udzielił mi dokładnie przeciwnych informacji niż mój prywatny chirurg – że lepiej będzie zrezygnować z HTZ, ponieważ może ona zwiększać ryzyko chorób serca, udarów i raka piersi, i może być przyczyną bólów głowy. Dostałam jeszcze jeden implant, a potem przez krótki czas brałam jeszcze Premarin, ale od tamtego czasu nie zażywałam HTZ przez 8 miesięcy. Mój lekarz powiedział, że do mnie należy decyzja, czy będę kontynuować terapię, czy nie. Czułam się kompletnie zagubiona... Nie mogę zrozumieć, jak wszystkie te cudowne zalety HTZ mogły cofnąć się w tak krótkim okresie czasu. Jak ja sama, jako laik, mogę uzyskać pewność co do podjęcia tej decyzji? Spędziłam wiele godzin na dyskusjach i rozmyślaniach, czy może powinnam była nadal brać HTZ, w końcu nie cierpiałam wielu skutków ubocznych. Czuję się naprawdę zagubiona w całej tej sprawie i jestem przekonana, że wiele kobiet czuje to samo co ja”.

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. Lancet 2004;363:332.

wprowadzane w błąd, a wiele z nich nie zmarłoby przedwcześnie. Co gorsza, rzetelne dowody wskazują na to, że HTZ zwiększa ryzyko wystąpienia udaru i rozwinięcia się raka piersi.¹⁹

Ogólnie rzecz biorąc, HTZ jest nadal cenną kuracją dla kobiet z dolegliwościami związanymi z menopauzą. Jednak tragiczny jest fakt, że ta terapia była gorliwie zalecana specjalnie jako sposób obniżenia ryzyka zawałów i udarów. Pomimo, że zwiększenie ryzyka wystąpienia tych poważnych schorzeń jest umiarkowane, całkowita liczba kobiet, które ucierpiały z ich powodu jest duża, ponieważ HTZ była przepisywana bardzo często.

Nawet jeśli nieprawidłowo przebadane kuracje nie powodują śmierci ani szkody na zdrowiu, mogą przyczyniać się do marnowania pieniędzy. Egzema jest bardzo dokuczliwą dolegliwością skórą, dotykającą zarówno dorosłych jak i dzieci. Wykwity na skórze są nieestetyczne i bardzo swędzą. Pomimo, że używanie kremów steroidowych pomaga na te dolegliwości, obawiano się zawsze efektów ubocznych związanych z tą terapią. We wczesnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku pojawiła się możliwa alternatywa –

naturalny olej roślinny z wiesiołka dwuletniego*, którego używanie nie niosło ze sobą poważnych efektów ubocznych.²⁰ Olej z wiesiołka zawiera niezbędny kwas tłuszczowy, zwany kwasem gamma-linolenowym (GLA) i istniały uzasadnione powody, aby go użyć. Jedna z hipotez mówiła, że u pacjentów z egzemą metabolizm GLA jest zaburzony. Teoretycznie więc, podawanie suplementów zawierających GLA powinno pomóc. Olej z ogórecznika lekarskiego** zawiera nawet większe ilości GLA i bywał również polecany przy egzemie. GLA okazał się bezpieczny, ale czy również skuteczny? Liczne badania, przeprowadzone w celu odpowiedzi na to pytanie przyniosły niejednoznaczne wyniki. Opublikowane dowody były dodatkowo pod dużym wpływem badań sponsorowanych przez firmy produkujące wspomniane suplementy. W 1995 roku Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą do uczonych niezwiązanych z producentami oleju z wiesiołka o przeanalizowanie wyników z dwudziestu opublikowanych i nieopublikowanych badań. Nie znaleziono dowodów na korzystne działanie tych preparatów. Ministerstwo nigdy nie podało tego raportu do publicznej wiadomości, ponieważ sprzeciwili się temu producenci zakwestionowanych preparatów. Pięć lat później ci sami naukowcy przeprowadzili inny przegląd studiów nad działaniem oleju z wiesiołka i ogórecznika – i tym razem został on opublikowany. Okazało się, że największe i najdokładniejsze badania przeprowadzone w tym temacie nie dostarczyły przekonujących dowodów na skuteczność badanych terapii.²¹

Istniała jeszcze jedna możliwość: być może GLA działa tylko w bardzo dużych dawkach? W 2003 roku rzetelne badania wykluczyły i tę możliwość.²² Jak na ironię, jeszcze zanim opublikowano te rezultaty, w październiku 2002 roku Agencja Kontroli Leków wycofała licencję produktu dla oleju z wiesiołka – który był drogim preparatem – ponieważ nie było dowodów, że ten lek rzeczywiście działał.

Równie ważnym jest, aby nie dać się olśnić najnowszym osiągnięciom medycyny przeciwko chorobom zagrażającym życiu. Poważne zakażenia pewnymi gatunkami bakterii mogą prowadzić do bardzo groźnego powikłania zwanego wstrząsem septycznym. Zdarza się on u osób z innymi, współistniejącymi chorobami lub z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym. U pacjentów ze wstrząsem septycznym ciśnienie krwi spada do niebezpiecznie niskich wartości, co prowadzi do uszkodzenia kluczowych narządów organizmu. Pomimo intensywnej terapii przeciwbakteryjnej, cztery piąte pacjentów

ROBIMY TAK, PONIEWAŻ...

„My (lekarze) robimy pewne rzeczy, ponieważ inni lekarze tak robią i nie chcemy się wyróżniać, więc i my tak czynimy; albo dlatego, że tak nas nauczili (nauczyciele, koledzy, rezydenci); albo dlatego, że zostaliśmy to tego zmuszeni (przez nauczycieli, administrację, kierownictwo, autorów wytycznych) i uważamy, że musimy tak czynić; albo dlatego, że pacjenci tak chcą i uważamy, że powinniśmy tak robić; albo z powodu nadgorliwości (niepotrzebne badania i wizyty) uważamy, że powinniśmy tak robić; albo się boimy (prawa, audytów) i uważamy, że tak trzeba (aby mieć „podkładkę”); albo potrzebujemy czasu (aby pozwolić działać naturze), więc tak robimy; a w końcu i najczęściej, ponieważ musimy coś zrobić (usprawiedliwienie) i nie dopisuje nam zdrowy rozsądek, więc tak robimy.”

Parmar MS. We do things because.
British Medical Journal Rapid Response, 2004, March 1.

* *Oenothera biennis* (przyp. tłum.)

** *Borago officinalis* (przyp. tłum.)

umiera.²³ Pomimo, że nie wiemy dokładnie, w jaki sposób bakterie powodują wstrząs septyczny, naukowe przesłanki gromadzone od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku wskazują na teorię łączącą wstrząs z dysfunkcją układu odpornościowego. Najgroźniejsze zakażenia bakteryjne powodowane są przez bakterie gram-ujemne (określenie to odnosi się do standardowej metody klasyfikacji bakterii*). Zwłaszcza bakterie gram-ujemne powodują wstrząs septyczny, chociaż czasem bywa on także powodowany przez bakterie gram-dodatnie. Bakterie gram-ujemne (prawdopodobnie) powodują wstrząs septyczny uwalniając do krwiobiegu toksyczne substancje zwane endotoksynami, a te z kolei stymulują komórki gospodarza do wydzielania tzw. cytokin. Owe cytokiny powodują zniszczenie ścian naczyń włosowatych, małych naczyń krwionośnych oplatających całe ciało, prowadząc do ich przeciekania i w konsekwencji do wstrząsu i drastycznego spadku ciśnienia krwi.

Rozumując, że złe skutki wstrząsu septycznego mogłyby być zminimalizowane poprzez zmniejszenie poziomu endotoksyn i cytokin we krwi pacjentów, naukowcy biotechnolodzy opracowali przeciwciała specyficznie neutralizujące endotoksyny. Przeciwciała te zostały najpierw przetestowane na zwierzętach, dając zachęcające rezultaty; można było uniknąć wstrząsu spowodowanego przez bakterie gram-ujemne wcześniej podając owe przeciwciała. Jednak trudność, jaką napotykają lekarze leczący pacjenta ze wstrząsem septycznym stanowi niemożność natychmiastowego ustalenia, czy wstrząs ten został spowodowany przez bakterie gram-ujemne, czy też przez gram-dodatnie. Ustalenie tego zajmuje do 72 godzin (trzech dni). Niemniej jednak wyniki pierwszego rzetelnego testu z udziałem pacjentów zostały uznane za sukces.²⁴

Wkrótce jednak zaczęły wkradać się wątpliwości. Głębszy wgląd w wyniki wykazał, że nie zostały one poprawnie zinterpretowane. Dalsze badania kliniczne tych specjalnie zaprojektowanych przeciwciał, nie wykazały korzystnego działania, a nawet niewielkie działanie szkodliwe. Te wciąż negatywne wyniki rzetelnych prób klinicznych podważyły teorię o roli układu odpornościowego w przebiegu wstrząsu septycznego, pokazując, że powiązania między endotoksynami, cytokinami i wstrząsem septycznym są o wiele bardziej skomplikowane niż się na początku wydawało. Nic dziwnego, że początkowy entuzjazm dla przeciwciał osłabł.

WAŻNE

- **Nierzetelne badania kliniczne mogą prowadzić do chorób, których można by uniknąć i do przedwczesnych śmierci.**
- **Ani teoria, ani opinia eksperta same w sobie nie są godnymi zaufania wytycznymi dla bezpiecznych i skutecznych metod leczenia.**
- **Systematyczne analizy (przeglądy) wyników badań są konieczne dla prawidłowego projektowania i przeprowadzania eksperymentów z udziałem ludzi i zwierząt.**
- **Pacjenci mogą pomóc w zwróceniu uwagi na nieoczekiwane skutki uboczne terapii.**

* Chodzi o metodę barwienia bakterii tzw. metodą Grama (od nazwiska twórcy). Najprościej rzecz ujmując – bakterie gram-ujemne, barwiące się czerwono się posiadają cienką ścianę komórkową. Są to np. pałeczka okrężnicy, salmonella, przecinkowiec cholery. Gram-dodatnie, barwiące się na ciemnofioletowo mają grubą ścianę komórkową. Są to np. gronkowce, paciorkowce, bakterie fermentacji mlekowej. (przyp. tłum.)

STOSOWANE, ALE NIEDOSTATECZNIE ZBADANE

Z rozdziału 1 dowiedzieliśmy się, że niektóre nowe terapie miałyby szkodliwe następstwa, których nie przewidziano, przewidywane korzyści z wielu innych nigdy się nie ziściły, a przekonanie, że jeszcze inne terapie nie mają prawa zadziałać, okazywały się błędne.

Ten rozdział zwraca uwagę na to, że powszechnie stosowane metody leczenia bywają niewystarczająco przetestowane. Terapie przeciw rakowi piersi – które często pojawiają się w „newsach” prasowych – dostarczają nam bardzo wartościowej lekcji.

KIEDY „WIĘCEJ” NIE ZNACZY „LEPIEJ”

Przez cały wiek XX, a nawet i w początkach XXI, kobiety chore na raka piersi były poddawane nadmiernie agresywnej i bolesnej terapii. Leczenie to – chirurgiczne i medyczne – znacznie przekraczało swym zakresem to, co konieczne dla zwalczenia tej choroby. Było jednak bardzo popularne wśród wielu pacjentek i ich lekarzy. Pacjentki były przekonane, że im bardziej radykalna i toksyczna jest terapia, tym większa szansa na wyeliminowanie choroby. Wiele lat zajęło odważnym lekarzom i szczerym przedstawicielkom pacjentek zawrócenie tej fali niedowierzania. Nie tylko musieli dostarczyć dowodów, aby obalić mit „im więcej tym lepiej”, ale także cierpieć drwiny kolegów po fachu i opór ze strony wielu znakomitych medyków. Nawet dziś, lęk wraz z przekonaniem, że „im więcej tym lepiej” wpływa na decyzję o wyborze leczenia. Popycha on wiele pacjentek i ich lekarzy do wyboru „tradycyjnych”, okaleczających i bolesnych metod, co do których nie ma dowodów na skuteczność większą niż prostszych sposobów leczenia. Jak to jest możliwe?

Do połowy XX wieku główną metodą leczenia raka piersi była operacja chirurgiczna. Była ona oparta na założeniu, że rak rozwija się powoli i stopniowo, najpierw w piersi, atakując potem węzły chłonne, np. pod pachami. Konsekwencją tego założenia było przekonanie, że im wcześniejsza i bardziej radykalna jest operacja, tym większa szansa na

DRASTYCZNA TERAPIA NIE ZAWSZE JEST NAJLEPSZA

„Bardzo łatwo jest nam, którzy leczymy raka, wyobrazić sobie, że drastyczne metody przynoszą lepsze efekty. Randomizowane próby porównujące drastyczne metody leczenia z mniej drastycznymi są kluczowe dla ochrony pacjentek przed niepotrzebnym ryzykiem oraz wczesnymi i późnymi skutkami ubocznymi zbędnych agresywnych terapii. Takie porównywanie jest etyczne, ponieważ te pacjentki, które pozbawione są możliwych korzyści, są jednocześnie chronione przed możliwą niepotrzebną szkodą – i nikt nie wie, co okaże się na końcu.”

Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin.*
Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

zatrzymanie rozprzestrzeniania się raka w ciele. Terapia ta była oparta głównie na „miejscowej” operacji, czyli operacji sutka i/lub jego okolic. Operacja ta mogła i być nazywana „miejscową”, ale radykalna mastektomia w istocie taka nie była – obejmowała bowiem usunięcie dużej części mięśni klatki piersiowej i dużą część węzłów chłonnych z okolic pachy.

Niektórzy myślący i spostrzegawczy specjaliści od raka piersi zaobserwowali, że te w najwyższym stopniu okaleczające operacje nie wydawały się mieć wpływu na stopień umieralności wskutek raka piersi. Wysunęli więc inną hipotezę, mianowicie, że rak piersi - inaczej niż w teorii porządkowego rozprzestrzeniania się od gruczołu sutkowego do okolicznych węzłów chłonnych – jest od początku chorobą systemową (ogólnoustrojową). Innymi słowy, rozumowali, komórki rakowe muszą znajdować się w wielu miejscach organizmu w czasie, kiedy guzek w piersi jest wykrywany. Jeśli tak jest w istocie, mówili, usunięcie guza wraz z odpowiednim marginesem zdrowej tkanki i seria radioterapii byłaby zarazem terapią znośniejszą dla kobiet i równie skuteczną jak radykalna operacja. Wprowadzenie mniej więcej w tym czasie „terapii systemowych” – czyli takich, które eliminują powstawanie i rozwój komórek rakowych w innych miejscach ciała – było również oparte na tej nowej teorii o rozprzestrzenianiu się raka piersi w organizmie.

Bezpośrednim wynikiem tego nowego podejścia było to, że lekarze zaczęli zalecać bardziej ograniczoną operację, polegającą jedynie na wycięciu guzka wraz z marginesem otaczającej go zdrowej tkanki, po której to operacji następować miała radioterapia lub chemioterapia. Jednak napotkali oni ogromny opór przed porównywaniem tego nowego podejścia z radykalnym leczeniem chirurgicznym. Niektórzy lekarze mocno wierzyli w jedno lub drugie podejście, a pacjentki żądały jednej lub drugiej terapii. Rezultatem było wielkie opóźnienie w dostarczeniu dobrych dowodów na wady i zalety proponowanej nowej kuracji w porównaniu do starej.

Niemniej jednak, pomimo tych trudności, konieczność nadmiernych operacji została w końcu zakwestionowana, zarówno przez chirurgów, którzy nie chcieli ich kontynuować w obliczu niepewności co do dobroczynnych skutków dla pacjentek jak i szczerze wypowiadających się kobiet, które nie chciały poddawać się okaleczającym operacjom. W połowie lat pięćdziesiątych XX w., George Crile, amerykański chirurg, zapoczątkował debatę upubliczniając swoje wątpliwości, czy aby podejście „im więcej tym lepiej” jest słuszne. Uważając, że nie ma innego sposobu, aby skłonić lekarzy do krytycznego myślenia, zaapelował do nich w artykule w czasopiśmie „Life”.²⁵ Trafił tym w sedno: debata między zawodowymi medykami stała się teraz otwarta i prowadzona na forum publicznym. Inny amerykański chirurg, Bernard Fisher, współpracując z kolegami innych specjalności opracował serię rygorystycznych doświadczeń aby badać biologię nowotworów. Ich wyniki sugerowały, że komórki rakowe mogą rzeczywiście krążyć naczyniami krwionośnymi, nawet przed wykryciem pierwotnego guza. W związku z tym agresywne leczenie chirurgiczne nie ma wielkiego sensu, jeśli rak jest obecny i w innych miejscach organizmu. Podczas gdy Crile na podstawie swoich klinicznych obserwacji zalecał i wprowadzał mniej radykalne, miejscowe sposoby leczenia, Fisher wraz z rosnącą stale grupą naukowców współpracowali na rzecz bardziej formalnego i rygorystycznego podejścia. Postanowili poszukać dowodu na skuteczność lub nieskuteczność radykalnych chirurgicznych zabiegów za pomocą najlepiej znanej obiektywnej (rzetelnej) metody – randomizowanej kontrolowanej próby (patrz

Rozdział 3). Uważali oni, że dzięki takim badaniom środowisko lekarskie i ogół społeczeństwa może przekonać się do jednego lub drugiego sposobu. W 1971 roku, wymowny dr Fisher oświadczył, że na chirurgach spoczywa etyczna i moralna odpowiedzialność przetestowania swoich teorii poprzez przeprowadzenie takich prób. Z pewnością, po 20 latach od zapoczątkowania takich badań przez Fishera okazało się, że - przyjmując za kryterium ryzyko wczesnego zgonu – rak piersi może być równie skutecznie leczony przez wycięcie guzka z następującą radioterapią, jak przez całkowitą mastektomię.²⁶ W międzyczasie, w Wielkiej Brytanii, została przeprowadzona pierwsza randomizowana, kontrolowana próba (patrz Rozdziały 3 i 4, ramka na stronie 60) porównująca terapię oszczędzającą pierś z klasyczną radykalną mastektomią, pod kierunkiem Hedleya Atkinsa i jego współpracowników w szpitalu Guy's Hospital we wczesnych latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. I tutaj (podobnie) wykazano niewielkie różnice między skutecznością tych dwóch sposobów leczenia przez okres 20 lat po diagnozie. Inne randomizowane próby, w Szwecji, Włoszech, Wielkiej Brytanii i USA były prowadzone dla porównania wielu innych form terapii – na przykład radioterapii poprzedzonej operacją w porównaniu do samej operacji lub krótkotrwałej chemioterapii w porównaniu do długotrwałej.

KLASYCZNA, RADYKALNA MASTEKTOMIA (HALSTEDA)

Radykalna mastektomia, opracowana w końcu XIX wieku przez Sir Williama Halsteda, była najczęściej wykonywaną operacją w przypadku raka piersi, aż do trzeciej ćwierci XX stulecia. Oprócz usunięcia całej piersi, chirurg wycinał też większy mięsień piersiowy, okrywający klatkę piersiową. Mniejszy mięsień klatki piersiowej również był wycinany, aby ułatwić chirurgowi dostęp do pachy, w celu usunięcia węzłów chłonnych i otaczającej tkanki tłuszczowej.

ROZSZERZONA RADYKALNA MASTEKTOMIA

W owych czasach przekonanie, że „im więcej, tym lepiej” skłaniało chirurgów do przeprowadzania jeszcze bardziej radykalnych operacji, podczas których usuwano także węzły chłonne spod obojczyka i wewnętrzne gruczoły mlekowe spod kości mostka. Aby dostać się do tych gruczołów, należało usunąć kilka żeber, a mostek rozszcześcić za pomocą dłuta. Wciąż niezadowoleni, niektórzy chirurdzy posuwali się aż do usunięcia ramienia po stronie dotkniętej przez raka i wycięcia wielu gruczołów z całego ciała (nadnerczy, przysadki, jajników), w celu zahamowania produkcji hormonów, uważanych za „paliwo” dla rozprzestrzeniania się nowotworu. Jeśli kobieta przeżyła taką operację, zostawała z bardzo okaleczoną klatką piersiową, którą trudno było zamaskować jakimkolwiek ubraniem. Jeśli operacja dotyczyła lewej strony, dla ochrony serca pozostawała tylko cienka warstwa skóry.

Adapted from Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.

Do 1985 roku już sama ilość prób klinicznych dotyczących leczenia raka piersi zaczęła stanowić dla lekarzy problem z nadążaniem za bieżącymi wynikami. Aby rozwiązać ten problem, Richard Peto i jego współpracownicy w Oksfordzie zebrali wszystkie wyniki tych prób klinicznych w pierwszym systematycznym przeglądzie (patrz Rozdział 3) wszystkich informacji o wszystkich kobietach, które wzięły udział w tych badaniach.²⁷

Specjaliści od raka i ogół społeczeństwa zyskał wtedy dostęp do zebranych najnowszych danych z całego świata.

Obecnie systematyczne przeglądy metod leczenia raka piersi są regularnie aktualizowane i publikowane. Jednak dyskredytacja okaleczającej, chirurgicznej metody leczenia bynajmniej nie oznaczała przełamanie mentalności „im więcej tym lepiej”, wcale nie. W ciągu dwóch ostatnich dekad XX wieku uznanie zdobyła metoda leczenia polegająca na stosowaniu dużych dawek chemioterapii i następnie przeszczepie szpiku kostnego, lub jak mawiano, „ratunku komórek macierzystych”. Specjalny krytyczny artykuł opublikowany w 1999 roku w czasopiśmie „The New York Times” posumował rozumowanie kryjące się za tą metodą: *„Lekarze pobierają od pacjentki pewną ilość szpiku kostnego lub czerwonych ciałek krwi, następnie aplikują wielkie dawki toksycznych leków w ilościach niszczących szpik kostny. Mają przy tym nadzieję, że te wielkie dawki wyeliminują raka, a pobrany szpik kostny, wprowadzony z powrotem do organizmu zregeneruje się wystarczająco szybko, aby uchronić pacjentkę przed śmiertelną infekcją. Wersja tej procedury, tyle że z użyciem szpiku od dawców, była i jest skuteczną terapią przeciw nowotworom krwi, jednak tylko dlatego, że nowotwory te wywodzą się ze szpiku kostnego, który jest przeszczepiany. Użycie tej kuracji w przypadku raka piersi ma za podstawę zupełnie inny – i niepoparty badaniami – sposób myślenia.”*²⁸ Zwłaszcza w USA, tysiące zrozpaczonych kobiet domagało się tej niezwykle nieprzyjemnej kuracji od tych lekarzy i szpitali, które były skłonne im ją zapewnić. Pięć na każde sto pacjentek zmarło na skutek tego leczenia. Wydano na nie tysiące dolarów, częściowo z kieszeni samych chorych. W końcu także część pacjentek otrzymało refundację leczenia od swoich ubezpieczycieli, którzy załamali się pod presją, aby to zrobić, pomimo braku przekonujących danych. Wiele szpitali i klinik wzbogaciło się na przeprowadzaniu tych procedur. W 1998 roku jedna ze szpitalnych korporacji zarobiła łącznie 128 milionów dola-

WALKA O RZETELNE INFORMACJE

Badacze spodziewali się, że zaproszenie około tysiąca kobiet do dwóch badań klinicznych zajmie im trzy lata. Zajęło to jednak siedem lat... Nie jest to zresztą dziwne... Pacjentki biorące udział w badaniach klinicznych muszą podpisać formularz świadomej zgody, w którym określone są ich niekorzystne rokowania i oświadczenie, że nie ma danych, jakoby przeszczepy szpiku dawały lepsze rezultaty od standardowych terapii. Aby wziąć udział w badaniu klinicznym, trzeba było uświadomić sobie tę rzeczywistość, co nigdy nie bywa łatwe. Jednak kiedy pacjentka poddaje się przeszczepowi poza randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym, entuzjastycznie nastawieni lekarze mogą powiedzieć jej, że operacja uratuje jej życie. Pomimo, że pacjentki mają prawo do prawdy, zrozumiałe jest to, że nie chcą iść do lekarzy, którzy odbierają im nadzieję.

Adapted from Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Times Special Report, 1999, 2 October.

rów, w dużej części pochodzących od placówek leczenia raka, tych, które prowadziły przeszczepy szpiku kostnego. Dla lekarzy z USA było to lukratywnym źródłem dochodów, prestiżu i szerokim polem dla publikowania w medycznych czasopismach. Uporczywy popyt ze strony pacjentek napędzał rynek. Konkurencja ze strony prywatnych amerykańskich

szpitali, aby zapewnić takie kuracje była wielka, łącznie z promocjami cenowymi. W latach pięćdziesiątych XX wieku nawet akademickie placówki w USA, starając się o nabór pacjentów do badań klinicznych oferowały tę kurację. Te wątpliwe programy stały się „kurą znoszącą złote jaja” dla centrów leczenia raka. Nielimitowany dostęp do tego rodzaju niesprawdzonych terapii miał jeszcze jeden poważny aspekt: nie było wystarczającej liczby pacjentek chętnych do wzięcia udziału w badaniach klinicznych porównujących te terapie do standardowych. Wynikiem tych wszystkich czynników było wydłużenie czasu potrzebnego do uzyskania wiarygodnych danych.

Jednak mimo presji i trudności w zdobyciu rzetelnych dowodów, przeprowadzono badania kliniczne i przeanalizowano krytycznie inne dostępne dane. W 2004 roku systematyczny przegląd zebranych rezultatów stosowania wielko-dawkowej chemioterapii z następującym po niej przeszczepem szpiku kostnego, jako podstawowego leczenia raka piersi nie przyniósł potwierdzenia jej użyteczności.^{29,30}

BADANIA OSÓB POZORNIE* ZDROWYCH W CELU WCZESNEGO WYKRYCIA CHOROÓB

Badania osób pozornie zdrowych, w celu wykrycia wczesnych oznak choroby – to brzmi rozsądnie, bo czy można lepiej ominąć poważne skutki chorób i pozostać zdrowym? Obecnie niektóre choroby, zwłaszcza nowotworowe, są na celowniku narodowych programów badań przesiewowych, a liczne prywatne kliniki oferują regularne badania stanu zdrowia – będące właściwie zestawem testów przesiewowych – twierdząc, że testy takie posłużą zachowaniu zdrowia poddających się im klientów. W istocie, niektóre testy mogą być pomocne – na przykład pomiar ciśnienia krwi – inne zaś szkodliwe. Zanim więc ruszymy wszechstronnie się badać, warto zatrzymać się na moment i zastanowić się, co właściwie chcemy dzięki tym badaniom osiągnąć.

Głównym celem badania poszczególnych osób lub całych populacji jest zmniejszenie ryzyka śmierci lub poważnego pogorszenia stanu zdrowia wskutek danej choroby, poprzez zaoferowanie testu mającego pomóc wskazać osoby mogące odnieść korzyści z leczenia.³¹

Podstawowe kryteria oceny wartości testów przesiewowych zostały nakreślone w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia w 1968 roku i wciąż warto o nich pamiętać:

- Poszukiwane schorzenie winno stanowić poważny problem zdrowotny.
- Powinna istnieć skuteczna i akceptowalna metoda leczenia danej choroby.
- Powinny istnieć odpowiednie narzędzia dla diagnozy i leczenia wykrytych nieprawidłowości.
- Powinna istnieć wykrywalna wczesna faza danej choroby.
- Powinien istnieć odpowiedni, uznany test.
- Test ów powinien być akceptowalny społecznie.
- Naturalna historia danej choroby powinna być dobrze poznana.
- Ryzyko fizycznej lub psychicznej szkody badanych osób powinno być mniejsze niż przewidywane korzyści.

* Użycie słowa „pozornie zdrowych” oznacza w tym przypadku: „nie zdradzających żadnych widocznych oznak choroby” (przyp. tłum.)

- Badania powinny być wykonywane stale, nie tylko jednorazowo.
- Program badań przesiewowych powinien być opłacalny ekonomicznie.

Dziś, z perspektywy czasu, możemy określić trzy ważne niedociągnięcia w wymienionych regułach. Po pierwsze, szkodliwe następstwa badań nie zostały dostatecznie podkreślone. Niewiele badań, jeśli w ogóle takie istnieją, jest wolnych od ryzyka – w tym znaczeniu, że mają niedoskonałe możliwości precyzyjnego wykrycia szukanej choroby. Na przykład mogą nie wykrywać wszystkich lub nawet większości osób chorych na daną chorobę – czyli nie są wystarczająco czułe. Mogą też dawać wyniki fałszywie pozytywne, u zdrowych osób – czyli nie są wystarczająco selektywne (specyficzne). A kiedy ludzie dostają etykietkę z chorobą, często wpadają w spiralę dalszych badań, związanych z nimi obaw i lęków, a czasami i niesłusznej dyskryminacji, chociażby ze strony firm ubezpieczeniowych. Po drugie, wymienione kryteria podkreślają, że powinna istnieć skuteczna i akceptowalna terapia choroby wykrywanej w badaniach – jednak wiele obecnie akceptowanych kuracji nie ma potwierdzonej wartości. Poza tym owe zalecane terapie oparte na wynikach niedoskonałych badań przesiewowych nieuchronnie niosą ze sobą kolejne ryzyko. Po trzecie, wymienione kryteria nie podkreślają, że decyzja o wprowadzeniu programu badań przesiewowych powinna być oparta na dobrej jakości, rzetelnych podstawach empirycznych.³³

OD OSOBY DO PACJENTA

Badania przesiewowe w nieunikniony sposób zmieniają osoby z wynikiem „pozytywnym” w pacjentów – takiej transformacji nie należy lekceważyć. *„Jeśli sam pacjent szuka pomocy lekarskiej, lekarz robi, co tylko jest możliwe. Lekarz nie jest odpowiedzialny za luki w wiedzy medycznej. Jednak kiedy to lekarz inicjuje badanie, stawia go to w zupełnie innej sytuacji. Lekarz powinien, według nas, dysponować wiarygodnymi danymi dowodzącymi, że badanie może w znaczącym stopniu wpłynąć na przebieg choroby pośród badanych ludzi.”*

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971;27:3-8.

Czego więc możemy nauczyć się przeglądając współczesne programy badań? Doświadczenie z badaniem przesiewowym w kierunku nerwiaka płodowego (neuroblastomy) – rzadkiego złośliwego nowotworu, dotyczącego głównie małych dzieci – jest pouczające. Nerwiak stanowił kuszący cel dla badań przesiewowych z czterech przyczyn: (1) dzieci zdiagnozowane przed ukończeniem pierwszego roku życia mają zwykle lepsze rokowania niż dzieci zdiagnozowane później; (2) dzieci z zaawansowaną chorobą mają znacznie mniejsze szanse na wyleczenie niż we wczesnej fazie choroby; (3) istnieje prosty i tani test, który może być przeprowadzony przez odcisnięcie mokrych pieluszek i wykrycie odpowiedniej substancji w moczu; oraz (4) test ten pozwala zidentyfikować dziewięć na dziesięć dzieci dotkniętych tą chorobą.³⁴ Masowe badania przesiewowe w kierunku neuroblastomy były najpierw wprowadzone w Japonii w latach osiemdziesiątych XX wieku, ale w dwadzieścia lat później nie było dowodów na zmniejszenie śmiertelności z powodu tego rodzaju nowotworu. Badania zostały wprowadzone w Japonii bez dobrodziejstwa wcześniejszego obiektywnego (rzetelnego) potwierdzenia ich wartości na podstawie prób klinicznych. W przeciwieństwie do tego, próby kliniczne przeprowadzone w Kanadzie

WHICH?: WERDYKT W SPRAWIE BADAŃ PRZESIEWOWYCH

„Prywatne, zdrowotne badania przesiewowe to wielki biznes: wydajemy rocznie około 65 milionów funtów na testy, które obiecują nam wychwycić czające się w ukryciu choroby. Większość z nas nie rozumie dokładnie, co testy te właściwie wykrywają, ale ufa im i tak. *‘To jak zabieranie samochodu na przegląd techniczny’* – wyjaśnia Dr Muir Gray, dyrektor programowy w Komisji Badań Przesiewowych w Narodowej Służbie Zdrowia. *‘Może nie wiesz dokładnie o wszystkich testach, ale spodziewasz się, że pomoże to zapobiec wypadkowi.’* Jednak pomimo, że prywatne kliniki chcą, abyś wierzył, że wydawanie pieniędzy na budowę ‘muru ochronnego’ z badań profilaktycznych jest kluczem do twojego zdrowia, to dowody na to nie są zbyt mocne.”

Consumers' Association. Health screens fail our tests. Which? 2004, August, pp10-12.

i w Niemczech, obejmujące łącznie około trzy miliony dzieci, nie wykazały oczywistych korzyści takich badań przesiewowych, ale wykazały oczywiste szkody.³⁵ Szkody te obejmowały nieuzasadnione operacje i chemioterapie, które mogą nieść ze sobą poważne efekty uboczne. Pewien specjalista, komentując wyniki kanadyjskich i niemieckich prób, nie przebiegał w słowach:

*„Przypadek badań przesiewowych w kierunku neuroblastomy pokazuje, jak łatwo wpaść w pułapkę myślenia, że jeśli jakaś choroba może być wcześniej wykryta, to badanie jest warte zachodu (...). Te dwie próby kliniczne pokazały, że badania w kierunku neuroblastomy były nie tylko bezwartościowe, ale prowadziły do „nad-diagnozy” i z pewnością wykrywały również te guzy, które i tak cofnęłyby się samoistnie. W obydwu próbach zaznaczono, że dzieci z grupy poddanej badaniom przesiewowym cierpiały z powodu poważnych powikłań związanych z terapią(...). Mijmy nadzieję, że wyciągniemy z tej lekcji wnioski na przyszłość, co do wprowadzania innego programu badań przesiewowych – w kierunku raka prostaty.”*³⁶

Rak gruczołu krokowego (stercza, prostaty) jest inny niż neuroblastoma – jest powszechnie występującym nowotworem dotyczącym dorosłych mężczyzn (w Anglii i Walii jest to drugi co do częstości nowotwór dotyczący mężczyzn³⁷). Jednak i w tym przypadku te same zasady dotyczące badań przesiewowych populacji. Jak więc przeprowadza się badania w kierunku raka prostaty? Podwyższony poziom substancji zwanej PSA (ang. *prostate-specific antigen*, czyli antygen specyficzny dla prostaty) we krwi pacjenta jest związany ze zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu raka prostaty. Nie ma jednak opublikowanych żadnych obiektywnych (rzetelnych) badań klinicznych dowodzących, że wczesne jego wykrycie poprawia rokowanie badanych mężczyzn.³⁸ Jest jednakże jasne, że testy na PSA mogą przynosić szkody. Niektórzy mężczyźni będą leczeni, pomimo że ich choroba jest w zbyt zaawansowanym stadium, aby nadawała się do wyleczenia; niektórzy mogą być poddawani terapii niepotrzebnie, mając taki rodzaj nowotworu, który nie stanowi zagrożenia dla zdrowia lub życia. W obydwu grupach zastosowane leczenie może powodować bardzo przykre efekty uboczne, takie jak nietrzymanie moczu lub impotencja.

Mimo to np. we Włoszech i USA co najmniej jedna trzecia zdrowych mężczyzn powyżej pięćdziesiątego roku życia miała robione testy na poziom PSA. Lobby „pro-PSA” w Stanach Zjednoczonych – obejmujące zarówno pacjentów jak i lekarzy – jest szczególnie

wpływowo. W 2001 roku, magazyn „The San Francisco Chronicle” opublikował artykuł na temat menedżera miejskiej drużyny bejsbolowej. Miał on w owym czasie operację z powodu raka prostaty, po tym, jak rutynowy test na poziom PSA dał wynik „pozytywny”. Artykuł ów przedstawiał badania przesiewowe wykrywające PSA w bardzo korzystnym świetle, nic natomiast nie wspomniano o wadach tego przedsięwzięcia. Troszcząc się o to, aby mężczy

JAK LUDZIE OCENIAJĄ KORZYŚCI I SZKODY PŁYNĄCE Z BADAŃ PRZESIEWOWYCH

„Różni ludzie różnie oceniają korzyści i szkody wynikłe z robienia badań. Na przykład ciężarne kobiety, które rozważają badanie w kierunku zespołu Downa u płodu, mogą dokonywać różnych wyborów w zależności od tego, jak oceniają ryzyko posiadania dziecka z zespołem Downa w stosunku do ryzyka jatrogennego (nieumyślnie spowodowanego procedurą medyczną) poronienia wskutek amniocentezy. Osoby, które wybierają uczestnictwo w badaniach przesiewowych, odnoszą korzyść (w swoim mniemaniu) z tych badań, a inne z kolei odnoszą korzyść (w ich mniemaniu) z niekorzystania z tych badań. Ludzie mogą dokonać dobrego wyboru jedynie wtedy, kiedy mają dostęp do wysokiej jakości informacji nt. zalet i ryzyka takiego badania, i są zdolni do krytycznej oceny takiej informacji.”

Barratt A, Irwig L, Glasziou P, et al. Users' guides to the medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Journal of the American Medical Association 1999;281:2029-33.

MEDYCYNĄ OPARTA NA DOWODACH – POD NACISKIEM

W roku 1999, pewien lekarz rodzinny praktykujący w USA, przyjął na badaniu 53-letniego mężczyznę. Rozmawiał z nim, co udokumentował w karcie pacjenta: o ważności badań w kierunku raka jelita, zapinania pasów bezpieczeństwa, opieki dentystycznej, gimnastyki, racjonalnego żywienia i stosowania filtrów przeciwsłonecznych. Przedstawił mu również ryzyko i korzyści płynące z badania w kierunku raka prostaty. Nigdy więcej nie widział owego pacjenta. Zdarzyło się jednak, że pacjent ten odwiedził innego lekarza, który zalecił mu test na PSA (antygen specyficzny prostaty) bez omawiania z nim możliwych korzyści i zagrożeń. Wynik badania wykazał bardzo wysoki poziom PSA, a później wykryto u tego pacjenta nieuleczalny, zaawansowany nowotwór prostaty. Pomimo, że nie ma dowodów na to, że wczesne wykrycie zmieniłoby rokowania pacjenta, pozwał on pierwszego lekarza do sądu i oskarżył jego program edukacyjny w zakresie medycyny rodzinnej.

Własne słowa tego lekarza dopowiadają resztę: „Pomimo, że mamy zalecenia z każdej narodowej grupy medycznej, popierające moje podejście, a literatura przedmiotu mówi jasno, że badania w kierunku raka prostaty są kontrowersyjne, adwokat powołał twierdził inaczej... większa część pozwu dotyczyła tego, że nie praktykowałem zgodnie ze standardami służby zdrowia w stanie Virginia. Cztery lekarzy przyznało, że kiedy przyjmują pacjenta powyżej 50 roku życia, nie rozmawiają z nim o testach w kierunku raka prostaty, po prostu je zlecają. To był bardzo mocny argument, ponieważ z całym prawdopodobieństwem więcej niż połowa lekarzy praktykuje w ten sposób. Można by argumentować, że praktykowaliśmy na wyższym poziomie niż standard służby zdrowia, jednak ten argument nie ma legalnego precedensu... Siedem dni po rozpoczęciu procesu zostałem oczyszczony z zarzutów. Mój lokal (gabinet lekarski) stał się jednak zadłużony na 1 mln \$... Moim zdaniem, jedynym sposobem praktyki medycznej jest trzymanie się najlepszych dowodów naukowych i przekazywanie ich pacjentom. Moim zdaniem, jedynym sposobem traktowania pacjentów jest model dzielenia się odpowiedzialnością. Moim zdaniem, jedynym sposobem badania pacjenta, jest traktowanie go jako pełnej osoby, nie jako potencjalnego powoda. Moim zdaniem, nie jestem pewien, czy jeszcze kiedykolwiek będę chciał zająć się praktyką lekarską.”

Merenstein D. Winners and losers. Journal of the American Medical Association 2004;291:15-16.

czytelnicy czasopisma zyskali całościowy obraz sytuacji, zamiast skrajnie optymistycznego zachwalania testów na PSA, dwóch lekarzy skontaktowało się z redakcją argumentując, że artykuł nie wspomniał nic o dużych kontrowersjach wokół programu badań poziomu PSA. Lekarze ci zostali poproszeni o napisanie artykułu polemicznego, opisującego przyczyny, dla których mężczyźni nie powinni być rutynowo badani.

Polemika ta obudziła wyjątkowo ostrą reakcję. W ciągu kilku godzin od publikacji odezwały się gniewne głosy fundacji zajmujących się chorymi na raka prostaty, grup wsparcia pacjentów i lekarzy urologów. Lekarze, którzy napisali ów polemiczny artykuł zostali zasypani obraźliwymi e-mailami, w których porównywano ich do doktora Mengele i obciążano odpowiedzialnością za śmierć setek tysięcy mężczyzn. Autorzy polemiki zastanawiali się, dlaczego ich wypowiedź wywołała tak agresywne reakcje, w końcu napisali: *„Jedną z przyczyn tego zjawiska jest namiętna wiara grup popierających badania PSA w to, że rutynowe testy tego rodzaju są korzystne dla zdrowia mężczyzn. Grupy te bardzo chciałyby wierzyć, że wykonanie tych badań naprawdę robi różnicę. Wywołaliśmy ich gniew kwestionując ich myślenie życzeniowe. Nadepnęliśmy też na odcisk zamożnego i wpływowego pro-badaniowego lobby, którego członkowie zarabiają na zachęcaniu mężczyzn do wykonania badań. Nawet niektóre grupy wsparcia pacjentów znalazły się w konflikcie interesów, ponieważ w dużej mierze zależą od pomocy ze strony firm farmaceutycznych”*.³⁹

BADANIA NOWORODKÓW W KIERUNKU MUKOWISCYDOZY

KORZYŚCI

- Zapewnienie każdej rodzinie z dzieckiem z mukowiscydozą możliwości skorzystania z opieki specjalistycznej
- Zmniejszenie cierpienia związanego z opóźnioną diagnozą
- Możliwość odnotowania wszystkich przypadków mukowiscydozy z narodowej bazy danych
- Sposobność do przeprowadzania dużych, randomizowanych prób klinicznych metod leczenia

RYZYKO

- Nie ma doskonałego testu na mukowiscydozę u noworodków – niektóre przypadki mogą być przeoczone, a lekarze powinni być czujni co do możliwej diagnozy u dorosłych
- Identyfikacja nosiciela może powodować u niego cierpienie psychiczne
- Rodziny mogą być wstrząśnięte, jeśli wynik badania nie zostanie im przekazany w sposób rozsądny i współczujący
- Rodzice „zdrowych” dzieci z genem mukowiscydozy pozostają wciąż w ciężkiej sytuacji (czasem trudniej jest żyć oczekując na przyszłe spustoszenia, jakich dokona choroba)

Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97(suppl 44):57-9.

A cóż zrobić w sprawie badań noworodków w kierunku mukowiscydozy? Ta zagrażająca życiu choroba daje objawy już we wczesnym dzieciństwie. Do powikłań mukowiscydoza należą między innymi: przewlekłe i wyniszczające infekcje układu oddechowego, kończące się często trwałym uszkodzeniem płuc, zaburzenia przyswajania pokarmów, zahamowanie wzrostu i niewydolność wątroby. Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną, objawiającą się zwykle wtedy, kiedy u dziecka wystąpią obok siebie dwie kopie uszkodzonego genu. Osoby z jedną tylko mutacją są nosicielami wadliwego genu, ale nie

chorują. Jednak sprawa nie jest tak prosta, jak mogłoby się wydawać – im więcej dowiadujemy się o genetycznym podłożu mukowiscydozy, tym więcej znajdujemy złożoności. Znamy obecnie liczne „nietypowe” rodzaje mukowiscydozy.⁴⁰

Przez ostatnie lata przewidywana długość życia pacjentów z mukowiscydozą znacznie się wydłużyła, z powodu szerszego stosowania fizjoterapii, antybiotyków i suplementów diety. W teorii, wczesna diagnoza poprzez badanie genetyczne noworodków powinna mieć duże znaczenie, zwłaszcza zanim jeszcze płuca zostaną poważnie uszkodzone. Pomimo, że nie ma jeszcze powszechnej zgody co do optymalnego doboru zestawu testów, program badań noworodków w kierunku mukowiscydozy został w niektórych krajach wprowadzony.

Na korzyść tych programów należy przyznać, że niemowlęta wcześniej zdiagnozowane mają większą szansę osiągnąć prawidłowy wzrost i masę ciała niż te, które zostały zdiagnozowane dopiero po pojawieniu się objawów choroby.⁴¹ Jednak nie jest pewne, czy wczesna diagnoza pomaga zapobiec uszkodzeniu płuc. Nie należy też zapominać o złych

NEGATYWNE STRONY BADAŃ W KIERUNKU NOSICIELSTWA GENU MUKOWISCYDOZY

Pomimo, że rodzina niemowlęcia może czuć ogromną ulgę, jeśli dziecko nie ma genu mukowiscydozy, to należy się obawiać, że niepokój i żal towarzyszący stwierdzeniu nosicielstwa takiego genu może nieść ze sobą ryzyko niewytworzenia prawidłowych więzi między rodzicami a dzieckiem, kłopotów psychicznych, zaburzonych relacji lub pewnego rodzaju „syndromu dziecka bezradnego”. Innymi niekorzystnymi skutkami badań w kierunku nosicielstwa może być wykluczenie ojcostwa danej osoby (i w konsekwencji rozpad rodziny), stygmatyzacja dziecka, trudności przy ubezpieczeniach zdrowotnych i na życie, dyskryminacja przy zatrudnieniu (z powodu niezrozumienia ryzyka związanego z nosicielstwem wadliwego genu) oraz gorszy status nosiciela jako potencjalnego współmałżonka. W końcu, skoro badanie mutacji w genie mukowiscydozy niemowląt nie jest włączone do standardowego zestawu badań genetycznych mukowiscydozy, istnieje ryzyko, że wynik negatywny może być fałszywie uspokajający.

David T.J. Newborn screening for cystic fibrosis.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97:209-10.

skutkach identyfikacji dzieci-nosicieli genu mukowiscydozy. Taka identyfikacja będzie miała dla tych dzieci skutki w przyszłości, kiedy będą chciały mieć własne dzieci, a przy tym niewzłocznie spowoduje niepokój u krewnych nosiciela, którzy również mogą posiadać wadliwy gen. Warto wspomnieć słowa pewnych dwóch uczonych: „*Badania przesiewowe dają nam szansę na dobre wyniki, ale nie gwarantują automatycznie dobrego rokowania*”⁴²

CZY MĄDRZE JEST BADAĆ ZĘBY MĄDROŚCI?

Jednym z najpopularniejszych programów badań przesiewowych są rutynowe kontrole dentystryczne. Jednak w ciągu kilku lat uzbierano dowody na to, że czasem nawet one mogą przynieść więcej szkody niż pożytku. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest to, że badania te często prowadzą do podjęcia decyzji o usunięciu tzw. „zębów mądrości”. Zęby mądrości są ostatnimi wyrastającymi nam zębami stałymi; pojawiają się zwykle między osiemnastym a dwudziestym czwartym rokiem życia. Czasami jednak ulegają zaklinowaniu – czyli nie mogą wyrosnąć ponad dziąsła – z różnych powodów. W większości przypadków zaklinowane zęby mądrości nie sprawiają żadnych problemów, jednak u niektórych osób mogą powodować stany zapalne dziąseł i próchnicę przyległych zębów i kości. Pomimo, że

usuwanie zaklinowanych zębów mądrości, które sprawiają problemy nie budzi zastrzeżeń, to usuwanie zdrowych zaklinowanych zębów, to zupełnie inna sprawa. W dodatku taki zabieg jest bolesny i kosztowny – tylko w Anglii i Walii państwowa służba zdrowia wydała miliony funtów na ten rodzaj zabiegów stomatologicznych. W związku z tym Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE), którego zadaniem jest jawna kontrola danych i wydawanie zaleceń, został poproszony o zbadanie tej sprawy i pokierowanie służbą zdrowia. Po przeanalizowaniu danych, wniosek opublikowany w 2000 roku był jednoznaczny: nie należy operować zaklinowanych zdrowych zębów mądrości, które nie powodują problemów. NICE podał dwa uzasadnienia dla swojego wniosku: (a) nie ma wiarygodnych badań, z których wynikałoby istnienie korzyści dla pacjentów poddawanych takim zabiegom i (b) pacjenci, którym usuwa się zdrowe zęby mądrości, narażeni są na ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym. Ryzyko to może obejmować uszkodzenie nerwu, uszkodzenie innych zębów, zakażenie, krwotok i (rzadko) śmierć. Oprócz tego po zabiegu usunięcia zębów mądrości pacjenci mogą mieć obrzęki i bóle, skutkujące niemożnością pełnego otwarcia ust.⁴³

„PAN KOTEK BYŁ CHORY I LEŻAŁ W ŁÓŻECZKU”

Zobaczyliśmy, jak nadgorliwość w leczeniu i badaniach profilaktycznych może przynieść więcej złego niż dobrego, jednak zalecanie nawet czegoś z pozoru tak nieszkodliwego jak leżenie w łóżku może być zwodnicze. Leżenie w łóżku jest uważane za korzystne przy większości schorzeń. Niemniej jednak, jeśli jest zalecane jako postępowanie mające przyspieszyć wyzdrowienie – jak to się dzieje w przypadku szeregu chorób, a także po operacjach – korzyści i szkody takiego postępowania powinny być krytycznie badane, tak samo jak w przypadku każdej innej metody leczenia. Wątpliwości dotyczące zalet leżenia w łóżku pojawiły się już w latach czterdziestych XX w., kiedy badania obejmujące pacjentów po operacjach chirurgicznych nie wykazały korzyści ze stałego pozostawania w łóżku, a w zamian wskazały na potencjalne niebezpieczeństwa, takie jak zakrzepy żyłne w nogach i odleżyny. Jakie są więc rzetelne dane, jeśli jakieś są, dotyczące wad i zalet leczenia poprzez leżenie w łóżku? W roku 1999, naukowcy z Australii postanowili systematycznie przeanalizować (przejrzeć) opublikowane, rzetelne oceny terapii przez leżenie w łóżku, aby

NIEBEZPIECZEŃSTWA LEŻENIA W ŁÓŻKU

„Naucz nas bać się od narodzin,
Spędzania w łóżku zbędnych godzin.
Wstańcie, o ludzie: unikniecie
Przedwczesnej śmierci na tym świecie.”

*/'Teach us to live that we may dread
Unnecessary time in bed.
Get people up and we may save
Our patients from an early grave'/*

Asher R. The dangers of going to bed. *British Medical Journal* 1947; 14 Dec.
Reproduced in: Jones FA, ed. *Richard Asher talking sense*.
London: Pitman Medical, 1972.

znaleźć dowody na korzyści lub szkody, jakie daje ta metoda.⁴⁴ Znaleźli łącznie 39 badań klinicznych dotyczących leżenia w łóżku przy piętnastu różnych chorobach, badania te obejmowały niemal 6000 pacjentów i szukały kilku możliwych rodzajów skutków leczenia – złych i dobrych.

Leżenie było wykorzystywane w dwóch celach: po pierwsze, jako działanie profilaktyczne po zabiegach medycznych i chirurgicznych, a po drugie, jako główna metoda terapii. W 24 kontrolowanych próbach nie wykazano wyraźnych korzyści z takiego postępowania. W dziewięciu innych wykazano szkodliwość leżenia w łóżku po niektórych zabiegach, np. punkcji kręgosłupa lędźwiowego lub znieczulenia zewnątrzoponowego. W piętnastu badaniach leżenia w łóżku jako głównej metody leczenia nie wykazano wyraźnych korzyści. W dziewięciu dalszych badaniach wykazano szkodliwość leżenia w łóżku w niektórych przypadkach, np. przy bólach pleców, w połogu i po zawałach serca. Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące skutków leżenia w łóżku przy badanych przypadłościach wskazują raczej na możliwość opóźnienia wyzdrowienia poprzez leżenie, lub nawet pogorszenia stanu zdrowia.

WAŻNE

- **Intensywne leczenie niekoniecznie jest lepsze niż umiarkowane.**
- **Poszukiwanie chorób u pozornie zdrowych osób może przynieść więcej szkody niż pożytku.**

KLUCZOWE POJĘCIA DOTYCZĄCE BADAŃ (PRÓB) KLINICZNYCH

W dwóch pierwszych rozdziałach pokazaliśmy, jak poważne szkody mogą powodować niedostatecznie przebadane kuracje i leki. Jest jasne, że wszystkie sposoby leczenia powinny być ściśle przetestowane przed podjęciem decyzji o zastosowaniu ich u pacjentów. Mylne twierdzenia dotyczące rozmaitych sposobów leczenia są bardzo powszechne, dlatego każdy z nas powinien mieć zdolność oceny, czy dane twierdzenia o skutkach metod leczenia są uzasadnione. Bez takiej wiedzy narażamy się na wzięcie bezwartościowych terapii za skuteczne, a skutecznych za bezwartościowe. Aby rzetelnie wypróbować sposoby leczenia, należy podjąć określone kroki w celu otrzymania wiarygodnych informacji o skutkach danej terapii. Najważniejszym jest, aby zredukować wpływ błędów (ang. *bias* - mimowolnych lub celowych wypaczeń wyników) i przypadku na wyniki badań. Jak można to osiągnąć?

ODDZIELANIE ZIARNA OD PLEW NA DRODZE DO WIEDZY

Kiedy James Lind (patrz Rozdział 1) zaczął czytać dostępną literaturę na temat szkorbutu, zrozumiał, że jedyne opisy były sporządzane przez zwykłych żeglarzy, lub przez lekarzy, którzy nigdy nie byli na morzu. „Żaden lekarz zajmujący się tą chorobą nie podjął się rzucenia światła na to zagadnienie.” Lind uważał, że był to jednym z powodów, dla których narosło tyle sprzecznych danych na temat diagnozy, profilaktyki i leczenia tej choroby. Napisał wprost: „Doprawdy, zanim przedmiot badań ujrzy się jasno i prawidłowo, trzeba oczyścić go z wielkich pokładów bzdur.”

Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson, 1753, pviii.

RZETELNE BADANIA METOD LECZENIA (ang. *FAIR TEST*)

Porównania są kluczowe dla wszystkich typów rzetelnych badań klinicznych; są one konieczne, aby ocenić, czy dana terapia powoduje określony efekt. Czasem porównuje się dwa lub więcej sposobów leczenia, albo efekty danego leczenia z efektami braku aktywnej terapii. Którekolwiek z porównań wybierzemy, powinno ono mieć na celu wyjaśnienie istotnej wątpliwości dotyczącej efektów leczenia – to znaczy takich, co do których nie ma wiarygodnych danych z innych badań. (Przedstawiliśmy pojęcie wątpliwości/niepewności w Rozdziale 1, a opiszemy, jak sobie z nimi radzić w rozdziale 4). Aby takie porównania były rzetelne i uczciwe, muszą być tak wolne od błędów, jak to tylko możliwe.

ZROZUMIENIE WPŁYWU BŁĘDÓW (WYPACZEŃ, ZAFĄLSZOWAŃ).

Błędy (ang. *bias*) w badaniach klinicznych są to czynniki i wpływy, które mogą prowadzić do takich wniosków na temat skutków terapii, które różnią się od rzeczywistych w sposób systematyczny, a nie przez przypadek. Pomimo, że istnieje wiele rodzajów błędów mogących zafałszować wyniki badań klinicznych, to błędy, których szczególnie należy unikać w prowadzeniu takich badań to:

- **Błędy wynikające z różnic między porównywanymi pacjentami;**
- **Błędy wynikające z różnic w sposobach oceny efektów leczenia;**
- **Błędny opis (interpretacja) dostępnych danych;**
- **Błędna selekcja dostępnych danych.**

Dlaczego porównania są niezbędne?

Potrzeba porównywania różnych metod leczenia jest łatwa do zrozumienia, jeśli tylko zastanowimy się przez chwilę. Stare powiedzenie, że „Natura jest najlepszym uzdrowicielem” bywa prawdziwe – ludzie często zdrowieją z chorób bez żadnych specjalnych zabiegów. Tak więc „naturalny” rozwój i wynik choroby bez leczenia musi być wzięty pod uwagę przy badaniu metod leczenia. Leczenie może poprawić (lub pogorszyć) stan pacjenta w przebiegu choroby, który pojawiłby się naturalnie, albo też nie mieć żadnego wpływu na wynik.

NIE MIAŁO TO NIC WSPÓLNEGO ZE MNĄ

„Ten wspaniały rezultat, oczywiście, nie miał nic wspólnego z zastosowaną terapią ani z moimi umiejętnościami lekarskimi. Pokazał on bardzo jasno, z drugiej strony, względną nieistotność terapii w porównaniu ze zdolnościami regeneracyjnymi ludzkiego ciała.”

Cochrane A. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial.
British Medical Journal 1984;289:1726-7.

Ludzie – zarówno lekarze jak i pacjenci – robią czasem myślowe porównania dotyczące skutków leczenia. Formułują pewne przekonania, że oni sami, lub inne osoby inaczej reagują na nową terapię niż reagowali na wcześniejsze. Takie przekonania muszą być poparte ścisłymi badaniami – począwszy od analizy danych klinicznych. Takie analizy mogą następnie prowadzić do przeprowadzenia starannych porównań nowych i starych terapii.

Niebezpieczeństwo pojawia się wtedy, kiedy same przekonania stają się źródłem zaleceń leczniczych (patrz Rozdział 1). Porównania różnych terapii oparte na wrażeniach lub początkowych analizach bardzo rzadko bywają wiarygodne. Tylko wtedy, kiedy skutki leczenia są bardzo wyraźne – na przykład jak zastosowanie opium w leczeniu bólu, insuliny w cukrzycy lub wymiana stawu biodrowego w zwyrodnieniu stawów – można się na nich

opierać (patrz Rozdział 4). W większości przypadków jednak, efekty leczenia nie są tak wyraziste i należy podjąć wszelkie środki ostrożności, aby uniknąć zafałszowanych porównań i błędnych wniosków.

Porównywanie dzisiejszych metod leczenia z tymi z przeszłości jest często niewiarygodne, ponieważ wiele istotnych czynników branych pod uwagę zmienia się z czasem. Jednym z przykładów przytoczonych w Rozdziale 1 jest użycie hormonu dietylostilboestrolu (DES) w celu zapobiegania powtarzającym się poronieniom – ów przykład dobrze ilustruje ten problem. Poronienia są częstsze w pierwszej ciąży, niż w następnych. Tak więc porównywanie odsetka poronień w przebiegu drugich lub następnych ciąż, w których DES był przepisywany, z odsetkiem poronień w przebiegu pierwszych ciąż, kiedy DES nie był stosowany, dało bardzo mylące wyniki, sugerujące, że DES zmniejszał ryzyko poronień. W tym przypadku, jak pokazaliśmy, wystąpiły poważne konsekwencje zdrowotne u niektórych dzieci, których matkom zapisywano ten lek. Kiedy to tylko możliwe, powinno się więc porównywać metody leczenia stosowane mniej więcej w tym samym czasie.

Dlaczego porównania muszą dotyczyć istotnych wątpliwości?

Zanim rozpocznie się nowe badania kliniczne, niezbędne jest ustalenie, co już tak naprawdę wiemy. Pomimo, że wydaje się to oczywiste, wiele wątpliwości dotyczących efektów leczenia wciąż się pojawia, ponieważ już istniejące wiarygodne dane bywają ignorowane. Takie dane powinny być systematycznie i krytycznie przeglądane, aby badacze zyskali pewność, że proponowane nowe próby kliniczne rozwiążą naprawdę istotną współcześnie wątpliwość. Jeśli ten kluczowy, wstępny krok zostanie przeoczony, konsekwencje mogą okazać się poważne – niepotrzebnie cierpiący pacjenci, cenne środki funduszu zdrowotnego i naukowego zmarnowane. Jak to jest możliwe?

Na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, pewna grupa naukowców z USA przejrzała medyczne podręczniki i czasopisma, aby znaleźć zalecenia postępowania w zawałach serca, dawane przez okres 30 lat.⁴⁵ Następnie uczeni porównali te zalecenia z danymi, które powinny były być wzięte pod uwagę, gdyby wyniki rzetelnych badań były systematycznie przeglądane i analizowane. Odkryli, że ponieważ autorzy podręczników niezbyt troszczyli się o minimalizację mylącego wpływu błędu i roli przypadku, pacjenci ponosili poważne konsekwencje. W niektórych przypadkach pacjenci byli pozbawieni wiarygodnej porady co do terapii ratujących życie (np. leki przeciwzakrzepowe przy zawałach serca), czasem przez więcej niż dekadę; w innych przypadkach lekarze zalecali pewne metody leczenia długo po tym, jak rzetelne testy wykazały ich szkodliwość (np. leki przeciwartymiczne po zawałach serca – patrz Rozdział 1).

Naukowcy, którzy nie przeglądają przeprowadzonych już badań klinicznych przed rozpoczęciem nowych, mogą nie uświadamiać sobie, że wątpliwości na temat efektów danego leczenia zostały już przekonująco wyjaśnione. To oznacza, że niektórzy pacjenci niepotrzebnie biorą udział w tych badaniach i są pozbawieni terapii, która mogłaby im pomóc. Na przykład, długo po tym, jak zdobyto wiarygodne dowody na to, że podawanie antybiotyków pacjentom po operacjach jelit zmniejsza ryzyko śmierci wskutek powikłań pooperacyjnych, naukowcy dalej przeprowadzali testy, w których nie stosowano antybiotyków u połowy badanych pacjentów (patrz Rozdział 5). Czasem jest przeciwnie, po

przeanalizowaniu poprzednich badań okazuje się, że nie ma wiarygodnych danych – wtedy nowe badania są rzeczywiście potrzebne.

Jak podkreśliliśmy w Rozdziale 1, pacjenci mogą ucierpieć również wtedy, kiedy naukowcy nie przeanalizują systematycznie istotnych danych z badań na zwierzętach, przed rozpoczęciem testowania kuracji u ludzi. W tym przypadku, jeśli wyniki badań na zwierzętach byłyby krytycznie przejrzane, badania kliniczne leku nimodipiny u pacjentów z udarem nigdy nie zostałyby przeprowadzone.

Pomysł systematycznego przeglądania dostępnych danych nie jest bynajmniej nowy. Podtytuł „Rozprawy o Szkorbucie” Jamesa Lind z 1753 roku, w której opisał swoje rzetelne badanie ówczesnie zalecanych lekarstw (patrz Rozdział 1), wskazuje, że praca zawiera „*Krytyczny i chronologiczny pogląd na rzeczy napisane w tym przedmiocie*”.

UNIKANIE MYLĄCYCH PORÓWNAŃ

Aby zyskać pewność, że dokonywane porównania są uczciwe, należy zidentyfikować i zminimalizować źródła błędów. Jeśli się tego nie zrobi, nowa terapia może wydawać się lepsza od już istniejącej, podczas gdy w rzeczywistości nie jest.

W przypadku prowadzonych, poszczególnych badań, błąd może wynikać z następujących źródeł:

- porównywania postępów leczenia stosunkowo lekko chorych pacjentów otrzymujących nową terapię z postępami w leczeniu stosunkowo ciężko chorych pacjentów otrzymujących standardową terapię;
- mylnej oceny wyników leczenia – np. przez porównywanie opinii pacjentów lub lekarzy świadomych, że zastosowali nową kosztowną terapię i są przekonani, że jest ona lepsza, z opiniami tych, którzy wiedzą, że stosowali istniejącą już standardową terapię.

Natomiast w przypadku sporządzania przeglądu przeprowadzonych już podobnych prób, błąd może wynikać z następujących źródeł:

- brania pod rozwagę tylko tych badań, które przedstawiają nową terapię w pozytywnym świetle, bez włączenia innych „negatywnych” badań, które nie wykazały jej dobroczynnych skutków, lub wskazały na możliwą szkodliwość tej terapii („negatywne” badania często nie są publikowane),
- błędnej selekcji i interpretacji dostępnych danych.

Często osoby decydujące o wyborze metody leczenia po prostu nie zdają sobie sprawy z tego, że takie błędy prowadzą do fałszywych wniosków. Niestety, zdarza się też, że osoby mające w tym interes wykorzystują te błędy, aby dane terapie wydawały się lepsze niż są w rzeczywistości. To zdarza się, kiedy niektórzy naukowcy – zwykle, choć nie zawsze z powodów komercyjnych – świadomie ignorują istniejące dowody. Projektują, analizują i przedstawiają badania tak, aby odmalować badaną metodę leczenia w korzystnych barwach.

WYZYSKIWANIE BŁĘDU STRONNICZOŚCI

„Badania sponsorowane przez firmy farmaceutyczne z większym prawdopodobieństwem dadzą rezultaty faworyzujące ich produkty, niż badania finansowane z innych źródeł. Stosuje się to do wielu stanów chorobowych, leków i klas leków, od co najmniej dwóch dekad – niezależnie od typu badań, które były oceniane.”

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal* 2003;326:1167-70.

Błędy wynikające z różnic w porównywanych grupach pacjentów.

Porównanie dwu kuracji będzie zafałszowane, jeśli stosunkowo lżej chorzy pacjenci otrzymają jeden rodzaj leczenia, a stosunkowo ciężiej chorzy – drugi. Czasem można obejść ten problem przez porównanie różnych terapii stosowanych u tego samego pacjenta w różnym czasie – tzw. badanie zamienne (ang. „*cross-over study*”). Jest jednak wiele okoliczności, w których takie badanie jest wykluczone. Np. jest niemal zawsze niemożliwym porównanie w ten sposób różnych rodzajów operacji chirurgicznych.

Metody leczenia są zwykle badane przez porównywanie grup pacjentów, którzy otrzymali różne terapie. Jeśli te porównania mają być obiektywne, to grupy te muszą być podobne do siebie, tak, aby podobne porównywać z podobnym. Jeśli ci, którzy dostają jakieś leczenie mają się lepiej lub gorzej od tych, którzy dostają inne, to fakt ten zafałszowuje wyniki tak, że niemożliwe jest ustalenie, czy różnice w wynikach rzeczywiście odzwierciedlają efekty leczenia czy coś, co i tak miałoby miejsce. Już w XVIII wieku chirurg William Cheselden był świadomy tego problemu. W jego czasach chirurdzy porównywali odsetek zgonów u pacjentów poddawanych operacji usunięcia kamieni moczowych. Cheselden zauważył, że starsi pacjenci są bardziej narażeni na zgon. Tak więc, aby porównać częstość zgonów w grupach pacjentów poddanych różnym rodzajom operacji u różnych chirurgów, ważnym jest, aby wziąć pod uwagę różnice w wieku wśród pacjentów operowanych przez każdego chirurga.

Porównywanie doświadczeń i wyników pacjentów, którzy w przeszłości otrzymywali różne terapie jest nadal stosowane jako sposób prób oceny skutków leczenia. Prawdziwym wyzwaniem jest w takich wypadkach zdobycie wiedzy, czy porównywane grupy były wystarczająco podobne do siebie przed otrzymaniem leczenia. Na przykład próby oceny efektów stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) poprzez porównanie częstości chorób występujących u kobiet stosujących HTZ w stosunku do kobiet nie stosujących jej pokazuje, jak mylące może być takie podejście. Podczas gdy takie porównania wskazywały na zmniejszenie ryzyka udarów i zawałów przez HTZ, późniejsze randomizowane próby wykazały efekt przeciwny (patrz Rozdział 1). Badanie nie uwzględniające wpływu takich czynników było nie tylko bezużyteczne, ale i szkodliwe.

Najlepszym podejście jest zaplanowanie porównań jeszcze przed rozpoczęciem kuracji. Przed rozpoczęciem swoich porównań sześciu leków przeciw skorbutowi na pokładzie królewskiego okrętu „*Salisbury*” w 1747 roku, James Lind zadbał o dobranie pacjentów w podobnej fazie zaawansowania tej często śmiertelnej choroby (Rozdział 1). Upewnił się ponadto, że pacjenci otrzymują to samo podstawowe wyżywienie i są ulokowani

w podobnych warunkach. Widać, że jasno zdawał sobie sprawę, że czynniki inne niż zastosowana kuracja mogą mieć wpływ na szanse wyzdrowienia marynarzy.

Tyle samo starań musi być podjętych i dziś, aby zdobyć pewność, że porównywane grupy pacjentów będą składać się z podobnych osób. Jest tylko jeden sposób, aby tego dokonać: aby przydzielić pacjentów do poszczególnych grup, należy zastosować metodę opartą na losowaniu. Taki „losowy przydział” (ang. *random allocation*) jest jedną z wielu, ale i najważniejszą cechą kategorii rzetelnych badań zwanych „**randomizowanymi**” (patrz Rozdział 4, ramka na s. 60).

Techniki losowania – na przykład przez rzucanie kostką – dają pewność, że grupy są złożone z pacjentów, którzy są do siebie podobni, i to podobni nie tylko pod względem znanych, mierzalnych cech, jak np. wiek; ale też niemierzalnych czynników, które mogą mieć wpływ na proces zdrowienia, np. dieta, zawód, czynniki społeczne, obawy co do choroby lub proponowanej kuracji. Najlepszym sposobem na uniknięcie błędu wynikającego z przydzielenia pacjentów do danej grupy upewnienie się, że ani pacjenci, ani lekarze nie będą wiedzieli, do której grupy pacjenci będą przypisani.

Po zadaniu sobie trudu takiego doboru porównywanych grup pacjentów, aby podobne było porównywane z podobnym, ważnym jest, aby uniknąć popełnienia błędu ignorowania postępów i dalszych następstw leczenia u pacjentów w tych grupach. To znaczy, że o ile to tylko możliwe, wszyscy pacjenci przypisani do grup powinni być obserwowani także później, a obserwacje włączone do głównej analizy wyników grupy, do której byli przypisani (tzw. analiza „intencji wyleczenia”) niezależnie od tego, jaką kurację u nich zastosowano.

Takie podejście może się wydawać nielogiczne, ale zignorowanie go może sprawić zafałszowanie badań. Weźmy na przykład pacjentów narażonych na udar z powodu blokady naczynia krwionośnego doprowadzającego krew do mózgu. Naukowcy przeprowadzają badania aby sprawdzić, czy operacja udrożnienia tego naczynia krwionośnego może zmniejszyć ryzyko udaru u pacjentów z napadami zawrotów głowy spowodowanymi zatorami – porównują więc osoby przypisane do grupy operowanych z tymi, które nie są operowane. Jeśli odnotują tylko częstość udarów wśród osób, które przeżyły wczesne skutki operacji, badanie pominie ważny fakt, że sama operacja może spowodować udar i zgon. W związku z tym takie badanie przedstawi nierzetelne (fałszywe) dane skutków leczenia chirurgicznego.

POWÓD DO RANDOMIZACJI

„Lekarz, który przyczynia się do prowadzenia randomizowanych prób klinicznych powinien być uważany nie za naukowca, ale po prostu za lekarza z etycznym podejściem do swojego obowiązku, jakim jest niestosowanie u pacjentów żadnej terapii bez uprzedniego uczynienia wszystkiego, aby zbadać jej prawdziwą skuteczność.”

Rees G, ed. *The friendly professional. Selected writings of Thurstan Brewin.*
Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Błędy w ocenie wyników leczenia

Większość pacjentów i lekarzy ma nadzieję, że stosowane przez nich leczenie pomoże. Ten optymizm może mieć bardzo pozytywny wpływ na satysfakcję z opieki

zdrowotnej, jak to opisał brytyjski lekarz dr Richard Asher w jednym ze swych esejów skierowanych do lekarzy: *„Jeśli gorąco wierzysz w swoją terapię, nawet jeśli kontrolowane badania wykazują jej bezużyteczność, to twoje wyniki są o wiele lepsze, twoi pacjenci mają się lepiej i twoje dochody również mają się lepiej. Uważam, że w tym leży przyczyna znaczących sukcesów odnoszonych przez niektórych mniej utalentowanych, lecz bardziej łatwowiernych członków naszej profesji, a także przyczyna gwałtownej niechęci do statystyki i kontrolowanych testów, która to jest zwykle przejawiana przez modnych i mających powodzenie lekarzy.”*⁴⁶

Nawet jeśli lekarze przepisują kurację niemającą żadnych „fizycznych” skutków, mogą tak robić w nadziei, że pomoże ona ich pacjentom dzięki działaniu psychologicznemu. Innymi słowy, pacjenci, którzy wierzą, że terapia przyniesie im ulgę – nawet jeśli jest to w rzeczywistości obojętna dla zdrowia „imitacja” lekarstwa (placebo) – mogą odczuć poprawę swego stanu zdrowia.

Przy przeprowadzaniu rzetelnych badań klinicznych trzeba koniecznie zadbać o redukcję błędu mogącego pojawić się przy ocenie wyników leczenia przez lekarzy i pacjentów. Aby to osiągnąć, stosuje się sposób zwany **„ślepa próba”** – i ma on interesującą historię. W XVIII wieku we Francji, król Ludwik XVI wezwał do zbadania twierdzeń Antona Mesmera na temat dobroczynnego wpływu tak zwanego zwierzęcego magnetyzmu (mesmeryzmu). Król chciał się przekonać, czy ten wpływ był wywierany przez jakąś „realną” siłę czy były to tylko „złudzenia umysłu”. Ludziom z zawiązanymi oczami mówiono, że są wystawieni, lub nie, na działanie mesmeryzmu, czasem jednak wprowadzano ich w błąd. Badane osoby tylko wtedy czuły efekty mesmeryzmu, kiedy powiedziano im, że go otrzymały.

Przy niektórych skutkach – śmierci na przykład – błędna ocena jest bardzo mało prawdopodobna, ponieważ nie ma wiele pola dla wątpliwości co do tego, czy ktoś jest martwy, czy nie. Jednakże ocena większości wyników leczenia prawie zawsze – zupełnie słusznie – zawiera ocenę odczuć subiektywne, np. objawy u pacjenta; albo może ją zawierać. Na przykład, niektóre osoby mogą mieć swoje własne powody, dla których wolą jedną albo drugą z porównywanych terapii: mogą być dzięki temu bardziej wyczulone na sygnały poprawy jeśli uważają leczenie za dobre, albo też skłonne do przypisywania szkodliwych skutków terapii, która wzbudza ich niepokój.

W tych często występujących okolicznościach ślepa próba jest bardzo pożądana dla rzetelności badań. Dwie porównywane kuracje muszą więc wydawać się takie same. Czasami jedną z nich jest placebo – obojętny dla zdrowia (nieaktywny) środek. Na przykład, kiedy Rada Badań Medycznych przeprowadzała pierwsze testy metod leczenia przeziębienia w latach czterdziestych i pięćdziesiątych ubiegłego wieku, bardzo trudno było zinterpretować wyniki, ponieważ nie użyto identycznie wyglądającego placebo, tak, aby ani lekarze, ani pacjenci nie wiedzieli, czy dostają nowy lek, czy placebo. Takie postępowanie nazywane jest **„podwójnie ślepa próba”** (ang. *double-blinding*).

Jak ważne są podwójnie ślepe próby, pokaże następujący przykład. Naukowcy sprawdzali, jaką rolę odgrywa świadomość lekarzy co do faktu, czy pacjent otrzymuje lek czy placebo, na wyniki próby klinicznej terapii przeciw stwardnieniu rozsianemu. Wszyscy pacjenci byli badani przez poinformowanych, jak i niepoinformowanych lekarzy w każdym przypadku badania podczas tej próby; każdy z lekarzy notował wyniki. Oceny

poinformowanych – ale już nie niepoinformowanych – lekarzy wskazywały na wyraźne korzyści z terapii. Jednak użycie ocen lekarzy nieznających rodzaju leku przyjmowanego przez pacjenta zapobiegło wyciągnięciu błędnych wniosków.⁴⁷ Ogólnie rzecz biorąc, im większy jest udział subiektywnej oceny w opisie wyników, tym większa jest potrzeba stosowania podwójnie ślepej próby, aby badanie metod leczenia było wiarygodne.

Czasami niemożliwe jest ukrycie przed pacjentami i lekarzami tożsamości porównywanych terapii – np. mało kto potrafi ukryć różnicę między operacją a leczeniem farmakologicznym. Niektóre jednoznaczne wyniki – np. zgon – pozostawiają mało miejsca na błędne rozpoznanie. Jednak nawet wtedy, kiedy może wkraść się błąd – np. przy określeniu przyczyny zgonu – określenie to może być dokonane przez osoby nie wiedzące, który rodzaj leczenia zastosowano u danego pacjenta.

JAK INTERPRETOWAĆ RZETELNE PORÓWNANIA

Uwzględnienie różnic między leczeniem zaplanowanym, a leczeniem zastosowanym

Ze wszystkich powodów przedstawionych w tym rozdziale, możecie wywnioskować, jak bardzo starannie muszą być planowane rzetelne próby kliniczne. Dokumenty określające takie plany nazywane są protokołami. Między innymi, protokoły określają szczegóły dotyczące porównywanych metod leczenia. Jednak nawet najlepiej dopracowane plany mogą nie być realizowane dokładnie według protokołu – leczenie faktycznie otrzymywane przez pacjentów może się różnić od tego, które pacjenci powinni byli otrzymać. Na przykład pacjent może nie przyjmować leków zgodnie z planem, albo jedna z terapii może stać się niedostępna. W przypadku wykrycia takich rozbieżności, należy przemyśleć ich możliwe skutki i uwzględnić je przy analizie i interpretacji wyników próby.

Uwzględnienie roli przypadku

Przy porównaniu dwóch metod leczenia, wszelkie różnice w rezultatach mogą po prostu zaistnieć przypadkowo. Powiedzmy, że pięć osób doznało poprawy stosując nową kurację, a siedmiu poprawiło się podczas stosowania standardowej porównawczej terapii. Nikt nie może być pewien, że nowa kuracja okazała się gorsza od standardowej. Gdyby powtórzyć takie porównanie, liczby pacjentów, którym się poprawiło mogły by być odwrotne (siedem do pięciu), lub okazać się jednakowe (sześć do sześciu), lub w jakimś innym stosunku.

Jednakże, kiedy 50 osób dozna poprawy wskutek stosowania nowej kuracji, a 70 wskutek standardowej, przypadek staje się mniej prawdopodobnym wyjaśnieniem dla tej różnicy. Jeśli 500 pacjentów dozna poprawy wskutek nowej kuracji, a 700 wskutek standardowej, wyraźnie widać, że nowa kuracja jest gorsza niż standardowa (i około połowa nowych kuracji taka bywa).

Sposobem na zmniejszenie prawdopodobieństwa wpływu mylącego, przypadkowego zbiegu okoliczności na próby kliniczne, jest opieranie wniosków na dostatecznie dużych liczbach pacjentów którzy doznali poprawy, pogorszenia, lub też ich stan się nie zmienił.

Aby określić wpływ przypadku na wyniki rzetelnych badań, naukowcy używają „testu istotności statystycznej”. Pomagają one uniknąć wyciągnięcia błędnych wniosków, że

istnieją realne różnice między kuracjami, podczas gdy ich nie ma i – co jest o wiele bardziej powszechnym niebezpieczeństwem – że nie ma różnic między kuracjami, podczas kiedy naprawdę są. Kiedy naukowcy i statystycy mówią o istotnych różnicach między rodzajami terapii, mają na myśli istotność statystyczną. Jednak ważne jest, aby pamiętać, że istotność statystyczna niekoniecznie jest „istotna” w zwykłym znaczeniu tego słowa. Różnica między rodzajami terapii, która prawie na pewno nie jest skutkiem przypadku – czyli różnica istotna statystycznie – może nie mieć żadnego praktycznego znaczenia. Na przykład systematyczny przegląd randomizowanych badań porównujących doświadczenia dziesiątek tysięcy zdrowych mężczyzn zażywających jedną tabletkę aspiryny dziennie z dziesiątkami tysięcy innych mężczyzn, niezażywających aspiryny, wykazał mniejszą częstość zawałów serca wśród biorących aspirynę. Była to różnica istotna statystycznie, to znaczy prawdopodobnie nie powstała wskutek przypadku. Jednak to odkrycie nie ma raczej znaczenia praktycznego. Jeśli ryzyko wystąpienia zawału u zdrowego mężczyzny jest i tak małe, zażywanie leku aby jeszcze je zmniejszyć może być nieusprawiedliwione, zwłaszcza że aspiryna ma też działania niepożądane.⁴⁸

Jednym ze sposobów zmniejszenia ryzyka zafałszowania wyników badań wskutek przypadku, jest określenie czegoś zwanego „przedziałem ufności”. Przedziały ufności określają zakres, w którym zawiera się rzeczywisty rozmiar skutków zastosowanej terapii (który nigdy nie jest dokładnie znany), z danym stopniem prawdopodobieństwa (zwykle 95% lub 99%). Jest to podobne do zadania pytania: „Ile czasu zajmuje ci droga do pracy?” i otrzymania odpowiedzi: „20 minut do godziny, zależnie od natężenia ruchu”.

Tak więc testy statystyczne pomagają uwzględnić rolę przypadku i uniknąć wnioskowania, że różnice między rodzajami terapii istnieją, kiedy ich nie ma lub nie istnieją, podczas gdy naprawdę są.

Wykrywanie i badania nad nieprzewidzianymi skutkami terapii

Początkowe badania kliniczne – np. te, które są wymagane dla otrzymania zezwolenia na dopuszczenie leku do obrotu – obejmują najwyżej kilkaset do kilku tysięcy osób leczonych przez kilka miesięcy. W tej fazie badań można wykryć tylko stosunkowo wczesne i częste efekty uboczne leczenia, podczas gdy do wykrycia skutków rzadkich i rozwijających się po dłuższym czasie, potrzeba szerszego stosowania danej terapii. Kiedy lekarze przepisują nowy lek częściej, ich pacjenci mogą różnić się od tych, którzy uczestniczyli w oryginalnych badaniach klinicznych, np. mogą być starsi albo młodszy, innej płci, bardziej lub mniej chorzy, albo cierpiący na inne schorzenia oprócz tego, na który został przepisany dany lek. Bardzo często pierwszymi, którzy podejrzewają nieoczekiwane efekty uboczne – dobre lub złe – są lekarze i pacjenci. Które z tych podejrzeń odzwierciedlają jednak realne skutki?

Jeśli efekty uboczne są bardzo nietypowe i zdarzają się często po zastosowaniu danego leczenia, lekarze i pacjenci generalnie zorientują się, że coś jest nie tak. To właśnie zdarzyło się w przypadku tzw. „dzieci talidomidu” (patrz Rozdział 1), urodzonych bez kończyn, czego wcześniej niemal nie spotykano. Nieprzewidziane korzystne skutki uboczne są wykrywane podobnie – np. jak w przypadku leku przeciw schizofrenii dodatkowo obniżającego poziom cholesterolu. W przypadku zaobserwowania takich uderzających powiązań, zwykle dochodzi do ich potwierdzenia jako realnych nieoczekiwanych skutków terapii. Jednakże większość

podejrzeń na temat nieoczekiwanych efektów ubocznych jest oparta na znacznie mniej przekonujących danych. Podobnie, jak w przypadku badań zaplanowanych dla obserwacji oczekiwanych efektów leczenia, badania dla potwierdzenia lub odrzucenia mniej wyraźnych, podejrzewanych efektów ubocznych muszą być planowane w sposób pozwalający uniknąć błędów i zafałszowań. Musi także być przestrzegana zasada, aby „podobne porównywać z podobnym”.

Czasami badacze mogą prowadzić dalsze analizy (kontynuacje) z udziałem osób, które brały udział we wcześniejszych badaniach, gdzie podobne grupy zostały utworzone dzięki zastosowaniu przydziału losowego (randomizacji; patrz powyżej). Bardzo często nie ma jednak takiej możliwości. Tak też rzetelne utworzenie nowych podobnych grup porównawczych jest prawdziwym wyzwaniem. Tutaj fakt, że badane skutki były nieoczekiwane, pomaga je wychwycić. Nieoczekiwany efekt uboczny jest zwykle dolegliwością lub schorzeniem różnym od tego, na które zapisano daną kurację. Przykładem jest hormonalna terapia zastępcza (HTZ), którą wprowadzono w celu ulżenia objawom towarzyszącym menopauzie, przy czym ryzyko rozwinięcia się raka piersi u pacjentek nie było raczej brane pod uwagę. Innymi słowy, nie było żadnych oczywistych powodów, aby oczekiwać, że kobiety zażywające HTZ ponoszą inne ryzyko rozwoju raka piersi niż nie zażywające HTZ.

Kiedy podejrzewamy o nieoczekiwane skutki uboczne terapię przeciw popularnej chorobie, np. atak serca, a skutki te występują rzadko podczas leczenia, mogą być one wykryte tylko przy objęciu badaniami dużej liczby osób poddanych danej terapii. Na przykład, pomimo tego, że niektórzy naukowcy sądzili, że aspiryna może obniżyć ryzyko wystąpienia zawału serca i rozpoczęli rzetelne testowanie swojej teorii na pacjentach w późnych latach sześćdziesiątych, większość lekarzy uważała to za mało prawdopodobne. Lekarze zaczęli zmieniać zdanie, kiedy duże badanie zaplanowane w celu poszukiwania nieoczekiwanych skutków ubocznych leków wykazało, że mniej prawdopodobne było przyjęcie do szpitala pacjentów z zawałem serca, którzy krótko wcześniej zażywali aspirynę niż takich, którzy jej nie zażywali. Podstawowe zasady wykrywania i badania nieoczekiwanych skutków metod leczenia zostały jasno sformułowane w późnych latach siedemdziesiątych, w świetle „przebudzenia” spowodowanego katastrofą talidomidu. Od tamtego czasu wprowadzono wiele potężnych metod leczenia, a ten aspekt rzetelnego badania terapii stanowi dziś takie samo wyzwanie i jest równie ważny jak niegdyś.

Należy wziąć pod uwagę wszystkie dostępne dane

Jeden z pionierów rzetelnych badań klinicznych, statystyk Austin Bradford Hill powiedział, że czytający raporty z badań chcą otrzymać odpowiedzi na cztery pytania:

- Dlaczego rozpocząłeś to badanie?
- Co takiego zrobiłeś?
- Co zaobserwowałeś i odkryłeś?
- I co to w każdym razie oznacza?

Ważna jest zwłaszcza odpowiedź na ostatnie pytanie, ponieważ to ona wpływa na rzeczywiste wybory i decyzje o metodach leczenia i przyszłych badaniach. Jedno rzetelne

badanie danej kuracji rzadko przynosi dowody wystarczająco silne, aby dać pewną odpowiedź. Rzetelny test jest zwykle jednym z kilku badających to samo zagadnienie. Tak więc, aby odpowiedzieć na pytanie: „co to oznacza?”, należy interpretować dane pochodzące z jednego testu razem z danymi z innych rzetelnych testów badających to samo lub podobne zagadnienie.

Więcej niż sto lat temu, prezes Brytyjskiego Towarzystwa Postępu Naukowego, Lord Rayleigh wypowiedział się na temat potrzeby przestrzegania tej zasady:

*„Jeśli, jak czasem się uważa, nauka składałaby się jedynie z pracowitego gromadzenia faktów, szybko doszłaby do zastoju, zdruzgotana własnym ciężarem... Mamy więc dwa procesy toczące się obok siebie, recepcję nowego materiału oraz przetrawianie i przyswajanie starego; i jako że obydwie są niezbędne, możemy darować sobie dyskusje o ich względnej ważności. Należy jednak uczynić jedną uwagę. Pracą, która zasługuje na największy prestiż (choć obawiam się, że nie go otrzymuje) jest ta, w której odkrycie i wyjaśnienie idą ręką w rękę, i w których nie tylko przedstawia się nowe fakty, ale też wskazuje się na ich stosunek to starych”.*⁵⁰

Nawet dziś, niestety, mądra rada lorda Rayleigh jest zwykle ignorowana. W konsekwencji, dla czytelników sprawozdań z nowych badań, często jest niemożliwą rzetelną odpowiedź na pytanie „co to oznacza?”. Opisywanie nowych wyników bez ich interpretacji w świetle innych ważnych danych, systematycznie przejrzanych, może opóźnić identyfikację zarówno pożytecznych, jak i szkodliwych kuracji. Na przykład, między latami sześćdziesiątymi a wczesnymi dziewięćdziesiątymi ubiegłego wieku, badacze przeprowadzili ponad 50 rzetelnych testów leków mających regulować zaburzenia rytmu pracy serca u pacjentów po zawale, zanim uświadomili sobie, że leki te zabijały pacjentów (patrz Rozdział 1). Jeśli każdy następny raport oceniałby nowe rezultaty w kontekście wszystkich innych dostępnych danych, fatalne skutki tych leków mogłyby być wykryte o dekadę wcześniej.

Jak zwalczać zafałszowania w sprawozdawczości z dostępnych wyników

Łatwo powiedzieć, że rezultaty nowych badań powinny być interpretowane w kontekście wszystkich innych ważnych, wiarygodnych danych, ale jest to duże wyzwanie pod wieloma względami. Nie najmniejszy problem wśród nich stanowi fakt, że część ważnych wyników nie jest publikowana. Badania, które dały „rozczarowujące” lub „negatywne” wyniki mają mniejsze szanse, by być opublikowane, niż inne. Czasem nawet czasopisma naukowe przyczyniają się do tego błędu, kiedy odrzucają raporty zgłoszone do publikacji. To jest dodatkowy problem: naukowcy mogą selektywnie spychać na margines te wyniki, które świadczą przeciw ich interpretacji efektów leczenia.

Aby zmniejszyć błędy w raportowaniu danych, wszystkie rzetelne testy powinny być rejestrowane w momencie rozpoczęcia (zajrzyj na stronę www.controlled-trials.com). Ponadto i ponad wszystko, wszystkie wyniki prób klinicznych powinny być publikowane – niezależnie od tego, czy są „rozczarowujące” dla ich sponsorów lub samych badaczy. Zafałszowanie poprzez „niedoinformowanie” o wszystkich badaniach jest nienaukowe i nieetyczne. Niedawno, kiedy wyszły na jaw przypadki ukrywania niewygodnych danych o skutkach działania leków, wywołało to wielkie publiczne skandale i postępowania sądowe przeciwko firmom farmaceutycznym. Te wydarzenia dały siłę żądaniom, aby badania

kliniczne były rejestrowane publicznie w momencie rozpoczęcia i żeby wszystkie wyniki były publikowane.

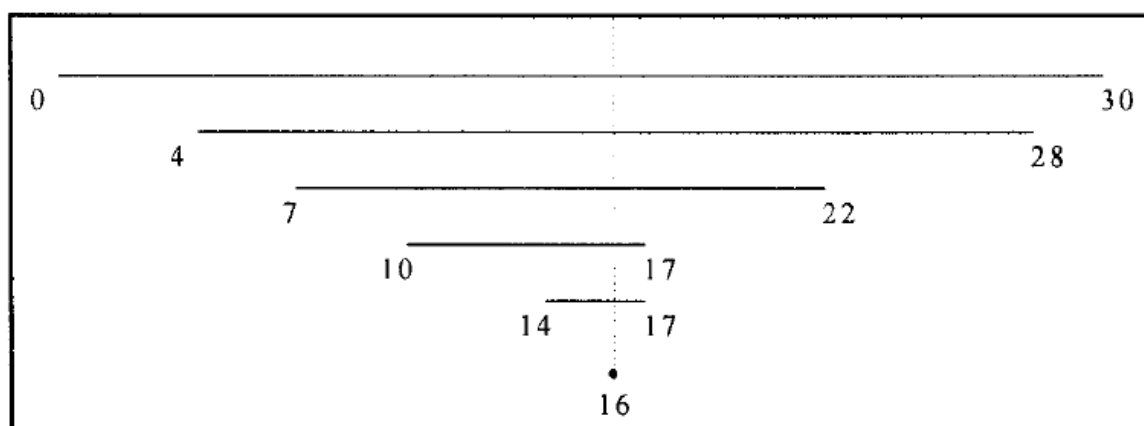
PRZEDZIAŁY UFNOŚCI

Jeśli masz torebkę (do której nie możesz zajrzeć) zawierającą 30 cukierków, które mogą być pomarańczowe lub białe, wtedy liczba pomarańczowych cukierków w torbie na początku może wynosić od 0 do 30. Przedział ufności (PU) dla liczby pomarańczowych cukierków wynosi 0-30.

Jeśli wyjąłeś garść cukierków i jest są w niej cztery pomarańczowe i dwa białe cukierki, wtedy wiesz, że na początku w torbie były co najmniej 4 pomarańczowe cukierki i co najwyżej 28 – teraz to wiesz, bo było wszak 30 cukierków i co najmniej dwa białe. Tak więc PU dla początkowej liczby pomarańczowych cukierków, które były w torbie wynosi 4-28. Jeśli wyciągniesz następną garść cukierków (bez odkładania poprzedniej) i wyciągniesz trzy pomarańczowe i sześć białych cukierków, wtedy przedział ufności początkowej liczby pomarańczowych cukierków wynosi 7-22. Następną garść zawiera trzy pomarańczowe i pięć białych cukierków, dając przedział ufności 10-17 pomarańczowych cukierków w torbie. Następną garść zawiera tylko cztery pomarańczowe cukierki, zawężając PU do 14-17.

Ostatnie trzy wyciągnięte cukierki to dwa pomarańczowe i jeden biały. Tak więc można wywnioskować, że na początku w torbie było 16 pomarańczowych cukierków. Im więcej cukierków wyciągniemy z torby, tym bardziej przedział ufności się zawęży. Ten przykład pozwala obliczyć bezwzględny przedział ufności – na każdym etapie możemy być pewni, że prawdziwa liczba pomarańczowych cukierków zawiera się pomiędzy dwoma granicami przedziału ufności.

Poniższy diagram ilustruje ten przykład, pokazując, jak przedział ufności zawęża się z każdym kolejnym krokiem:



Adapted from Critical Appraisal Skills Programme, Cochrane Consumer (UK). Consumers commenting on Cochrane Reviews. Post-workshop pack. 2003-4, p23.

W czasach przed publikowaniem elektronicznym, egzekwowanie tych wymogów było trudne, jednak pojawienie się czasopism elektronicznych z wolnym dostępem, takich jak publikacje w *BioMed Central* (www.biomedcentral.com) i *the Public Library of Science* (www.plos.org) pomogło przezwyciężyć tę przeszkodę.

Jak uniknąć błędnej selekcji dostępnych danych

Błędy mogą nie tylko wypaczać poszczególne badania kliniczne i prowadzić do fałszywych wniosków, ale także mogą wypaczać przeglądy dostępnych danych. Przeglądy są

ważne, ponieważ większość ludzi właśnie na nich polega. Muszą być one robione systematycznie, ponieważ inaczej mogą być mylące. Np. autorzy przeglądów mogą skupiać się tylko na tych badaniach, które znają bliżej; jeśli tak robią, może to wypaczać ich wnioski.

Aby uniknąć takich błędów, plany systematycznych przeglądów powinny być opisane w protokołach, jasno określających, jakie kroki powinny być podjęte aby zmniejszyć zafałszowania. Te kroki powinny objąć określenie: jakie zagadnienia na temat kuracji podejmie dany przegląd; jakie kryteria mają decydować o włączeniu danego badania do przeglądu, w jaki sposób potencjalnie nadające się do niego badania mają być identyfikowane i jaki kroki będą podejmowane w celu zmniejszenia błędów w wyborze badań włączanych do przeglądu.

Systematyczne przeglądy dotyczące zagadnień wyglądających na jednakowe, całkiem często dochodzą do różnych wniosków. Czasami dzieje się tak dlatego, że rozpatrywane zagadnienia nieco się różnią między sobą; czasami różnice te odzwierciedlają różnice w metodach zastosowanych przez autorów przeglądu. W tych warunkach ważne jest, aby osądzić, w których przeglądach najlepiej zminimalizowano szansę błędu i wpływ roli przypadku.

A co jeśli autorzy przeglądów mają jakieś inne interesy, które mogą wpływać na przygotowanie i sposób interpretacji ich przeglądów? Czy są np. bezpośrednio powiązani z firmą produkującą ten nowy lek, który jest testowany? Przy ocenie danych na temat skutków stosowania oleju z wiesiołka przeciw egzemie, autorzy związani z producentami przedstawiali o wiele bardziej entuzjastyczne wnioski niż ci, którzy nie mieli takiego komercyjnego interesu (patrz Rozdział 1).

Nie tylko względy komercyjne prowadzą do zafałszowanej selekcji danych włączanych do przeglądów. Wszyscy mamy uprzedzenia, które mogą do tego prowadzić – naukowcy, lekarze i pacjenci.

Zastosowanie meta-analizy aby zmniejszyć rolę przypadku

Aby zmniejszyć rolę wpływu przypadku na wynik badania, rezultaty wszystkich dostępnych badań mogą czasem być opracowane statystycznie razem – jest to zwane meta-analizą. Pomimo, że metody meta-analizy zostały przez statystyków opracowane wiele lat temu, dopiero w latach siedemdziesiątych XX wieku zostały szerzej zastosowane, początkowo przez socjologów, później przez medyków. Do końca XX wieku meta-analiza została powszechnie zaakceptowana jako ważny element rzetelnych badań klinicznych.

Meta-analiza jest jeszcze jednym sposobem pomagającym uniknąć błędnych wniosków o tym, że kuracja nie ma efektów, podczas kiedy ma i są one dobre lub szkodliwe. Weźmy za przykład krótką, niedrogą terapię steroidami, podawanymi kobietom ciężarnym, narażonym na przedwczesny poród. Pierwsze, randomizowane i kontrolowane badanie – które wykazało zmniejszenie ryzyka śmierci dzieci – zostało opublikowane w 1972 roku. Dekadę później zrobiono więcej badań, ale były na małą skalę, a poszczególne wyniki bywały niejednoznaczne; zaś w tamtym czasie nie było zwyczaju łączenia różnych wyników w systematycznym przeglądzie i meta-analizy. Gdyby był, rezultaty wykazałyby silniejsze dowody na korzystne działanie steroidów. Faktycznie, do 1989 roku nie opublikowano żadnego systematycznego przeglądu z zastosowaniem meta-analizy, dlatego większość

lekarzy położników nie zdawała sobie sprawy ze skuteczności tej terapii, a dziesiątki tysięcy wcześniaków niepotrzebnie cierpiało i umierało.⁵¹

WAŻNE

- Jeśli nie zważa się na możliwość popełnienia błędów i zafalszowań oraz roli przypadku, łatwo dojść do wniosku, że niektóre terapie są skuteczne, podczas gdy nie są i *vice versa*.
- Porównania są kluczowe dla wszystkich rzetelnych badań klinicznych.
- Błędy polegające na niepublikowaniu wszystkich badań krzywdzą pacjentów.
- Systematyczne przeglądy wszystkich dostępnych danych powinny być podstawą dla oceny skutków metod leczenia.

JAK RADZIĆ SOBIE Z NIEPEWNOŚCIĄ CO DO EFEKTÓW TERAPII?

Rozdział 3 opisywał, jak rzetelnie należy testować metody leczenia. W tym rozdziale głębiej przyjrzymy się niepewności, jaka niemal zawsze towarzyszy ocenie metod leczenia.

W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, jeden z autorów książki (IC), będąc na wakacjach w USA złamał nogę w kostce i był leczony przez chirurga-ortopedę. Lekarz włożył jego nogę w tymczasowe szyny, zaleciwszy jako następny krok, kiedy już opuchlizna ustąpi, umieszczenie podudzia w gipsie na sześć tygodni. Po powrocie do domu kilka dni później, IC poszedł do lokalnej kliniki leczenia złamań, gdzie brytyjski ortopeda bez wahania odrzucił tę poradę. Umieszczenie nogi w gipsie – powiedział lekarz – byłoby całkiem nieodpowiednie. W świetle tej jawnej niepewności co to tego, które leczenie jest lepsze, IC zapytał czy mógłby wziąć udział w kontrolowanym porównaniu dla rozwiania tej wątpliwości. Brytyjski lekarz odpowiedział, że kontrolowane próby są dla tych, którzy nie są pewni, czy mają rację czy nie – a on był pewien.

Skąd mogła wyniknąć taka duża rozbieżność w opinii profesjonalistów i co ma z tym zrobić pacjent? Każdy z lekarzy był pewien, indywidualnie, jakie podjąć leczenie. Jednakże ich tak bardzo rozbieżne opinie jasno odsłoniły niepewność w środowisku zawodowym jako całości, dotyczącą sposobów leczenia zwykłego złamania. Czy istniały dobre dowody mówiące, które leczenie jest lepsze? Jeśli tak, to czy żaden z lekarzy nie był tego świadomy? A może nikt nie wiedział, która z terapii była lepsza? Prawdopodobnie każdy z tych dwóch lekarzy przykładał inną wagę do poszczególnych wyników leczenia: amerykański lekarz był może bardziej skupiony na zmniejszeniu bólu – stąd zalecenie gipsu – podczas gdy jego brytyjski kolega bardziej martwił się możliwością osłabienia mięśni, jakie występuje w kończynie unieruchomionej w taki sposób. Jeżeli tak, to czemu żaden z nich nie zapytał IC, który aspekt liczy się bardziej dla niego, pacjenta?

EWOLUCJA NIEPEWNOŚCI W MEDYCYNIE

„Wagę niepewności we współczesnej praktyce medycznej jako koncepcie teoretycznym, fenomenie empirycznym i ludzkim doświadczeniu, pierwszy uświadomił mi mój nauczyciel, Talcott Parsons. Uzmysłowił mi również paradoks i żal – jako lekarzowi i pacjentowi – nad faktem, że wielki postęp dwudziestego wieku w medycynie i technice pomógł nam uświadomić sobie, jak bardzo jesteśmy wciąż pełni ignorancji, zagubieni i błędzący na wiele sposobów, co do zdrowia i choroby, życia i śmierci.”

Fox R. The evolution of medical uncertainty. *Milbank Fund Quarterly* 1980;58:1-49.

Pojawia się tu kilka odrębnych kwestii. Po pierwsze: czy istniały wiarygodne dane porównujące dwa tak różne sposoby zalecanego postępowania leczniczego? Jeśli tak, to czy

wskazywały one wpływ na oczekiwane wyniki leczenia (np. zmniejszony ból lub zmniejszone osłabienie mięśni), które mogły być ważne dla IC lub innych pacjentów, mogących mieć inne preferencje niż on? A co, jeśli nie było żadnych danych dostarczających potrzebnych informacji? Niektórzy lekarze mają jasność co robić, kiedy nie ma żadnych wiarygodnych danych. Na przykład jeden z lekarzy, specjalizujący się opiece nad pacjentami z udarem określił to w ten sposób: „*Mogę zapewnić pacjentów, że jestem ekspertem w ocenie i diagnozowaniu udarów, umiem wiarygodnie zinterpretować skany mózgu i zlecić odpowiednie badania. Wiem także, na podstawie istniejących wyników badań, że moi pacjenci lepiej na tym wyjdą, jeśli będą leczeni w oddziale leczenia udarów. Jest jednak jeden aspekt leczenia, co do którego ja i inni lekarze nie jesteśmy pewni, a mianowicie przepisywanie leków rozpuszczających zakrzepy: leki te mogą przynieść więcej pożytku niż szkody, ale mogą również wyrządzić więcej szkody, niż pożytku. W tych warunkach uważam za swój obowiązek pomagać w zmniejszeniu tej niepewności, tłumacząc moim pacjentom, że mogę przepisywać te leki jedynie w ramach starannych, kontrolowanych prób klinicznych.*”⁵² W tym rozdziale chcemy rozważyć niepewności tego rodzaju – to jest, kiedy nie ma adekwatnych informacji o efektach dwóch lub więcej terapii i nie ma też szczególnie silnych preferencji ze strony pacjentów.

NADZWYCZAJNE EFEKTY LECZENIA: RZADKIE I ŁATWE DO ROZPOZNANIA

Niepewność co do skutków leczenia jest niemal nieunikniona – rzadko efekty są tak spektakularne, że nie pozostawiają wątpliwości. Kiedy tak się dzieje, wynik terapii jest oczywisty. Tak było w przypadku, kiedy sulfonamidy – syntetyczne antybiotyki wynalezione w latach trzydziestych ubiegłego wieku – były użyte do leczenia choroby będącej częstą przyczyną zgonów wśród rodzących kobiet, tzw. gorączki połogowej. Gorączka połogowa była wywoływana przez bakteryjne zakażenie dróg rodnych, a winną infekcji była zwykle bakteria z grupy paciorkowców *Streptococcus pyogenes* (paciorkowiec ropny). Pomimo wprowadzenia surowych procedur antyseptycznych w późnych latach siedemdziesiątych dziewiętnastego wieku, gorączka połogowa zabijała tysiące kobiet na całym świecie. Zastosowanie sulfonamidów przyniosło niezwykły efekt – częstość zgonów gwałtownie spadła. Podobnie dramatyczny skutek odnotowano przy zastosowaniu sulfonamidów w leczeniu poważnego typu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych (błon otaczających mózg) znanego jako meningokokowe zapalenie opon mózgowych. Tutaj znowu, zmniejszona częstość zgonów nie pozostawiała wiele miejsca na wątpliwości. W tych przypadkach nie było potrzeby przeprowadzania starannych kontrolowanych badań dla wykazania rezultatów terapii sulfonamidami – wyniki te były zupełnie oczywiste, jeśli porównać je z losem podobnych pacjentów z czasów przed wynalezieniem sulfonamidów.

Inne dramatyczne efekty leczenia dotyczą dwóch wymienionych w Rozdziale 3 – użycie opium do uśmierzania bólu i insuliny w leczeniu cukrzycy. W latach tysiąc dziewięćset dwudziestych, kiedy to kanadyjscy lekarze Banting i Best odkryli insulinę (hormon wytwarzany przez trzustkę), pacjenci chorzy na cukrzycę żyli krótko i bardzo cierpieli, wyniszczani przez niekontrolowane i wysokie stężenie cukru we krwi. Bardzo szybko wstępne wyniki badań na zwierzętach doprowadziły do zastosowania insuliny u pacjentów, z niespotykanym sukcesem – odpowiedź na leczenie była, jak na owe czasy, niemal cudowna.

Innym przykładem z tamtych czasów jest zastosowanie wyciągu z wątroby – później poznanej jako źródło witaminy B12 – u pacjentów z niedokrwistością (anemią) złośliwą. W tym rodzaju śmiertelnej w końcu choroby, liczba czerwonych krwinek spada do zastraszająco niskich wartości, powodując u pacjentów trującą bladłość i ogromne osłabienie. Kiedy pacjenci tacy otrzymywali wyciąg z wątroby, rezultaty były szybkie i dobre, a obecnie witamina B12 jest przepisywana rutynowo. Podobnie w latach tysiąc dziewięćset czterdziestych, dobroczynne skutki streptomycyny w leczeniu gruźliczego zapalenia opon mózgowych i penicyliny w leczeniu rozmaitych zakażeń bakteryjnych były niewątpliwe.

CUD, JAKIM BYŁA PENICYLINA

„Na początku 1943 roku, w Generalnym Szpitalu Brytyjskim w Bangalore, w południowych Indiach, otrzymaliśmy instrukcje, aby utrzymywać przyjazne lokalne kontakty. Kierownik miejskiego Instytutu Nauki zabrał mnie na przechadzkę, która zrobiła na mnie wielkie wrażenie. Jednak to, co uderzyło mnie najbardziej, to spotkanie dwóch młodych biochemików, którzy dumnie pokazali mi butelkę czegoś, co wyglądało jak rzadka owsianka i twierdzili, że to penicylina: „przeczytaliśmy wszystkie artykuły.” Obok stało naczynie laboratoryjne z gęstą hodowlą gronkowców i drugie, całkiem czyste. Zapewnili mnie, że w tym drugim była taka sama hodowla, tylko wytępiona przez „penicylinę”. W roku 1943 trochę wiedzieliśmy o penicylinie z czasopism naukowych przysyłanych regularnie z domu i z USA, i mieliśmy w stosunku do niej najwyższe oczekiwania. Wkrótce przyjęliśmy do szpitala pewnego oficera-kadeta, w bardzo ciężkim stanie, z zakażoną zakrzepicą zatoki jamistej i posocznicą (uogólnioną infekcją bakteryjną, dotyczącą również naczyń krwionośnych w mózgu). Kilku naszych specjalistów-chirurgów nie chciało tknąć go nawet. Próbowaliśmy już wszystkiego innego, ale bez skutku. Wydawało się to szalonym pomysłem, ale jaki mieliśmy wybór? Dyskutowaliśmy i dyskutowaliśmy, lekarze i pielęgniarki, ale nie znaleźliśmy odpowiedzi. W tym czasie pacjent zapadał coraz głębiej w śpiączkę. Zdecydowaliśmy, aby dać mu szansę. Pognaliśmy na rowerze do Instytutu. Wyjaśniłem sytuację, a oni zaraz dali mi butelkę tej „owsianki”, trochę rozcieńczonej. Wybraliśmy najgrubszą igłę, jaką znaleźliśmy w szpitalu, napełniliśmy dużą strzykawkę i jakoś wstrzyknąłem mu to domięśniowo. Następnego ranka pacjent poprosił o herbatę. Wyzdrowienie przebiegło bez zakłóceń. Ta jedna dawka, jak się okazało, wystarczyła.”

Morris JN. Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients.
Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97:189-90.

Nieco bliżej naszych czasów, efekty przeszczepów narządów u pacjentów z niewydolnością nerek, wątroby lub serca, albo wymiany stawu biodrowego u pacjentów cierpiących na bóle artretyczne były tak uderzające, że starannie kontrolowane badania były zbyteczne. Na początku obecnego stulecia podobnie dramatyczne efekty były zaobserwowane u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową otrzymujących imanitib.⁵³ Przed wprowadzeniem imanitibu, ten typ białaczki bardzo słabo odpowiadał na leczenie standardowymi metodami. Kiedy ten nowy lek został wypróbowany u pacjentów nie odpowiadających na standardowe terapie, rezultaty były nadspodziewane.

UMIARKOWANE EFEKTY LECZENIA: CZĘSTE I NIE TAK OCZYWISTE

Niestety, większość terapii nie daje podobnie nadzwyczajnych rezultatów i aby je ocenić potrzeba starannie kontrolowanych badań klinicznych. Czasami też dane leczenie może przynieść nadzwyczajne efekty przy jednym schorzeniu, ale nie przy innym. Na

przykład, chociaż sulfonamidy były ogromnie skuteczne przy „zabójczej chorobie” - gorączce połogowej i meningokokowym zapaleniu opon mózgowych, ich skuteczność w chorobach, w których duża część pacjentów przeżywała bez leczenia, była skromniejsza. Aby ocenić skuteczność sulfonamidów w takich przypadkach, potrzeba było starannie kontrolowanych badań klinicznych. Kilka badań klinicznych przeprowadzonych w latach trzydziestych i czterdziestych dwudziestego wieku wykazało, że choć sulfonamidy były skuteczne w leczeniu róży (ostrej bakteryjnej infekcji skórnej) i zapalenia płuc, to raczej nie działały przy leczeniu szkarlatyny.

Podobnie, chociaż witamina B12 okazała się niewątpliwie skuteczna w leczeniu anemii złośliwej, do tej pory trwa dyskusja, czy pacjenci powinni dostawać zastrzyki z niej co miesiąc, czy co kwartał. Na to pytanie można odpowiedzieć jedynie za pomocą kontrolowanej próby klinicznej porównującej te dwie opcje. Chociaż ulga w bólu po wymianie stawu biodrowego jest także ogromna, to względne zalety różnych typów sztucznych stawów są znacznie bardziej subtelne, choć mogą okazać się ważne. Na przykład jedne mogą zużywać się szybciej niż inne.

KIEDY LEKARZE NIE ZGADZAJĄ SIĘ ZE SOBĄ

Różnorodność terapii używanych w leczeniu danego schorzenia ukazuje dowód na istnienie zawodowej niepewności lekarzy co do najlepszej metody leczenia. Kolejnym przykładem niepewności jest leczenie łagodnego powiększenia gruczołu krokowego. To schorzenie – zwane łagodnym rozrostem prostaty (ŁRP) – jest częste u starszych mężczyzn. Najbardziej dokuczliwymi objawami są częstotliwość lub trudności w oddawaniu moczu. Jest kilka sposobów leczenia ŁRP, łącznie z pozostawieniem działania naturze – czasem nazywanym „ważnym czekaniem” lub „aktywną obserwacją” – ponieważ objawy mogą ustąpić spontanicznie.

GEOGRAFIA JEST PRZEZNACZENIEM

„Zbyt często w opiece medycznej, 'geografia jest przeznaczeniem'. Na przykład, 8% dzieci w jednej ze społeczności w Vermont miało usunięte migdałki, a w innej 70%. W Maine, proporcja kobiet, które miały histerektomię (usunięcie macicy) w wieku 70 lat różni się między różnymi populacjami od mniej niż 20% do ponad 70%. W stanie Iowa, proporcje mężczyzn w wieku 85 lat, którzy przeszli operację prostaty waha się od 15% do ponad 60%”.

Gigerenzer G. *Reckoning with risk: learning to live with uncertainty*.
London: Penguin Books, 2002, p101.

Inne nieoperacyjne metody obejmują konwencjonalne leczenie farmakologiczne (obecnie jest kilka leków przepisywanych przy ŁRP) i naturalny produkt roślinny, który jest wyciągiem z amerykańskiej palmy sabalowej (*Serenoa repens*). Następnie mamy leczenie operacyjne – a częstość operacji prostaty znacznie się waha. Np. w USA, kiedy badacze zebrali dane częstości operacji w różnych regionach kraju w roku 1996, odkryli, że liczby te różniły się niemal czterokrotnie – od 6 do 23 na tysiąc mężczyzn ubezpieczonych w największym amerykańskim zakładzie ubezpieczeń zdrowotnych (Medicare).⁵⁵

Wiemy, że wybór terapii rozrostu prostaty zależy od preferencji i kompromisów: poszczególni mężczyźni różnią się między sobą w osobistej ocenie ryzyka i korzyści. Ci, którzy wybierają operację mają największe szanse na ulgę w dolegliwościach, ale narażają się też na ryzyko komplikacji, jak np. nietrzymanie moczu, wsteczną ejakulację i impotencję.

PROS(TA)TY DYLEMAT?

Szanowny Panie,

Jednym z zagadnień związanych z wykrywaniem, diagnozą i leczeniem raka prostaty jest niepewność z tym związana. Jest on chorobą zagrażającą życiu dla niektórych mężczyzn, ale nie jest taką dla wielu innych. Tak więc, chociaż potencjalnie „uleczalny”, często nie wymaga leczenia. Ostatnia korespondencja ujawnia, jak trudno jest mężczyznom podejmować decyzje zgodnie z dowodami klinicznymi, opiniami naukowców i ekspertów medycznych. Setki mężczyzn próbują czynić to każdego tygodnia. Jeden z nich, Jeremy Laurance, mówi, że poczeka ze swoją prostatą jeszcze trochę, pomimo że wydaje się ignorować objawy, aby uniknąć diagnozy raka. Odwiedziny u lekarza prawdopodobnie potwierdziłyby raczej obecność łagodnego i uleczalnego schorzenia prostaty, niż raka. Profesor Robert Eienthal czuje się wdzięczny, że jemu prostatę usunięto. I, pomijając brak zainteresowania Jeremiego szukaniem rady lekarza, nie ma zbyt wielu urologów i onkologów, którzy wypowiedzieliby się, czy dany mężczyzna ma oczywiście rację, czy oczywiście jej nie ma. Dopóki nie pojawią się jednoznaczne, medyczne dane, jest to najlepsze, co oni i inni mężczyźni mogą czynić każdego dnia. Kluczem jest jak najlepsza możliwa informacja i ocena sytuacji danego mężczyzny. Jedynym sposobem zmniejszenia niepewności jest długoterminowe prowadzenie badań. W międzyczasie potrzebujemy szeroko zakrojonej akcji wspomagania męskiego zdrowia, (co nie jest obecnie szczególnym priorytetem działalności rządu) aby pomóc mężczyznom w zaangażowaniu się na rzecz własnego dobrostanu i nauczeniu się bycia „erudydami w sprawach zdrowia”, zwłaszcza wobec prostactwa ostatniego artykułu Wanlessa na temat zdrowia publicznego.

Dr Chris Hiley, Head of Policy and Research, The Prostate Cancer Charity
Hiley C. Prostate dilemma [Letter]. The Independent, 2004, Jun 7, p26

Leczenie farmakologiczne jest mniej skuteczne w uśmierzaniu objawów, ale pozwala uniknąć ryzyka związanego z operacją. „Uważne czekanie” pozwala uniknąć ryzyka operacji i zażywania leków, ale najprawdopodobniej nie przyniesie zmiany w dolegliwościach. Kontrolowane badania są potrzebne aby porównać te opcje i pomóc w podejmowaniu świadomych decyzji dotyczących leczenia. Kiedy pacjent szuka porady lekarskiej co do swoich dokuczliwych objawów, lekarz powinien przedstawić mu wszystkie za i przeciw każdej metody, aby wraz z nim podjąć decyzję o najlepszym dla tego pacjenta sposobie leczenia. Wydaje się, że można rozsądnie założyć, że w różnych regionach USA mniej więcej tyle samo mężczyzn powinno wybrać poszczególne metody leczenia. Pomimo tego - jak ilustruje przykład dużej różnicy liczby operacji – lekarze pozostają niepewni czy w ogóle, a jeśli tak, to kiedy zastosować leczenie chirurgiczne. W przypadku raka prostaty, jak opisaliśmy w Rozdziale 2, istnieje znacząca niepewność związana ze stosowaniem badań przesiewowych i w związku z tą niepewnością, z wyborem metody leczenia.

Niepewność lekarska ujawnia się także przy decyzjach, w jaki sposób stosować wycięcie migdałków u pacjentów z przewlekłym zapaleniem migdałków lub nawracającym ostrym zapaleniem migdałków. W przeszłości, u dzieci usuwano migdałki niemal rutynowo, niewiele uwagi poświęcając zagadnieniu, czy ich dolegliwości (jeśli jakieś w ogóle były), wskazywały na konieczność zabiegu. Obecnie wycięcie migdałków jest stosowane znacznie

bardziej wybiórczo, jednak wciąż jest częste u dzieci i coraz częstsze u dorosłych. Pomimo tego, wskazania do zabiegu nie są ogólnie ustalone. Wycięcie migdałków jest wskazane u dzieci z oddychaniem utrudnionym z powodu powiększonych migdałków. Jednak w wielu krajach, wielu pacjentów z nawracającym ostrym zapaleniem migdałków, przewlekłym zapaleniem migdałków i nawracającymi, niespecyficznymi bólami gardła również ma wycinane migdałki. Pomimo, że obecność „infekcji” jest zwykle usprawiedliwieniem zabiegu, to jednak częstotliwość i ciężkość tych infekcji znacznie się waha. Oczywiście zabieg chirurgiczny niesie ze sobą niewątpliwe ryzyko, przede wszystkim związane ze znieczuleniem ogólnym, obejmuje także silne krwawienie. Stojąc w obliczu tak oczywistych różnic w sposobach stosowania wycięcia migdałków, grupa badaczy postanowiła systematycznie przeanalizować kontrolowane badania, jakie zostały przeprowadzone w celu wyjaśnienia tych wątpliwości. Odkryli, że nie przeprowadzono nigdy kontrolowanej próby dotyczącej wycięcia migdałków u dorosłych. Sytuacja dotycząca dzieci nie była o wiele lepsza: badacze znaleźli dwie próby, ale każda z nich miała pewne niedociągnięcia, np. dzieci z grupy poddanej zabiegowi różniły się od tych niepoddawanych zabiegowi: dzieci operowane miały inną historię wcześniejszych infekcji gardła i pochodziły z biedniejszych rodzin. To jasne, że podobne nie było porównywane z podobnym. Badacze doszli więc do wniosku, że skuteczność wycięcia migdałków nie została odpowiednio zbadana i potrzebne są dalsze kontrolowane badania kliniczne.⁵⁶

LEKARZE MÓWIĄ O PRZEPISYWANIU-ZGADYWANIU

W fikcyjnej rozmowie między dwoma lekarzami, lekarz rodzinny mówi: „Mnóstwo tego, co robimy, to zgadywanki i nie uważam, żebyśmy, ty i ja, czuli się z tym dobrze. Jedynym sposobem przekonania się, czy coś rzeczywiście działa jest zrobienie dobrej próby klinicznej, ale ta poprzeczka jest ustawiona wysoko. Co więc robimy? Robimy to, co nam się wydaje. Jestem pewien, że czasami to dobrze – doświadczenie zawodowe i takie rzeczy. Być może przez resztę czasu mamy szansę robić coś równie źle jak dobrze, ale ponieważ cokolwiek robimy, nie jest to nazwane próbą kliniczną, nikt tego nie reguluje i nikt z nas na tym się nie uczy.”

Adapted from Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again.
London: Routledge, 2005, pp79-80.

Ponownie, leczenie raka piersi (patrz Rozdział 2) dostarcza nam doskonałego przykładu niepewności lekarskiej. Pomimo, że przeprowadzono wiele badań dotyczących diagnozy i terapii raka piersi w ciągu wielu lat, pozostało wciąż dużo rozbieżności co do interpretacji zdjęć mammograficznych, stosowania leczenia operacyjnego, radioterapii i chemioterapii. Wskazuje to na liczne wątpliwości w tej dziedzinie. Pozostaje wiele pytań bez odpowiedzi, dotyczących podstawowych cech biologicznych samej choroby, takich jak rola genów, enzymów, lub różnic w metabolizmie poszczególnych pacjentek. Optymalne leczenie bardzo wczesnych faz raka piersi i „stadium przedrakowego” jest nadal nieustalone, podobnie jak optymalna liczba węzłów chłonnych do wycięcia spod pachy. Optymalna organizacja służby badania i terapii pozostaje sporna i jako taka wymaga więcej danych, aby zapewnić informacje praktyce lekarskiej. Jakby ta lista nie była wystarczająco długa, są tematy szczególnie interesujące pacjentki, ale niedostatecznie dotąd zbadane: np. sposoby

znielowania zmęczenia towarzyszącego terapii, albo najlepszy sposób leczenia obrzęku limfatycznego – bolesnego i utrudniającego poruszanie następstwa operacji i radioterapii okolicy pachy.

Gdzie więc podążamy? Po pierwsze, lekarze powinni rozważyć najlepsze dostępne dane na temat danej terapii z zebranych doświadczeń i przeglądów wszelkich wiarygodnych badań, jakie zostały przeprowadzone. Następnie muszą przedyskutować wszystkie możliwości ze swoimi pacjentami i upewnić się co do ich preferencji.

REAKCJE PACJENTÓW NA NIEPEWNOŚĆ

W roku 2002, 58-letnia kobieta z New Jersey, USA, powiedziała: „Niestety, przynajmniej w moim doświadczeniu, niemożliwa była rozsądna rozmowa z lekarzem, tak, aby uszanowano moje wątpliwości na temat mammografii, którą, według artykułu w ‘the New York Times’ każda pacjentka powinna zrobić. Lekarze robią się nieprzychylni, a nawet wrodoży, kiedy mówię im o moich zastrzeżeniach co do wykonywania corocznej mammografii. W efekcie czuję, że nie mam dobrych relacji z lekarzem, a to nie jest dobre. Dobry naukowiec nie boi się przyznać do niepewności w jakimś temacie lub otwarcie na ten temat dyskutować. Obawiam się, że lekarze, których napotkałam, nie mają naukowych umysłów.”

Diane Palacios w korespondencji z dr D.A. Berry z MD Anderson Cancer Center, Uniwersytet w Teksasie, 2002 (przedrukowane za zezwoleniem).

Pani Diane Palacios napisała również list bezpośrednio do „the New York Times”, kończąc tymi słowami: „Mogę żyć z niepewnością. Nie chcę żyć z nieuczciwością.”

Palacios D. Re: Senators hear from experts, then support mammography (news article March 1). New York Times, 2002 Mar 4, pA20.

Pisząca w 2005 roku młoda, brytyjska lekarka, która w owym czasie sama stała się pacjentką, zanotowała: „Pracowałam kiedyś w NHS, miałam więc realistyczne oczekiwania co do oczekiwania, niepewności diagnozy i ciążącej na lekarzach presji czasowej. To, co ceniłam najbardziej, to bycie diagnozowaną i leczoną przez osoby, którym mogłam zaufać – przez lekarzy, którzy określali fakty i wątpliwości otwarcie, informowali mnie o planie, dalszych krokach i nie opakowywali tych informacji w fikuśne pudełeczka z kokardką, ani nie rozpraszali mnie wciąż mówieniem o rzeczach, które mogą się nie powieść lub ciągłym pytaniem jak się czuję... ‘miałam szczęście’, powiedziałam mojemu ojcu (pediatrze); ale on odpowiedział, że to nie szczęście, że moje doświadczenie powinno być normą.”

Chambers C. Book review. Hippocratic oaths – medicine and its discontents. Journal of the Royal Society of Medicine 2005; 98: 39-40.

Jeśli po tym wszystkim nadal pozostają wątpliwości, powinni przyznać to i być przygotowani do wyjaśnienia pacjentom przyczyny tego stanu rzeczy. Wątpliwości nie należy traktować jako przyznania się do „porażki”, ale raczej jako okazję i wstęp do rozwoju, opracowania lepszych i bezpieczniejszych terapii. Następnie pacjenci i lekarze muszą współpracować, aby zaprojektować lepsze badania (patrz Rozdział 7). W międzyczasie pacjenci muszą zrozumieć, że jeśli ich lekarz, przejrzawszy dostępne informacje mówi „nie wiem”, nie jest to sygnałem do szukania porady innego lekarza, który z przekonaniem powie „ja wiem”, ostentacyjnie ignorując powszechne wątpliwości. Jak więc powinniśmy radzić sobie z ważnymi wątpliwościami co do skutków nowych leków lub procedur? Oczywiście odpowiedzią jest:

próbować zmniejszyć tę niepewność – stosując nowe formy terapii jedynie w ramach badań klinicznych, zaprojektowanych w celu dowiedzenia się czegoś więcej o ich skutkach. Jeden z etyków medycznych przedstawia to w następujący sposób: „*Jeśli nie jesteśmy pewni co do względnych korzyści z różnych form terapii, nie możemy być pewni co do korzyści z żadnego ich zastosowania – jak leczenie poszczególnych pacjentów. Wydaje się więc nieracjonalnym i nieetycznym upieranie się przy jednym lub drugim rozwiązaniu, przed zakończeniem odpowiednich prób. Tak więc odpowiedź na pytanie: „jaka jest najlepsza terapia dla pacjenta?” brzmi: „próba kliniczna”. Próba jest leczeniem. A czy jest też eksperymentem? Tak. Jednak znaczy to tylko tyle, że czynimy wybór w warunkach niepewności i zbieramy dane. Czy ma to znaczenie, że wybór jest „losowy”? Logicznie rzecz biorąc, nie. W końcu jaki sposób byłby lepszy dla wyboru w warunkach niepewności?*”⁵⁷

Jeśli żadna taka próba jest niedostępna, skutki stosowania nowych i nieprzebadanych kuracji powinny być zapisywane według standaryzowanej metody, aby mogły się przyczynić do powiększania zasobów wiedzy dla korzyści pacjentów leczonych tymi metodami i wszystkich pacjentów w ogóle. Jako że inwestuje się miliony funtów z kieszeni podatników w system informacyjny Narodowej Służby Zdrowia, nie jest bezpodstawnym oczekiwanie, aby wykorzystywać go w ten sposób dla dobra społeczeństwa.

Istnieje kilka przykładów profesjonalizmu lekarskiego, odznaczającego się odpowiedzialnym podejściem do leczenia. W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, brytyjscy i kanadyjscy lekarze-położnicy zgodzili się, że będą stosować metodę pobierania kosmków kosmówki – nową, inwazyjną metodę badań prenatalnych w kierunku nieprawidłowości u płodu – tylko w ramach kontrolowanych badań klinicznych, dopóki nie będzie więcej wiadomo o jej bezpieczeństwie w porównaniu z innymi metodami, np. amniocentezą* (patrz Rozdział 7). Podobnie, w latach dziewięćdziesiątych, brytyjscy pediatrzy ustalili, że noworodki poważnie niedotlenione przy porodzie powinny być leczone za pomocą nowego sztucznego „płucoserca” tylko w ramach randomizowanej, kontrolowanej próby klinicznej. Postępując w ten sposób, lekarze i rodzice szybko dowiedzieliby się, czy nowe urządzenie jest lepsze, czy gorsze od stosowanej wówczas standardowej terapii pozwalającej zmniejszyć prawdopodobieństwo śmierci lub poważnego kalectwa niedotlenionych niemowląt.

Nie tak dawno pediatrzy zastosowali podobne podejście do oceny sugestii, jakoby schładzanie chorych noworodków miało pomóc w uchronieniu ich przed uszkodzeniami mózgu. To zdyscyplinowane podejście odzwierciedla świadomość, że w obliczu niepewności co do skutków terapii, bardzo łatwo jest wyrzucić nieumyślną krzywdę, pomimo działania w jak najlepszych intencjach.

Pomimo wzrastającego zainteresowania promowaniem takiego nastawienia, szczególnie przy nowych i często bardzo drogich terapiach, wiele sposobności jest niestety traconych. Na przykład, nie ma obecnie skutecznego leczenia przeciwko wyniszczającej i śmiertelnej chorobie układu nerwowego znanego jako choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD, od ang. *Creutzfeldt-Jakob Disease*). Jedną z form tej choroby prawdopodobnie jest skutkiem

* Amniocenteza to metoda pobierania wód płodowych, zawierających komórki płodu, w celu wykrycia wad genetycznych; nakłuwa się macicę i błony płodowe, pobierając płyn specjalną strzykawką (przyp. tłum.)

spożycia wołowiny pochodzącej z bydła z tzw. chorobą szalonych krów (BSE). Jest zrozumiałym, że krewni osób dotkniętych tą chorobą czasami proszą o wypróbowanie jakichś

DWA RAZY ZDROWIE NIEPEWNOŚCI!

„Tylko dlatego, że nie wiemy co ukrywa przyszłość, możemy mieć nadzieje i dokonywać wyborów. W kontekście informowania pacjentów o skutkach terapii to oznacza, że podstawowym prawem pacjenta jest możliwość akceptacji faktu, że niepewność istnieje (w praktyce często oznacza to różnicę zdań między jego lekarzami) i proponowanej metody przewyciężenia istniejącej niepewności (co może obejmować przyłączenie się do badania klinicznego, jako własny wkład w przewyciężenie niepewności). Dlatego niepewność nie powinna być traktowana jak wróg, ale raczej jak przyjaciel (lub możliwość). Kiedy niepewność zostaje rozpoznana i zaakceptowana, można zaplanować bardziej skuteczne sposoby jej przewyciężenia. Dlatego, panowie: *‘podwójne brawa dla niepewności!’*.”

Djulgovic B. Paradox exists in dealing with uncertainty.
British Medical Journal 2004;328:1018.

terapii, pozwalających zachować nadzieję, chociaż niewiele lub nawet nic nie wiadomo o stosunku możliwych sukcesów i możliwych szkód (patrz Rozdział 7). Jak wiele można by się jednak dowiedzieć, dla dobra pacjentów, jeśli owe terapie byłyby dobrze zbadane w ramach rzetelnych testów!

REDUKCJA NIEPEWNOŚCI DOTYCZĄCYCH SKUTKÓW LECZENIA

Muszą zajść pewne zmiany, jeśli wątpliwości na temat skutków terapii mają być rozwiewane skuteczniej i wydajniej. Omawiamy kilka z nich (zwłaszcza większe zaangażowanie pacjentów) w dwóch ostatnich rozdziałach tej książki. Jest jednak szczególna kwestia, którą poruszyliśmy powyżej i którą chcemy poruszyć w tym miejscu. Kiedy nie ma wystarczających informacji o skutkach danej terapii, wiedza ta może być wzbogacona przez zapewnienie tego leczenia jedynie w ramach formalnych testów, dopóki nie będzie wiadomo więcej o jego zaletach i możliwych wadach. Dlaczego więc często triumfuje nastawienie zniechęcające do takiego postępowania, które wszak ogranicza ryzyko?

KTO POWIEDZIAŁ, ŻE BADANIA MEDYCZNE SĄ SZKODLIWE DLA ZDROWIA?

„Większość dyskusji o etyce badań klinicznych dotyczy kwestii sposobów regulacji tych badań. W istocie, badania kliniczne są w wielu aspektach o wiele bardziej restrykcyjnie regulowane niż praktyka medyczna. Po lekturze niezliczonych instrukcji prowadzenia badań klinicznych, możesz być usprawiedliwiony z myślenia, że takie badania, jak palenie, muszą szkodzić zdrowiu.”

Hope T. Medical ethics: a very short introduction. Oxford: Oxford University Press, p99.

Ten problem dręczył pewnego brytyjskiego pediatrę, ponad 30 lat temu, kiedy z zalem zaobserwował, że potrzebował pozwolenia na aplikowanie nowej terapii u połowy swoich pacjentów (to jest, aby dowiedzieć się czegoś o jej skutkach stosując nową terapię u połowy pacjentów, a u reszty istniejącą terapię w ramach kontrolowanego porównania), ale nie potrzebował go, jeśli chciałby przepisać tę nową terapię wszystkim swoim pacjentom jako

standardowe zalecenie.⁵⁸ Ten nielogiczny, podwójny standard wciąż wychodzi na wierzch, zniechęcając lekarzy, którzy chcą zredukować niepewność dotyczącą skutków terapii. Na przykład, w odniesieniu do leczenia oferowanego w ramach rutynowej praktyki, Generalna Rada Medyczna (ang. *General Medical Council* - GMC) radzi lekarzom, aby pamiętali, że: „Ilość informacji udzielanej pacjentowi, której udziela Pan/Pani swoim pacjentom waha się, w zależności od różnych czynników, np.: natury schorzenia, złożoności sposobu leczenia, ryzyka związanego z terapią i życzenia pacjenta.”⁵⁹ Tej elastyczności brakuje w wytycznych GMC co do zgody na badania, w których napisane jest, że osoby zaproszone do udziału w badaniach klinicznych muszą otrzymać „możliwie najpełniejszą informację”. To ważne – i etyczne – aby wziąć pod uwagę interesy każdego pacjenta w danym czasie poddawanego leczeniu, a nie tylko tych nielicznych, którzy biorą udział w kontrolowanych badaniach klinicznych.⁶⁰ To jasne, że wszystkie potrzebne informacje powinny być dostarczane na żądanie, jednak dobrze byłoby również przykroć ich zasób do oczekiwań i wymagań posz-

WYPACZONA ETYKA

Jeżeli lekarz wypróbowuje nową terapię z zamiarem dokładnego jej zbadania, ocenia jej wyniki i publikuje rezultaty, to prowadzi badania. Powszechnie uważa się, że przedmioty [sic!] tych badań potrzebują szczególnej ochrony. Protokół badań musi być zatwierdzony przez Komitet Zatwierdzający (odpowiednik komisji etyki prowadzenia badań w Wielkiej Brytanii). Formularz świadomej zgody jest starannie opracowywany, a badanie może być zabronione. Z drugiej strony, lekarz może wypróbować nową terapię bez zamiaru jej zbadania, jedynie powodowany wiarą, że pomoże ona jego pacjentom. W tej sytuacji nie mamy do czynienia z badaniem klinicznym, próba nie wymaga zatwierdzenia przez komisję etyki, a lekarz może uzyskać zgodę pacjenta kierując się jedynie tym, aby nie pozwano go do sądu o błąd lekarski. Wydaje się, że pacjenci w tej drugiej sytuacji (nie-badawczej) ponoszą o wiele większe ryzyko niż pacjenci w pierwszej (biorący udział w oficjalnej próbie klinicznej). W związku z tym, również lekarze w pierwszej sytuacji stoją etycznie wyżej od tych drugich. Lekarz w pierwszej sytuacji bada daną terapię, natomiast drugi lekarz stosuje tę terapię bazując jedynie na swoich przeczuciach. Niemniej jednak, ponieważ kodeksy etyczne chroniące pacjentów stosowane są w tworzeniu zasobów wiedzy ogólnej, regulują one postępowanie odpowiedzialnych badaczy, a nie nieodpowiedzialnych szarlatanów.

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy?
American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994;16:72-5.

czególnych pacjentów, a te mogą z czasem ulegać zmianie. Dogmatyczne obstawanie przy pełnej informacji i zgodzie w każdych okolicznościach może czasem kłócić się ze zdrowym rozsądkiem i dobrą praktyką lekarską.⁶¹

Pacjenci wymagający leczenia i opieki, czy to w ramach prób klinicznych, czy poza nimi, prawdopodobnie chcą otrzymywać i mogą zrozumieć różne ilości informacji w danym czasie, różnią się też stopniem odczuwanego niepokoju i lęku. Kiedy lekarze usiłujący zredukować wątpliwości co do skutków leczenia są zmuszani, aby zawsze udzielać „możliwie najpełniejszej informacji”, mogą tym mocno zaniepokoić tych pacjentów, którzy wolą „zostawić to lekarzowi”.⁶² Inwestycja w poprawę umiejętności komunikowania się lekarzy z pacjentami byłaby pewnie lepszą strategią, niż sztywne upieranie się przy pełnej informacji. O wiele bardziej pożytecznym podejściem jest takie, które zakłada, że podstawą każdej dobrej

konsultacji jest zaufanie między lekarzem a pacjentem. Generalna Rada Medyczna (patrz wyżej), który obecnie rewiduje swoje wytyczne dla zgody na badania, powinien zalecić, aby osoby zaproszone do udziału w próbach klinicznych mieli możliwość łatwego dostępu do możliwie najpełniejszej informacji.

Możność wyjaśnienia niepewności, wymaga umiejętności i pokory od części lekarzy. Wielu z nich czuje się niezręcznie, kiedy mają tłumaczyć potencjalnym uczestnikom prób klinicznych, że nikt nie wie, która terapia jest najlepsza.^{63,64} Jednak nastawienie społeczeństwa się zmienia: aroganccy lekarze, którzy „udają Pana Boga”, otrzymują coraz mniejszy kredyt zaufania. Trzeba skupić się na szkoleniu takich lekarzy, którzy nie wstydzą się przyznać, że są tylko ludźmi i potrzebują pomocy i współpracy ze strony pacjentów w badaniach, które mogą dostarczyć większej pewności co do wyboru metod leczenia.

INTERAKTYWNE, OSOBISTE PODEJŚCIE DO AKTU ŚWIADOMEJ ZGODY

„Dzień dobry, pani Jones, nazywam się dr Smith. Proszę usiąść i odprężyć się. Pani lekarz rodzinny z pewnością wyjaśnił pani, że poprosił mnie o konsultację, ponieważ pani problemy z oddychaniem nie ustępują. Mam nadzieję, że potrafię zalecić skuteczne leczenie, będzie to jednak wymagało szeregu spotkań w ciągu najbliższych kilku miesięcy, aby opracować sposób leczenia najlepszy dla pani. Prawdopodobnie będę mógł lepiej pani pomóc, jeśli dowiem się więcej o pani priorytetach i preferencjach. Jako, że jest to nasze pierwsze spotkanie, wyjaśnię, jak zamierzam to uczynić. Różni pacjenci chcą podawać i otrzymywać różne porcje informacji od swoich lekarzy. Większość pacjentów otrzymuje mniej informacji od lekarzy, niż by sobie życzyło; są jednak tacy, którzy woliliby nie wiedzieć wielu rzeczy, które ich lekarze uważają za konieczne do przekazania. Ponieważ jeszcze nie znamy się nawzajem, będę potrzebował pani pomocy w dowiedzeniu się, ile informacji chce pani otrzymywać o pani chorobie i możliwościach leczenia. Będę na pani polegał, że poprosi pani o więcej informacji, jeśli będę mówił zbyt mało, albo powie pani ‘dość’ jeśli uzna pani, że mówię za dużo. Musi też pani wiedzieć, że nigdy nie skłamię w odpowiedzi na pani pytanie, a jeśli nie będę znał odpowiedzi, zrobię wszystko aby ją znaleźć. Czy zgadza się pani na taki sposób postępowania?”

Oxman AD, Chalmers I, Sackett DL. A practical guide to informed consent to treatment.
British Medical Journal 2001;323:1464-6.

Główną przeszkodą dla wielu lekarzy i pacjentów jest brak zrozumienia dla randomizacji – dlaczego jest potrzebna i co w praktyce oznacza (patrz Rozdział 3). To wskazuje na pilną potrzebę zapewnienia przystępnej, jasno napisanej informacji o próbach klinicznych i o tym, dlaczego są tak potrzebne.

Mamy do czynienia z dwoma odrębnymi potrzebami: pierwsza - to ogólna edukacja na temat randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych i dlaczego się je przeprowadza; druga zaś, to informacja o powodach oferowania pacjentowi terapii w ramach danej próby klinicznej. W poczekalniach przychodni i szpitali pacjenci powinni mieć możliwość otrzymania prostych ulotek mówiących o potrzebie przeprowadzania prób klinicznych.⁶⁵

Takie działanie mogłoby pomóc zasiać ziarno zrozumienia i zmniejszyć szok towarzyszący zaproszeniu do udziału w próbie klinicznej. Przede wszystkim próby kliniczne powinny być promowane jako wyraz partnerstwa pomiędzy pracownikami medycznymi i

pacjentami w celu poprawy jakości wyborów terapeutycznych i poprawy jakości życia. Następnie pacjenci zaproszeni do udziału w badaniu powinni być poinformowani, co będzie ono obejmowało i dlaczego akurat oni są do tego badania odpowiedni. Chcielibyśmy doczekać dnia, w którym pacjenci nie będą zaskoczeni otrzymaniem takiego zaproszenia: będą raczej zwyczajnie pytać, do jakich prób klinicznych mogą się nadawać,⁶⁶ i oceniać, czy dane badanie dotyczy kwestii dla nich istotnych.

RANDOMIZACJA – PROSTE WYJAŚNIENIE

„Randomizacja [losowy przydział do grup] pomaga zminimalizować błędy i zapewnić, że porównywane grupy pacjentów są tak podobne do siebie, jak to tylko możliwe pod względem wszystkich znanych i nieznanych czynników. To pozwala mieć pewność, że wszelkie różnice pomiędzy grupami w wynikach leczenia wynikają z wybranej metody leczenia, a nie z różnic między leczonymi pacjentami. Pozwala ona uniknąć takiej możliwości, że lekarz – świadomie lub nie – przydzieli jedną z metod leczenia dla pacjentów danego typu, a drugą dla innych pacjentów, albo że pacjenci pewnego rodzaju wybiorą jedną terapię, a pacjenci innego rodzaju – drugą.”

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.

ETYKA, KOMISJE ETYCZNE I INTERESY PACJENTÓW

Dziwnym trafem, bioetycy i komisja etyczne do spraw badań naukowych przyczynili się do utwierdzenia tego podwójnego standardu w wyrażaniu zgody w warunkach niepewności co do skutków leczenia.⁶⁷ Etycy często są bardziej skupieni na ochronie „słabszych” niż na zachęcaniu pacjentów do udziału w leczeniu na zasadach partnerstwa. Jak zauważył jeden z etyków medycyny: *„Jeśli etycy i inni chcą krytykować coś w badaniach klinicznych, to powinni zająć się pracami o wątpliwej jakości naukowej, ‘ponownym odkrywaniem Ameryki’, i przede wszystkim, nieusprawiedliwionym wykluczaniem oraz złym i nieracjonalnym wykorzystaniem zasobów. Obecnie debata jest skażona przez niezwracanie uwagi na to, w jakim właściwie celu przeprowadza się próby kliniczne – robi się je mianowicie po to, aby upewnić się, że stosowane terapie, które stosujemy są bezpieczne i skuteczniejsze niż inne. Nie ma dróg na skróty w etyce – podobnie jak w badaniach klinicznych.”*⁶⁸

Komisje etyczne do spraw badań naukowych – niezależne komisje, które oceniają etyczne aspekty projektów nowych badań – zostały wykształcone w odpowiedzi na różne skandale dotyczące jawnie nieetycznych eksperymentów na ludziach, poczynwszy od lat trzydziestych ubiegłego stulecia. Komisje te pełnią bardzo ważną rolę w ochronie pacjentów przed nadużyciami popełnianymi „w imię nauki” i w szczegółowej analizie badań zaprojektowanych zwłaszcza dla poszerzenia wiedzy naukowej, a nie przede wszystkim dla oceny skuteczności metod leczenia. Jednakże kiedy idzie o terapie oferowane pacjentom w ramach kontrolowanych prób klinicznych, komisje te słabo służą pacjentom:⁶⁹

- nie rozróżniają dostatecznie między terapiami, które niemal nie są stosowane (czasem nawet nie są licencjonowane) a tymi, które już są w powszechnym użyciu;

- czynią niewiele lub zgoła nic, aby zwrócić uwagę na podwójne standardy wyrażania zgody na terapię, co omówiliśmy powyżej;
- nie upewniają się, czy projekty nowych badań uwzględniają dane z przeglądu wyników badań już istniejących;
- nie wymagają od badaczy tzw. deklaracji konfliktu interesów;
- nie robią nic w celu redukcji zafałszowania wynikającego z niedostatecznego przygotowania raportów z wyników badań.

PACJENTÓW PRZEWODNIK PO DOBRYCH KONTROLOWANYCH PRÓBACH KLINICZNYCH

Obecnie, po założeniu międzynarodowego serwisu rejestracji kontrolowanych badań (www.controlled-trials.com, z dnia 09.08.2000), istnieją ramy dla utworzenia konsumenckiego, elektronicznego Przewodnika po Dobrych Kontrolowanych Próbach Klinicznych, mającego na celu pomoc osobom chcącym wziąć udział w takich badaniach w dokonaniu świadomego wyboru. Komentarze konsumentów w serwisie, dotyczące tych prób mogą dotyczyć np. stopnia ważności pytań stawianych w badaniu, tego, czy pytania te uzyskały satysfakcjonującą odpowiedź w poprzednich badaniach, czy projekt badania jest naukowo i etycznie odpowiedni, czy badane wyniki leczenia są istotne dla pacjentów, oraz czy zawierane umowy umożliwiają przekazanie wyników badania osobom w nim uczestniczącym. Mobilizacja wpływu konsumentów, w ten sposób może pomóc przeorientować plany badań klinicznych tak, aby lepiej służyły pacjentom, jak np. „Przewodnik Dobrego Połogu” autorstwa Sheili Kitzinger pomógł brytyjskim szpitalom położniczym zyskać świadomość opinii społecznej dotyczącej jakości ich usług.

Chalmers I. A patient-led Good Controlled Trials Guide, Lancet 2000;356:774.

Istnieją, jak widzimy, poważne pytania o zakres, w jakim komisje bioetyczne najlepiej powinny służyć interesom społeczeństwa. Zarządzenia Narodowej Służby Zdrowia idą w tym kierunku, zapewniając publiczny dostęp do pełnych wyników do formalnie zaakceptowanych badań. Każda komisja etyczna powinna przechowywać rejestracje wszystkich projektów, które opiniuje oraz powinna żądać końcowego raportu od badaczy w ciągu trzech miesięcy od zakończenia badań. Jednak wciąż jest wiele skrótów, na które idą komisje etyczne. Należy je wskazać i usunąć, aby zapewnić właściwość i przejrzystość działania tych komisji. Tylko wtedy pacjenci zaproszeni do udziału w badaniach klinicznych mogą być pewni, że te badania są wartościowe i że ich udział w nich jest pożyteczny.

BADANIA POWINNY BYĆ NIEROZERWALNIE ZWIĄZANE Z PRAKTYKĄ KLINICZNĄ

„Z etycznego punktu widzenia, badania kliniczne i praktyka kliniczna powinny być zawsze traktowane łącznie. Dotyczy to nowych form opieki medycznej mającej pomóc pacjentom (dla których potencjalne korzyści i szkody są nieznane), jak i lepiej znanych form opieki, co do których doświadczenie może być większe, ale których wartość jest jeszcze niepotwierdzona. Dla Narodowego Towarzystwa Zdrowia, etycznym imperatywem jest zachęcanie do badań potrzebnych do poszerzenia wiedzy o tym, jak wykorzystać jego ograniczone środki dla jak największej korzyści wszystkich pod jego opieką.”

Advisory Group on Health Technology Assessment. Assessing the Effects of Health Technologies: Principles, Practice, Proposals. London: Department of Health, 1992, p25.

WAŻNE

- **Niepewności (wątpliwości) dotyczące skutków leczenia są bardzo częste.**
- **Kiedy przekonujemy się, że nikt nie zna odpowiedzi na ważne pytania o skutki danej terapii, powinniśmy podjąć kroki w celu rozwiania tych wątpliwości.**
- **Najważniejsze w tym procesie jest staranne zbieranie i ocena wyników w ramach dobrze prowadzonych badań/prób klinicznych.**
- **Podwójne standardy co do zgody na terapię, w ramach lub poza próbami klinicznymi, nie służą interesom pacjentów.**
- **Można zrobić o wiele więcej, aby pomóc pacjentom we wzięciu czynnego udziału w minimalizacji niepewności co do skutków metod leczenia.**
- **Obecnie komisje etyczne niedostatecznie służą interesom pacjentów.**

BADANIA KLINICZNE: TE DOBRE, TE ZŁE I TE NIEPOTRZEBNE

W poprzednich rozdziałach położyliśmy nacisk na powody, dla których badania powinny być poprawnie odpowiadać na pytania znaczące dla pacjentów i ogółu społeczeństwa. Jeśli tak się dzieje, każdy może być dumny i zadowolony z wyników, nawet jeśli nie potwierdzono spodziewanych korzyści. Tak czy inaczej, zyskuje się cenne informacje i zmniejsza zakres wątpliwości. Większość badań klinicznych jest dobra – i ich jakość wciąż się poprawia, w miarę dostosowywania ich do złotych standardów planowania i raportowania. Niestety, z różnych przyczyn nadal robi się i publikuje badania złe lub niepotrzebne.

DOBRE BADANIA

Udar jest jedną z wiodących przyczyn śmierci lub przewlekłej niepełnosprawności. Odsetek zgonów waha się od jednego-dwóch przypadków na sześć przy pierwszym udarze do czterech na sześć przy następnych udarach, które zwykle zdarzają się w ciągu roku od pierwszego i dotyczą tego samego rejonu mózgu. Jedną z przyczyn udaru jest zwężenie (*stenosis*) tętnicy szyjnej, która dostarcza krew do mózgu. Złogi tłuszczowe, pokrywające wnętrze tętnicy szyjnej czasem się odrywają, blokując mniejsze odgałęzienia tętnicze i powodując udar. W latach pięćdziesiątych XX wieku lekarze zaczęli stosować operacje zwane wycięciem błony wewnętrznej tętnicy szyjnej (endarterektomią tętnicy szyjnej) w celu usunięcia złogów tłuszczowych. Oczekiwano, że taka operacja zmniejszy ryzyko udaru. Jednak jak każda operacja, również ta niesie ze sobą swoje własne ryzyko.

Pomimo, że endarterektomia stawała się coraz bardziej popularna, dopiero w latach osiemdziesiątych przeprowadzono randomizowane próby oceniające ryzyko i korzyści związane z tym zabiegiem. To jasne, że wiedza ta była kluczowa dla pacjentów i ich lekarzy. Przeprowadzono dwie dobrze zaplanowane próby – jedną w Europie, drugą w Ameryce Północnej – z udziałem pacjentów, którzy mieli objawy zwężenia tętnicy szyjnej (niewielkie zatory, lub przejściowe objawy udaropodobne), w celu porównania leczenia operacyjnego z najlepszą dostępną terapią nieinwazyjną. Te długofalowe badania objęły kilka tysięcy pacjentów. Wyniki, opublikowane w latach dziewięćdziesiątych, wykazały, że operacja rzeczywiście może obniżyć ryzyko udaru, ale korzyść zależy od stopnia zwężenia tętnicy szyjnej. Pacjentom ze stosunkowo małym zwężeniem tętnicy, operacja ta raczej szkodziła, ponieważ sama mogła powodować udar. Te ważne ustalenia miały bezpośredni wpływ na praktykę kliniczną.^{70, 71}

Inny znakomity przykład dobrych badań klinicznych dotyczy kobiet ciężarnych. Na całym świecie, około sześćset tysięcy kobiet umiera każdego roku z powodu powikłań ciąży. Większość tych zgonów ma miejsce w krajach rozwijających się, a wiele z nich wiąże się z występowaniem w czasie ciąży konwulsji (drgawek); choroba ta zwana jest rzucawką ciążową. Rzucawka jest bardzo groźnym schorzeniem, które może zabić matkę i dziecko.

Kobiety narażone na tę chorobę – w tzw. stanie przedrzucawkowym (zwanym inaczej toksemią) – mają wysokie ciśnienie krwi i obecność białka w moczu.

Badanie przeprowadzone w 1995 roku pokazały, że zastrzyki z siarczanu magnezu, prostego i taniego leku, mogą zapobiegać nawracającym drgawkom u kobiet dotkniętych

MÓJ UDZIAŁ W BADANIU „MAGPIE”

„Byłam naprawdę zadowolona, mogąc wziąć udział w tak ważnym badaniu. W 32 tygodniu ciąży pojawił się u mnie obrzęk, który stopniowo stawał się coraz poważniejszy. W końcu rozpoznano u mnie stan przedrzucawkowy i przyjęto do szpitala w 38 tygodniu ciąży. Moje dziecko urodziło się przez cesarskie cięcie i szczęśliwie oboje wróciliśmy do pełnego zdrowia. Stan przedrzucawkowy to bardzo groźne schorzenie i mam szczerą nadzieję, że wyniki tego badania przyniosą korzyści kobietom w podobnych sytuacjach.” Clair Giles, uczestniczka badania „Magpie”

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, May 31, 2002.

rzucawką (patrz Rozdział 6). To samo badanie dowiodło, że siarczan magnezu był lepszy w leczeniu konwulsji niż inne standardowo stosowane leki przeciwdrgawkowe. W związku z tym badacze uznali, że dobrze byłoby zbadać, czy podanie siarczanu magnezu może zapobiec drgawkom u kobiet w stanie przedrzucawkowym. Próba kliniczna „Magpie”, zaplanowana w celu odpowiedzi na to pytanie, była wielkim przedsięwzięciem, obejmującym ponad dziesięć tysięcy ciężarnych kobiet w stanie przedrzucawkowym z 33 krajów świata. Oprócz normalnej opieki medycznej, połowa kobiet otrzymywała zastrzyk z siarczanem magnezu, a druga połowa placebo (nieaktywną substancję). „Magpie” dała jasne i przekonujące wyniki. Dowiodła, że siarczan magnezu zmniejszał ryzyko drgawek o ponad połowę. Dodatkowo, chociaż lek ten nie zmniejszał znacząco ryzyka śmierci dziecka, zmniejszał za to ryzyko śmierci matki. Nie licząc nieznaczących efektów ubocznych, siarczan magnezu nie szkodził również matce ani dziecku.^{72,73}

Wyniki dobrych badań klinicznych przyczyniły się też do poprawy jakości życia dzieci zakażonych wirusem HIV (wirus niedoboru odporności, ang. *Human Immunodeficiency Virus*), powodującym AIDS (nabyty zespół niedoboru odporności, ang. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Ponad tysiąc dzieci umiera rocznie na całym świecie z powodu chorób powiązanych z HIV i AIDS. Częstą przyczyną śmierci są infekcje bakteryjne związane z osłabieniem układu odpornościowego, np. zapalenie płuc. Co-trimoxazol* jest dostępnym i tanim antybiotykiem, używanym od wielu lat do leczenia dorosłych i dzieci infekcjami układu oddechowego niezwiązanymi z AIDS. Badania z udziałem dorosłych zakażonych HIV pokazały, że ten lek redukuje też inne powikłania chorób bakteryjnych.⁷⁴

* Co-trimoxazol jest w Polsce znany pod nazwą handlową Bactrim lub Biseptol. Należy do grupy sulfonamidów i jest lekiem syntetycznym. Niektórzy uczeni wolą jednak nie wprowadzać sztucznego rozróżnienia między substancjami przeciwbakteryjnymi pochodzenia naturalnego lub półsyntetycznymi, zwanymi „antybiotykami” a syntetycznymi, zwanymi „chemioterapeutykami”, określając wszystkie mianem antybiotyków (przyp. tłum).

LEPIEJ POINFORMOWANI

„Nawet jeśli nie ma danych dotyczących skuteczności jakichś zabiegów, lub są, ale niskiej jakości, należy unikać postawy nihilistycznej. Dokonując systematycznych przeglądów i ukazując, jakie rzetelne dane już istnieją – lub też, że ich nie ma – lekarze, badacze, ustawodawcy i pacjenci będą przynajmniej lepiej poinformowani.”

Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia.
Lancet 1996;347;1696-7.

Kiedy wstępne badania dowiodły, że infekcje u dzieci z HIV również można redukować tym lekiem, grupa brytyjskich naukowców wraz z ze współpracownikami z Zambii postanowiła zbadać skuteczność co-trimoxazolu jako środka zapobiegawczego, w ramach dużego badania klinicznego w tym kraju. Badanie to, rozpoczęte w 2001 roku i trwające przez dwa lata, miało za cel porównanie tego antybiotyku z placebo u ponad pięciuset dzieci. Wyniki okazały się jasne wcześniej, niż się spodziewano, gdy okazało się, że lek redukuje częstość zgonów związanych z AIDS o 43%, a częstość hospitalizacji o 23%. W tym momencie, niezależna komisja oceniająca wyniki, zaleciła przerwanie badania. Natychmiast postanowiono, że wszystkie dzieci objęte badaniem mają dostawać co-trimoxazol w ramach inicjatywy rządu Zambii. W dalszej konsekwencji Światowa Organizacja Zdrowia i UNICEF rychło dostosowały swoje zalecenia na temat skutecznych leków dla dzieci z HIV.^{75, 76}

ZŁE BADANIA

Niestety, nie zawsze badania kliniczne są dobre lub istotne. Rozważmy przykład bardzo przykrego schorzenie, jakim jest późna dyskineza. Jest ona poważnym skutkiem ubocznym długotrwałego zażywania leków zwanych neuroleptykami (lekami antypsychotycznymi), przepisywanymi w przypadku zaburzeń psychicznych, zwłaszcza w schizofrenii. Najważniejszymi objawami późnej dyskinezy są powtarzające się, mimowolne ruchy twarzy i ust, cmokanie ustami, częste wystawianie języka, marszczenie i wydymanie policzków. Czasem towarzyszy temu drżenie dłoni i stóp. Jeden na pięciu pacjentów zażywających neuroleptyk dłużej niż przez trzy miesiące doświadcza tych skutków ubocznych.

W latach dziewięćdziesiątych XX wieku, grupa naukowców rozpoczęła systematyczne przeszukiwania literatury na temat terapii, jakie były stosowane przeciw późnej dyskinezie w ciągu poprzednich trzydziestu lat. W 1996 roku z pewnym zdziwieniem opisali oni istnienie około 500 randomizowanych prób obejmujących około 90 leków. Żadne z tych badań nie przyniosło jednak użytecznych wyników. Niektóre z tych prób obejmowały zbyt małą liczbę pacjentów, aby wyniki były wiarygodne; w innych leczenie trwało tak krótko, że było bezsensowne.⁷⁷

Ta sama grupa badaczy opublikowała obszerny przegląd treści i jakości kontrolowanych badań klinicznych terapii przeciwko schizofrenii w ogóle. Autorzy ci przejrzelili dwa tysiące badań i byli rozczarowani tym, co znaleźli. Przez szereg lat, leki pod pewnymi względami poprawiły rokowania osób ze schizofrenią. Większość pacjentów może

na przykład żyć obecnie w domu lub społeczności. Jednak nawet w latach pięćdziesiątych (jak również obecnie), większość leków jest testowanych na pacjentach szpitalnych, tak więc ich użyteczność w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych* jest niepewna. Szczyt przykrego zaskoczenia stanowiło odkrycie niespójności w systemach oceny skuteczności różnych typów leczenia. Określono 600 rodzajów terapii – głównie leków, ale również i psychoterapii – badanych w próbach klinicznych, a do oceny wyników zastosowano 640 różnych kluczy (skali pomiarowych), z czego 369 było zastosowanych tylko raz. Porównywanie wyników poszczególnych prób było więc niezmiernie utrudnione, a rezultaty właściwie niemożliwe do interpretacji dla lekarzy i pacjentów. Na długiej liście zastrzeżeń autorzy przeglądu umieścili fakt, że wiele prób było zbyt małych lub zbyt krótkotrwałych, aby dać użyteczne wyniki. Poza tym nowe leki były często porównywane z lekami znanymi ze skutków ubocznych – było to oczywiste zafałszowanie badania. Autorzy doszli więc do wniosku, że pół wieku badań o złej jakości, czasie trwania i słabej użyteczności klinicznej, pozostawiło szerokie pole dla rzetelnie zaplanowanych, przeprowadzonych i opisanych prób klinicznych.⁷⁸

Waga kwestii oceny wyników leczenia w sposób odpowiadający potrzebom pacjentów dobrze ilustruje – w bardzo negatywnym znaczeniu – przykład wczesnych badań znieczulenia zewnątrzoponowego, podawanego rodzającym kobietom. W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku badacze w ramach przeglądu zebrali doświadczenia z prób klinicznych porównujących znieczulenie zewnątrzoponowe z innymi rodzajami znieczulenia. Oszacowali, że spośród milionów kobiet otrzymujących znieczulenie zewnątrzoponowe w ciągu minionych dwudziestu lat, mniej niż sześćset wzięło udział w rzetelnych badaniach porównujących tę metodę z innymi formami leczenia przeciwbólowego. Znaleźli oni dziewięć prób, które mogły być wiarygodnie przeanalizowane. Porównania były czynione głównie pod względem poziomu hormonów i innych substancji, odzwierciedlających natężenie stresu w czasie porodu. Wpływ na dziecko również był badany. Jednakże tylko w dwóch z owych dziewięciu badań znalazło się porównanie poziomu bólu deklarowanego przez same pacjentki. Innymi słowy, większość lekarzy prowadzących te badania po prostu zignorowała wynik o największym znaczeniu – mianowicie czy ból u pacjentek został uśmierzony, czy też nie.⁷⁹

W Rozdziale 3 wyjaśniliśmy, w jaki sposób wybiórcze raporty z wyników badań klinicznych mogą prowadzić do poważnych zafałszowań. Niektóre „negatywne” badania są całkowicie odrzucane, jeśli rezultaty nie spełniają oczekiwań badaczy lub sponsorów. Bez opublikowania raportu, takie badania przepadają bez śladu. Innym problem dotyczy wybiórczego publikowania wyników badań – to znaczy, że niektóre wyniki są odrzucane, ponieważ nie potwierdzają interpretacji przyjętej przez badaczy lub sponsorów. Jest to karygodne. Dlaczego jednak zafałszowane, wybiórcze sprawozdania z badań są takim ważnym problemem?

W 2004 roku grupa naukowców opublikowała pierwszą dużą ocenę tego typu zafałszowania raportów.⁸⁰ Przeanalizowali oni ponad 100 randomizowanych prób klinicznych, do których mogli zdobyć kopie planów, zwanych protokołami i wszelkie korekty

* Tzn. takich, którzy przebywają w domu, ale regularnie przychodzą na wizyty kontrolne do poradni (przyp. tłum.)

tych protokołów. W ten sposób wiedzieli, jakie rezultaty badacze planowali oceniać. Następnie przeanalizowali opublikowane raporty tych samych prób i byli wielce zaskoczeni tym, co odkryli. Znaleźli niekompletne sprawozdania z połowy wyników dotyczących korzystnych skutków leczenia i z dwóch trzecich wyników niekorzystnych.

Kontynuowali swoje dociekanie wysyłając ankiety do tych badaczy, w których pytali o pominięte wyniki. Odpowiedziała mniej niż połowa ankietowanych. Z tych zaś większość z początku zaprzeczyła istnieniu brakujących wyników, pomimo, że były jednoznaczne dowody, że istniały one na początku badania – zostały wspomniane w protokołach, a czasem i w opisie metodyki w opublikowanych artykułach. Aby położyć kres takim praktykom, autorzy przeglądu zaapelowali o rejestrację wszystkich planowanych prób klinicznych i protokołów tak, aby mogły być one publicznie dostępne do analizy.

NASTĘPSTWA ZŁYCH BADAŃ

„Zafałszowania w sprawozdaniach z rezultatów idą w parze z wybiórczym publikowaniem całych badań, co ma poważne konsekwencje. Częściej mamy do czynienia z fałszywymi danymi, a przeglądy literatury danego zagadnienia mogą znacznie przeceniać efekty omawianej interwencji medycznej. Najgorszą sytuacją dla pacjentów, lekarzy i ustawodawców jest ta, w której promuje się nieskuteczne lub szkodliwe interwencje. Problem jest również wtedy, kiedy drogie terapie, uważane za lepsze niż ich tańsze alternatywy, w rzeczywistości wcale nie są lepsze.”

Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG.
Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials:
comparison of protocols to published articles.
Journal of the American Medical Association 2005;291:2457-65.

NIEPOTRZEBNE BADANIA

Niektóre badania lokują się gdzieś pomiędzy „złym” a „dobrym” – są po prostu niepotrzebne. Przykład takich badań dotyczy wcześniaków. Kiedy dziecko rodzi się przedwcześnie, jego płuca mogą być jeszcze niewykształcone, co niesie niebezpieczeństwo zagrażających życiu powikłań, np. zespołu niewydolności oddechowej. Już we wczesnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku istniały przekonujące dowody na to, że podawanie leków steroidowych ciężarnym kobietom mogącym przedwcześnie urodzić dziecko, zmniejsza częstość występowania niewydolności oddechowej i śmierci u wcześniaków. Pomimo tego, jeszcze przez dekadę kontynuowano badania, w których porównywano stosowanie steroidów z placebo lub brakiem terapii. Jeśli rezultaty wcześniejszych badań byłyby wtedy systematycznie przeanalizowane i zestawione metodą meta-analizy (patrz Rozdział 3), prawdopodobnie wielu z późniejszych prób w ogóle by nie podjęto, ponieważ zebrane dane byłyby wskazywały, że nie ma po prostu takiej potrzeby.

O innym przykładzie niepotrzebnych badań wspomnieliśmy już w Rozdziale 1. Ich przyczyną znów było niezebranie i nieprzeanalizowanie wyników wcześniejszych badań. Chodzi o lek nimodipinę, która była badana na pacjentach z udarem, w celu zmniejszenia zakresu uszkodzeń mózgu. W tym przypadku nie przeanalizowano i nie zinterpretowano poprawnie wcześniejszych badań na zwierzętach. Jeśli by to zrobiono, wyszłyby na jaw takie problemy jak brak randomizacji i analizy metodą ślepej próby. „Obiecujące” wyniki

opublikowane na podstawie badań na zwierzętach, które później doprowadziły do badań na pacjentach, okazały się dalece niewystarczające.⁸¹

Jeszcze jeden przykład niepotrzebnych badań dotyczy pacjentów poddanych operacji jelit. Już w 1969 roku przeprowadzono badanie sprawdzające, czy antybiotyki, w porównaniu z placebo, zmniejszają ryzyko śmierci po takiej operacji. Było to małe badanie, a wyniki były niejednoznaczne. Zupełnie słusznie, w latach siedemdziesiątych przeprowadzono dalsze badania, aby rozwiązać te wątpliwości. Wraz z nagromadzeniem danych, już w połowie lat siedemdziesiątych stało się jasne, że antybiotyki rzeczywiście zmniejszają ryzyko śmierci pooperacyjnej. Pomimo tego, badania dotyczące tego samego problemu nadal były aprobowane przez komisje etyczne i przeprowadzane, przez następną dekadę. W ich wyniku połowa pacjentów objętych tymi późniejszymi badaniami nie otrzymywała leków zmniejszających śmiertelność pooperacyjną, których to działanie było już przecież potwierdzone. Jak mogło do tego dojść? Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem jest to, że badacze rozpoczynający nowe próby nie przejrzyli dobrze już zebranych danych, lub nie przedstawiali rezultatów nowych badań w kontekście aktualnego przeglądu wszystkich istotnych informacji. Jest też jasne, że komisje etyczne nie wymagały tego od badaczy przed wydaniem zgody na nowe badania. Innymi słowy, ani badacze, ani komisje etyczne nie kierowały się w pierwszym rzędzie dobrem pacjentów.⁸²

WAŻNE

- **Niepotrzebne badania to strata czasu, wysiłku, pieniędzy i innych zasobów.**
- **Nowe badania powinny być przeprowadzane tylko wtedy, gdy z aktualnego przeglądu istniejących już badań wynika, że jest to potrzebne.**
- **Przegląd wszystkich dostępnych danych na temat danego problemu powinien być zawsze uzupełniany o wyniki każdego nowego badania.**

MNIEJ BADAŃ, LEPSZYCH BADAŃ, WŁAŚCIWYCH BADAŃ (POTRZEBA)

Nota wydawnicza w czasopiśmie medycznym „*British Medical Journal*” nosiła zastanawiający tytuł: „Skandal lichych badań medycznych”.⁸³ Autor domagał się mniejszej liczby badań, lepszych badań i badań podejmowanych dla właściwych celów. W poprzednich rozdziałach ukazaliśmy rodzaje zagadnień, które go poruszyły.

MNIEJ BADAŃ

Większość organizacji prowadzących badania biomedyczne i większość naukowców wykonujących takie badania deklaruje jasny cel, jaki im przyświeca: dostarczenie informacji mogącej przyczynić się do poprawy zdrowia ludzi. Jaka część jednak, spośród milionów badań biomedycznych, publikowanych każdego roku rzeczywiście przyczynia się do przybliżenia tego ważkiego celu? Badacze z Bristolu postanowili postawić podstawowe pytanie: „W jakim zakresie badania nad zwyrodnieniem stawu kolanowego poruszają ważne problemy trapiące pacjentów z tym schorzeniem i ich lekarzy?”⁸⁴ Zaczęli od wyodrębnienia czterech grup, odpowiednio: pacjentów, lekarzy reumatologów, fizjoterapeutów i lekarzy rodzinnych. Wszystkie te grupy jednoznacznie dały do zrozumienia, że nie chcą już więcej badań sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne, porównujące wciąż kolejne niesteroidowe leki przeciwzapalne (do których należy m.in. ibuprofen) do placebo. Zamiast testowania leków, uczestnicy tych czterech grup chcieli rygorystycznej oceny metod fizjoterapii i leczenia chirurgicznego, a także określenia strategii edukacji i rozwiązań mających pomóc pacjentom w lepszym radzeniu sobie z tą przewlekłą, upośledzającą i często bolesną przypadłością. Rzecz jasna, wymienione formy terapii i opieki dają znacznie mniejsze pole dla działalności komercyjnej, są więc często ignorowane.

GÓRA INFORMACJI

„Literatura biomedyczna obejmuje rocznie ponad dwa miliony publikacji wydawanych w ponad dwudziestu tysiącach czasopism – dosłownie góra informacji... Ułożone w stos, artykuły te sięgałyby 500 metrów wysokości.”

Mulrow CD. *Rationale for systematic reviews*.
In: Chalmers I, Altman CD, eds. *Systematic reviews*. London: BMJ Books, 1995.

Jak wiele innych dziedzin badań medycznych, prześwietlonych w ten sposób, ujawniłoby podobne rozbieżności pomiędzy problemami dotyczącymi terapii istotnymi dla pacjentów i lekarzy a tymi, które podejmują badacze? Dalsze przykłady^{85,86,87} nasuwają podejrzenie, że takie rozbieżności stanowią raczej regułę, niż wyjątek. Niewielkie zmiany w

składzie leków rzadko prowadzą do opracowania środka mającego nowe, znacząco lepsze działanie, a jednak takie właśnie badania dominują w testach terapii przeciw artretyzmowi i innym chorobom. Cóż za marnotrawstwo zasobów!

To jasne, że taka sytuacja nie jest zadowalająca; dlaczego więc istnieje? Jednym z powodów jest ten, że na wybór przedmiotu badań przez naukowców wpływają często czynniki zewnętrzne.⁸⁸ Przemysł farmaceutyczny, na przykład, prowadzi badania przede wszystkim dla swego najważniejszego celu - aby wywiązać się ze zobowiązań wobec swoich udziałowców, a nie pacjentów i lekarzy. Biznes jest napędzany przez duże rynki zbytu, jak np. kobiety rozważające zastosowania hormonalnej terapii zastępczej, lub osoby w stanie depresji, niepokoju, nieszczęśliwe lub cierpiące ból. Jednak rzadko w przeciągu ostatnich dekad, ten komercyjny system doprowadził do wprowadzenia nowej terapii, nawet dla „masowych” chorób. Produkowano raczej, w obrębie pewnych klas leków, wiele podobnych substancji, tak zwanych leków typu „i ja też”. Przypomina to czasy, kiedy jedynym pieczywem dostępnym w supermarketach były niezliczone odmiany białego, krojonego chleba. Trudno się więc dziwić, że przemysł farmaceutyczny wydaje więcej na reklamy, niż na badania.

Jak jednak producenci przekonują lekarzy do przepisywania tych nowych produktów, zamiast już istniejących, tańszych leków o podobnym działaniu? Powszechną strategią jest przeprowadzanie licznych małych prób, pokazujących, że nowe leki są lepsze niż placebo, przy jednoczesnym unikaniu porównań z lekami już stosowanymi. Niestety, firmy nie mają trudności ze znalezieniem lekarzy chętnych do zaangażowania swoich pacjentów w podobnie bezowocne przedsięwzięcia. Ci sami lekarze zwykle potem promują produkty badane w ten sposób.⁸⁹ Urzędy dopuszczające leki do obrotu często pogarszają problem nalegając, aby nowe leki były porównywane z placebo, zamiast z istniejącymi, skutecznymi sposobami terapii.

ZALEW LEKÓW TYPU „I JA TEŻ” W KANADZIE

„W Kolumbii Brytyjskiej większość (80%) wzrostu wydatków na leki w latach 1996-2003 może być przypisana stosowaniu nowych, opatentowanych produktów leczniczych, które nie zapewniają znaczących udoskonaleń w terapii w porównaniu do tańszych odpowiedników dostępnych przed rokiem 1990. Rosnący koszt stosowania leków „i ja też” po cenach przekraczających koszty długo testowanych odpowiedników, powinien być starannie przeanalizowany. Podejście do wyceny leków, jak np. w Nowej Zelandii może dać oszczędności, które mogą być przeznaczone na inne potrzeby opieki zdrowotnej. Np. 350 mln \$ (26% wszystkich kosztów ponoszonych na leki z przepisu lekarza) mogłoby być zaoszczędzonych w Kolumbii Brytyjskiej, jeśli obniżono by ceny leków „i ja też”, zażytych w 2003 roku, do poziomu, jaki byłby konkurencyjny w stosunku do starszych odpowiedników. Te oszczędności wystarczyłyby na opłacenie pensji dla ponad tysiąca nowych lekarzy.

Kiedy weźmiemy pod uwagę listę 20 najpopularniejszych leków w skali globalnej, zobaczymy, że zawiera nowo opatentowane wersje leków w dawno ustalonych kategoriach... leki „i ja też” prawdopodobnie dominują w trendach konsumenckich w większości krajów rozwiniętych.”

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *British Medical Journal* 2005;331:815-6.

Komentarze w prestiżowych czasopismach medycznych, jak np. „*The Lancet*”⁹⁰ zwróciły uwagę na takie niegodne motywy, jakimi kierują się niektóre osoby zaangażowane w badania kliniczne, jak też na coraz bardziej podejrzane powiązania między uniwersytetami a przemysłem. Jeden z redaktorów z czasopisma „*New England Journal of Medicine*”⁹¹ zapytał brutalnie: „Czy medycyna akademicka jest na sprzedaż?”

Względy komercyjne nie są wszakże jedynymi, które wypaczają profil naukowych badań medycznych, w sposób pomijający interesy pacjentów. Wiele osób w uniwersytetach i organizacjach sponsorujących badania uważa, że poprawa stanu zdrowia najpewniej dokona się dzięki próbom odkrycia mechanizmów leżących u podstaw danego schorzenia. Robią więc testy w laboratoriach i testy na zwierzętach. Jakkolwiek takie podstawowe badania są bardzo potrzebne, niewiele danych przemawia za aż takim ich faworyzowaniem.^{92,93} W konsekwencji jesteśmy zalewani wynikami prac laboratoryjnych, które nie były nigdy ocenione pod kątem ich rzeczywistej przydatności dla pacjentów.

PODEJRZANI, PRZEBIEGLI I NAIWNI?

Lekkomyślnie pisząc artykuł dla bożonarodzeniowego wydania „*The British Medical Journal*”, dwóch naukowców dla zabawy stworzyło „firmę”, którą nazwali HARLOT Sp. z o.o.; w ofercie znajdowały się usługi dla sponsorów badań klinicznych. Na przykład: „Gwarantujemy pozytywny rezultat dla producentów podejrzanych leków i urzędów, którzy pragną zwiększyć swój udział w rynku, dla stowarzyszeń lekarskich, które chcą podwyższyć popyt na swoje niepotrzebne usługi diagnostyczne i terapeutyczne, oraz dla lokalnych i narodowych departamentów służby zdrowia, które chciałyby wdrożyć irracjonalne i samonapędzające się procedury medyczne... dla wymyślnych leków „i ja też”... o ile wasz lek „i ja też” nie działa o wiele gorzej niż tyk potrójnie destylowanej wody, [nasz zespół „Procedura-Hej-Ha-I-Ja”] gwarantuje wam pozytywny wynik próby.”

Ku swemu zaskoczeniu, autorzy otrzymali kilka najwyraźniej poważnych zapytań na temat niezwykłych osiągnięć firmy HARLOT Sp. z o.o.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions.
British Medical Journal 2003;327:1442-5.

Jedną z przyczyn tego wypaczenia jest swoista euforia wokół spodziewanych postępów medycyny, mających wyrosnąć z badań podstawowych. Pięćdziesiąt lat po odkryciu struktury DNA, kakofonia zapewnien o dobrodziejstwach mających wyniknąć z tego odkrycia dla medycyny, jest niemal ogłuszająca. Ale... jak zaobserwował jeden z genetyków: „*od dwudziestu lat genetycy wylali rzekę słów obiecując, czego też oni nie osiągną. Niewiele z nich się spełniło, a niektóre nigdy się nie spełnią.*”⁹⁴ Nie ma rozsądnego sposobu na obejście potrzeby prowadzenia dobrze skrojonych badań z udziałem pacjentów, w celu przetestowania teorii wyrosłych na gruncie badań podstawowych. Ponad dekadę od odkrycia genetycznego defektu leżącego u podstaw mukowiscydozy, pacjenci z tą chorobą wciąż pytają, gdzie są ich korzyści zdrowotne wypływające z tego odkrycia (patrz Rozdział 2).

LEPSZYCH BADAŃ

Nawet, kiedy badania wydają się istotne dla pacjentów, badacze często praktycznie pomijają zainteresowania pacjentów podczas projektowania swoich badań. Dobrą ilustracją problemu jest przykład lekarzy zajmujących się rakiem płuc, poproszonych o postawienie się

na miejscu pacjentów i rozważenie, czy zgodziliby się na udział w każdej z sześciu prób klinicznych nt. raka płuc, w których mogliby – jako pacjenci – wziąć udział. Od 36 do 89% z nich odpowiedziało, że nie zgodziłoby się – prawdopodobnie dlatego, że nie uważało poruszanych w nich kwestii za wystarczająco istotne.⁹⁵

Podobnie rzecz się miała w przypadku prób klinicznych dotyczących łuszczycy – przewlekłej, utrudniającej życie choroby skóry, która dotyka około dwóch procent osób w

CHORZY NA ŁUSZCZYCĘ NIE ODNOSZĄ KORZYŚCI Z BADAŃ

„Niewiele badań zawierało porównanie różnych opcji, albo też badało terapie długofalowe. Czas trwania tych prób był bardzo krótki, a przecież chodzi o chorobę o potencjalnie dożywotnim czasie trwania. Wydaje się dziś, że wiemy na pewno tylko tyle, że nasze kuracje są lepsze niż nic. Mówiąc wprost, badacze kompletnie ignorowali doświadczenia, punkty widzenia, preferencje i satysfakcję pacjentów.”

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-56.

Wielkiej Brytanii* – gdzie interesy pacjentów też były słabo uwzględniane. Członkowie Stowarzyszenia *Psoriasis*** przekonali się, że naukowcy, w celu oceny efektów różnych metod terapii, uparcie stosują bardzo niezadowolający system punktacji. Oprócz innych braków, system ten koncentruje się na takich pomiarach jak „całkowity obszar skóry zajętej zmianami” i „grubość zmian chorobowych”, podczas gdy pacjenci – co nie dziwi – bardziej przejmują się zmianami na twarzy, dłoniach, stopach i narządach płciowych.⁹⁶

Czy cokolwiek poprawiło się przez te dziesięć lat, odkąd to „*British Medical Journal*” w swojej nocie edytorskiej zwrócił uwagę na „skandal lichych badań medycznych”? Na szczęście tak. Dzięki wnikliwym analizom ujawniającym niską jakość wielu raportów z prób klinicznych, opracowano i wprowadzono obowiązujące standardy sprawozdawczości (patrz Rozdział 3). Standardy te jasno określają na przykład, ilu dokładnie pacjentów zostało zaproszonych do udziału w badaniu, ilu odrzuciło zaproszenie i jakie są wyniki różnych metod leczenia w grupach pacjentów wyodrębnionych na początku badania. Jednak jeszcze długa droga dzieli nas od doskonałości: (a) wybór zagadnień poruszanych w badaniach; (b) taki sposób formułowania tych zagadnień, aby zyskać pewność, że efekty leczenia wybrane do oceny w badaniu są tymi, które naprawdę obchodzą pacjentów; i (c) informacje udostępniane pacjentom.

Wielu naukowców zbyt późno zdało sobie sprawę z ważności współpracy z pacjentami, ich opiekunami i ogółem społeczeństwa, dla poznania ich doświadczeń związanych z chorobami i służbą zdrowia. Coraz częściej specjaliści w zakresie nauk społecznych stają się ważnymi członkami grup prowadzących badania kliniczne. Dzięki temu opracowano nowe metody poznawania tych aspektów chorób, a także nowe metody łączenia tych danych z podejściem tradycyjnym. Jeśli pacjenci zapraszani są do udziału w takich badaniach

* oczywiście w innych krajach ta choroba również występuje (przyp. tłum.)

** łacińska i angielska nazwa łuszczycy (przyp. tłum.)

klinicznych, w których zagadnienia zostały opracowane we współpracy z nimi, chętniej będą się identyfikować z potrzebą rozwiewania tych wątpliwości.^{97, 98, 99, 100, 101, 102} Aby określić wykonalność i akceptowalność proponowanej próby, wstępne badania z udziałem grup pacjentów mogą być pożyteczne. Badania takie mogą naświetlić ograniczenia projektu próby; pomóc w zdefiniowaniu bardziej istotnych wyników leczenia, a nawet zasugerować, że pomysł jest niewypałem. Może to zaoszczędzić wiele czasu, pieniędzy i frustracji. Prace przygotowawcze wykonane do prób klinicznych dotyczących raka prostaty (patrz Rozdział 7) dostarczyły kilku interesujących lekcji. Te wstępne badania pokazały, jak można udoskonalić projekt próby klinicznej, starannie dobierając terminologię używaną przez lekarzy do określenia celu prób i metod leczenia. W przypadkach, kiedy rak nie rozprzestrzenił się poza sam gruczoł krokowy, pytanie brzmi: czy lepiej regularnie monitorować stan pacjentów, czy zalecać operację lub radioterapię. Liczne badania wykazały, że u wielu starszych mężczyzn, którzy zmarli z powodu choroby serca, udaru, lub innych przyczyn, wykryto – przypadkowo – raka prostaty, który nie miał wpływu na pogorszenie ich stanu zdrowia. Prace przygotowawcze ujawniły, że lekarze mieli oczywiste trudności z dyskutowaniem o niepewności związanej z zasadnością leczenia tej bezobjawowej przypadłości. Podobnie, byli niechętni, aby jednakowo traktować i opisywać różne opcje terapeutyczne.

Lekarze nieświadomie używali również słów, które pacjenci opacznie rozumieli. Na przykład, podczas omawiania opcji leczenia związanej z monitorowaniem stanu pacjenta, często używali określenia: „ważne czekanie”. Pacjenci często interpretowali to jako „brak leczenia” – tak, jakby lekarz miał „uważać, kiedy oni umrą”. W konsekwencji badacze zmienili określenie na „aktywny monitoring”, z dokładnym opisem wszystkiego, co się z tym wiąże, z użyciem terminologii określającej ścisły nadzór. Co więcej, niechcący wytworzyli niepokój związany z wyrażeniem tego, że istnieje duża szansa przeżycia przez dłużej, niż 10 lat. Mówili: „większość mężczyzn z rakiem prostaty po 10 latach wciąż żyje”. Było to interpretowane bardziej negatywnie, jako: „niektórzy umrą przed upływem 10 lat”, a nie jako: „większość mężczyzn z rakiem prostaty żyje długo, pomimo choroby”.

Widać z tego, że uważne przestudiowanie punktu widzenia pacjentów podczas badań wstępnych, bardziej niż forsowanie pomysłów samych badaczy, doprowadziło do znalezienia akceptowalnego i wykonalnego sposobu na porównanie różnych metod terapii. Nabór uczestników do takiego akceptowalnego badania trwa zwykle krócej, szybciej więc dochodzi do rozpoznania złych i dobrych skutków terapii dla pacjentów i tych, którzy ich leczą.

BADANIA DLA WŁAŚCIWYCH CELÓW

Podczas, gdy lwia część środków na badania biomedyczne jest inwestowana w badania laboratoryjne i na zwierzętach, finansowanie badań mogących szybciej przynieść pożyteczne dla pacjentów wyniki, przechodzi kryzys.^{103, 104} W konsekwencji, kierownictwo finansowe przemysłu farmaceutycznego ma zbyt wiele do powiedzenia, kiedy przychodzi do decydowania, które zagadnienia należy poruszać w planowanych próbach klinicznych. Uczelni i instytucje, w których pracują, zbyt często biorą udział w badaniach poruszających kwestie interesujące firmy farmaceutyczne, ponieważ firmy te mogą płacić nawet tysiące funtów za każdego zarejestrowanego pacjenta. Czasem te hojne honoraria zasilają finanse instytucji, ale nierzadko przynoszą też korzyści indywidualnym lekarzom.

Niektóre systemy punktacji w uniwersytetach również prowadzą do podejmowania badań z niewłaściwych powodów. Jak zauważył były redaktor czasopisma „*New England Journal of Medicine*”: „*duże, wielośrodkowe próby kliniczne dają mniejsze możliwości przypisania autorstwa danemu badaczowi, niż badania indywidualne lub prowadzone w niewielkich grupach*”.¹⁰⁵ Autorstwo raportów z badań naukowych jest wysoko honorowane w uniwersytetach, jako warunek rozwoju osobistej kariery, miara sukcesu instytucji i podstawa dalszego jej finansowania. W rezultacie, naukowcy i zatrudniające ich instytucje traktują

MAGNEZ W PROFILAKTYCE I TERAPII RZUCAWKI CIĄŻOWEJ

„Siedem lat temu, badanie nazwane przez jednego z komentatorów najważniejszym randomizowanym badaniem klinicznym w dziedzinie położnictwa w XX wieku, pokazało, że z trzech leków stosowanych powszechnie do leczenia drgawek rzucawkowych, najskuteczniejszy był siarczan magnezu. Międzynarodowe Badanie Rzucawki Ciężowej było punktem zwrotnym pod wieloma względami: udział 1687 kobiet i lekarzy w 27 szpitalach w 9 krajach rozwijających się przyniósł więcej niż wszystkie małe, źle kontrolowane badania prowadzone przez ostatnie 50 lat, głównie w krajach, w których zdarza się najwyżej 1% światowych przypadków rzucawki. Raport z tej próby miał dramatyczny wpływ na praktykę lekarską w Wielkiej Brytanii, jednym z krajów, gdzie siarczan magnezu nie był często stosowany przez lekarzy położników. Badanie to jest dobrym przykładem na to, jak bardzo pomocna w doskonaleniu praktyki klinicznej może być współpraca między krajami rozwiniętymi i rozwijającymi się.”

Sheth S, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. *Lancet* 2002;359:1872-3.

współpracę z wieloma ośrodkami, w dużych projektach badawczych – często publikowanych w imieniu grupy – jako zagrożenie dla własnej sławy i prestiżu. W związku z tym, badania prowadzone przez indywidualnych naukowców i małe zespoły badawcze są zbyt małe, aby dać wiarygodne wyniki, tak istotne dla pacjentów.

W Wielkiej Brytanii, przydział publicznych środków na naukę również wzmacnia tę tendencję, zasilając system służący raczej interesom akademickim, niż pożytkowi pacjentów. Jeden z emerytowanych neurologów, który uczynił więcej niż inni, aby pomóc pacjentom cierpiącym na udar, powiedział z żalem: „*prawdziwe korzyści z obmyślenia, projektowania i prowadzenia RCTs (ang. randomised controlled trials – randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych) są często tracone z powodu grupowego autorstwa publikacji wyników, chociaż uzasadnione, ponieważ trzeba oddać sprawiedliwość bardzo wielu osobom zaangażowanym w te badania. Jeden z wysoko postawionych, uczelnianych oficjeli, zganił mnie pewnego razu za to, że prace z moim nazwiskiem nie są wystarczająco często cytowane. Jednak nie będąc klinicystą, ale nastawionym na rywalizację naukowcem-biznesmenem, nie miał pojęcia o mojej roli w tych badaniach, był zagubiony, tak jak moje nazwisko w grupowym autorstwie*”.¹⁰⁶

Taki wypaczony system planowania badań nasuwa wiele niepokojących pytań, nie tylko o badania prowadzone i publikowane, ale także te, które właśnie **nie** są przeprowadzane. Ta „utrata sposobności” poprzez owe tendencje jest wielka – wiele zagadnień dotyczących wyników leczenia, ważnych dla poprawy zdrowia pacjentów, nie jest poruszanych, ponieważ nie interesują one ani firm farmaceutycznych, ani uczelni.

Jako przykład może posłużyć trwająca przez blisko wiek kontrowersja co do sposobu leczenia konwulsji u kobiet cierpiących na rzucawkę ciążową – zagrażające życiu powikłanie w przebiegu ciąży (patrz Rozdział 5), z powodu którego umiera na świecie około 50 000 kobiet rocznie. Rozwiązanie tego zagadnienia nie niesie ze sobą korzyści komercyjnych, z dwóch powodów: (a) większość kobiet umierających z powodu rzucawki pochodzi z krajów rozwijających się, i (b) jednym z leków jest prosta sól, siarczan magnezu, od dawna stosowany w tzw. „soli z Epsom”^{*} – co nie daje szansy na zabicie zeń fortuny. Kontrowersja ta budziła niewielkie zainteresowanie w środowisku akademickim, ponieważ mogła być wyjaśniona tylko dzięki dużemu, międzynarodowemu projektowi – a to oznaczało, że imiona poszczególnych badaczy i ich instytucji nie będą się wyróżniać we wspólnym dorobku pracy całego zespołu.

Badanie porównujące różne leki przeciwko atakom rzucawki zostały w końcu sfinansowane ze środków publicznych w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, przez brytyjską *Overseas Development Administration* i Światową Organizację Zdrowia. Wykazały, że najtańszy z leków był zdecydowanie skuteczniejszy od droższych konkurentów.¹⁰⁷ Raport z badania zawiera wymowny komentarz: *„Od czasu pierwszej sugestii zastosowania siarczanu magnezu do leczenia kobiet z rzucawką (w 1906 roku) do wprowadzenia na rynek diazepamu (w 1968), prawdopodobnie około 33 milionów kobiet przeszło atak rzucawki ciążowej, a 3 miliony z nich mogło umrzeć. Do roku 1987, kiedy to wprowadzono fenytoinę, dalsze 9 milionów kobiet mogło cierpieć na konwulsje, a milion z nich umrzeć.”* Niestety, cena wypaczonych priorytetów badawczych może być naprawdę wysoka.

Czasami systematyczne przeglądy istniejących badań naukowych pomagają ujawnić ignorancję na temat efektów szeroko stosowanych terapii, które nie cieszą się komercyjnym ani akademickim zainteresowaniem. Jeden z takich przeglądów dotyczył pytania, czy steroidy, podawane pacjentom z fizycznymi urazami mózgu zwiększają czy zmniejszają ich szansę przeżycia. Gotowy przegląd tematu ujawnił, że wyniki nie wskazują jednoznacznie na jedną lub drugą możliwość.¹⁰⁸ Skutki braku wyjaśnienia tej wątpliwości w ciągu dekad, podczas których stosowano to leczenie u setek tysięcy ludzi kosztowały zdrowie wielu osób. Kiedy zrobiono niezbędne, międzynarodowe badania działania steroidów przy urazach mózgu, okazało się, że kuracja ta prawdopodobnie przyczyniła się do śmierci tysięcy pacjentów z takimi urazami.¹⁰⁹ Jednak badanie to spotkało się z niejakim sprzeciwem ze strony firm farmaceutycznych i niektórych uczelni. Dlaczego? Były one zaangażowane w komercyjne badania oceniające skutki stosowania drogich, nowych leków (tzw. środków neuroprotektyjnych) w przypadkach o wątpliwej wartości dla pacjentów i nie chciały ewentualnej konkurencji odbierającej im uczestników badań.

Ten przykład ilustruje niezwykle wagę podejmowania zagadnień, które niekoniecznie stanowią przedmiot zainteresowania firm bądź uniwersytetów. Zaniechanie może skutkować szkodą dla pacjentów. Obecnie w Wielkiej Brytanii finansowanie badań klinicznych niezależnych od przemysłu farmaceutycznego jest niewystarczające. Problem ten został zauważony przez *The House of Commons Select Committee on Health*¹¹⁰, co zaowocowało utworzeniem Państwowego Zespołu ds. Badań Klinicznych (www.ukcrc.org) i nowych

^{*} W Polsce potocznie zwana „solą gorzką” lub „solą angielską”, stosowana jako środek przeczyszczający (przyp. tłum.)

strategii w ramach Zarządu Badań Medycznych¹¹¹, programu Badań i Rozwoju Narodowej Służby Zdrowia¹¹², i niektórych medycznych organizacji charytatywnych. Pytanie, jak dobrze te nowe organizacje będą podejmowały zagadnienia ważne dla pacjentów i lekarzy, znajdzie odpowiedź w niedalekiej przyszłości.

Innym powodem, dla którego należy odpowiadać na tego typu ważne kwestie, jest uniknięcie marnotrawstwa cennych środków łożonych na służbę zdrowia. Weźmy przykład roztworu ludzkiej albuminy*, podawanej we wlewach dożylnych dla ratowania pacjentów z ciężkimi poparzeniami i innymi poważnymi schorzeniami, począwszy od lat czterdziestych ubiegłego wieku. Teoretycznie podanie albuminy powinno zmniejszyć ryzyko zgonu. Zaskakującym jest fakt, że teoria ta nie była poddana rzetelnym badaniom aż do lat dziewięćdziesiątych. Wówczas to systematyczny przegląd dostępnych wyników badań nie ujawnił danych, przemawiających za korzyścią ze stosowania albuminy. Jak wynikało z tego przeglądu, jeśli albumina w ogóle wywierała jakiś skutek na śmiertelność pacjentów, to zwiększała ją.¹¹³

Wyniki tego przeglądu sprowokowały lekarzy z Australii i Nowej Zelandii do wspólnego przeprowadzenia pierwszego, dostatecznie dużego badania porównującego skutki podania roztworu albuminy z solą fizjologiczną (0,9% roztworem soli kuchennej), jako alternatywnym płynem infuzyjnym.¹¹⁴ Badanie to – które powinno być wykonane pół wieku wcześniej – nie wykazało, że albumina jest lepsza, niż sól fizjologiczna. Jako że albumina jest około 20 razy droższa od soli, przez ostatnie 50 lat marnowano miliony funtów pochodzących ze środków opieki zdrowotnej.

WAŻNE

- **Wiele badań jest niskiej jakości i przeprowadzanych dla niewłaściwych celów.**
- **Przemysł farmaceutyczny i instytuty akademickie często wywierają niekorzystny wpływ na kierunek badań klinicznych.**
- **Bardzo ważne zagadnienia często nie są podejmowane.**

* główne białko występujące w osoczu krwi (przyp. tłum.)

PODNIESIENIE JAKOŚCI BADAŃ TO INTERES NAS WSZYSTKICH

W poprzednich rozdziałach pokazaliśmy, jak wiele czasu, pieniędzy i wysiłku marnuje się przeprowadzając złe lub niepotrzebne badania kliniczne – badania, które nie odpowiadają i nie odpowiadzą na pytania naprawdę obchodzące pacjentów. Zwróciliśmy też uwagę na problemy, mogące stanąć na drodze postępom w przewidywaniu nieuniknionych wątpliwości, jakie towarzyszą badaniom nowych metod leczenia.

ROZWIEWANIE MGŁY WĄTPLIWOŚCI

„Tylko wtedy, kiedy społeczeństwo w końcu pojmie, jak mało istnieje wiarygodnych informacji, będzie miało motywację do aktywnego zaangażowania się w promowanie programów badań. Ostatecznie, poprawa w opiece medycznej i zdrowiu pacjentów nastąpi dzięki prowadzeniu właściwego rodzaju badań, które są ważne dla rzeczywistych pacjentów, jakie są propagowane przez Stowarzyszenie im. Jamesa Lindy. Przyznawanie się do istnienia niepewności i informowanie o tym pacjentów jest kluczową strategią ulepszania opieki medycznej i rozpraszania mgły wątpliwości z nad praktyki lekarskiej.”

Djulbegovic B. Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine.
British Medical Journal 2004;329:1419-20.

W Rozdziale 1 opisaliśmy, jak niektóre nowe terapie mogą przynosić nieoczekiwane szkodliwe skutki, podczas gdy niektóre inne zawiodły nadzieje na skutki pozytywne; w Rozdziale 2 podkreśliliśmy fakt, że wiele powszechnie stosowanych terapii nigdy nie zostało porządnie przebadanych. W Rozdziale 3 nakreśliliśmy podstawy rzetelnych badań klinicznych, kładąc nacisk na zmniejszenie potencjalnych błędów badawczych i wzięcie pod uwagę roli przypadku. W Rozdziale 4 opisaliśmy niektóre z licznych wątpliwości, które towarzyszą niemal każdej dziedzinie medycyny, a w Rozdziale 5 podkreśliliśmy różnice między badaniami dobrymi, złymi i niepotrzebnymi. W Rozdziale 6 wskazaliśmy, jak badania przeprowadzane z niewłaściwych powodów: komercyjnych lub akademickich, i niebiorące pod uwagę kwestii istotnych dla pacjentów, mogą niekorzystnie odbić się na zdrowiu tychże pacjentów. Mamy nadzieję, że przekonaliśmy Was, iż lepsze testowanie terapii w przyszłości powinno być wynikiem twórczej współpracy pomiędzy pacjentami i lekarzami.

Jak pacjenci mogą przyczynić się do udoskonalenia badań klinicznych – zarówno pod względem przedmiotu, jak i sposobu prowadzenia badań? W Rozdziale 6 opisaliśmy, jak naukowcy z Bristolu, współpracujący z grupami pacjentów, reumatologami, fizjoterapeutami i lekarzami rodzinnymi, ujawnili rozbieżności między prowadzonymi wówczas badaniami metod leczenia artretyzmu a rzeczywistymi potrzebami chorych i ich lekarzy. Lekarze

i pacjenci byli po prostu zmęczeni ciągłym badaniem leków. Zamiast tego, chcieli badań innych metod terapeutycznych: fizjoterapii i chirurgii; strategii w edukacji i radzeniu sobie w codziennym życiu.¹¹⁵ Badania te pokazały również, jak ułatwienie dyskusji pomiędzy

WYBÓR PACJENTA: DAWID I GOLIAT

„Kto ma siłę, aby dostrzec, czy kwestie poruszane w badaniach klinicznych naprawdę dotyczą największych potrzeb pacjentów, w całej ich niedoli i różnorodności? Dlaczego najbardziej palące kwestie nie są poruszane? Kto dziś ustanawia te kwestie? Kto powinien to robić? Kto powinien wytyczać kierunek dla priorytetów? Pacjenci najlepiej mogą wskazać tematy zdrowotne najważniejsze dla nich określić w nich znaczenie komfortu, opieki, jakości życia, jak też jego długości. Pacjenci są niby Dawid, który musi załadować swoją procę przeciwko Goliatowi firm farmaceutycznych, potrzebujących danych dla lepszej sprzedaży i zysków, i badaczy, wiedzionych ciekawością, potrzebą zapewnienia funduszy na badania, zawodowego poklasku i rozwoju kariery. Zysk, ciekawość naukowa, granty i publikacje z badań tylko wtedy są akceptowalne, kiedy główną motywacją jest dobro pacjentów. Niezależni pacjenci i organizacje promujące wysoką jakość badań powinni przygotować swoją procę, starannie wybrać kamień, wziąć zamach i zwyciężyć.”

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. Lancet 2001;358:768.

grupami pacjentów i specjalistami medycznymi może pomóc w określeniu ich priorytetów, wątpliwości i kwestii, które są dla nich najważniejsze i powinny być poruszane w badaniach.

Czy jednak głosy pacjentów i społeczeństwa rzeczywiście liczą się przy prowadzeniu badań medycznych? Na szczęście zamknięty dotąd świat medyczny, otwiera drzwi na świeże idee i ludzi, którzy kiedyś byli niejako „na zewnątrz”. Podejście paternalistyczne coraz bardziej zanika. Wzrasta za to poparcie dla włączania pacjentów do procesu badawczego, na zasadach partnerstwa. Stopniowo gromadzą się też dane pochodzące z ankiet¹¹⁶, przeglądów wyników badań¹¹⁷ i raportów z poszczególnych prób klinicznych¹¹⁸ wskazujące na to, że włączanie pacjentów i społeczeństwa w proces badawczy pomaga go ulepszać.

Sposoby włączania pacjentów we współpracę z pracownikami służby zdrowia ewoluują¹¹⁹, co pozwala udoskonalać metody interwencji medycznych. Dzieje się tak dzięki szeregowi działań:

- odpowiedniemu sformułowaniu poruszanych kwestii,
- odpowiednim projektom badań, włączając w to kryteria oceny wyników,
- kierowaniu projektem,
- opracowaniu ulotek informacyjnych dla pacjentów,
- analizie i interpretacji wyników,
- rozpowszechnianiu i praktycznemu zastosowaniu poczynionych odkryć.

Jak się to dzieje? W Rozdziale 2 pokazaliśmy na przykład, jak nadmierne interwencje medyczne u kobiet z rakiem piersi zaowocowały zakwestionowaniem dotychczasowego podejścia i zmianami, zarówno ze strony nowatorskich lekarzy, jak później i pacjentek.

Lekarze i pacjentki współpracowali, aby zapewnić takie zebranie danych, które spełniałoby jednocześnie surowe standardy naukowe, jak i potrzeby samych kobiet. Kiedy kobiety zakwestionowały praktykę radykalnej mastektomii, stanowiło to sygnał, że chciały nie tylko wyleczenia z raka: domagały się także prawa głosu co do sposobu radzenia sobie z tą chorobą.

Obecnie odchodzi się od lekarzy, którzy narzucają pacjentom sposoby terapii i prowadzenia badań klinicznych. Nie jest już akceptowane podejście, w którym „sukces” mierzy się niekwestionowanym podporządkowaniem się pacjentów przepisanej kuracji. Lepszym sposobem zapewnienia terapii, jakie pacjenci uznaliby za ważne i potrzebne, jest zachęcanie do podziału odpowiedzialności za podejmowanie decyzji, zażywanie leków i badania skuteczności wszelkiego rodzaju interwencji medycznych.

KTO WYBIERA?

„Jeśli chodzi o udział w podejmowaniu decyzji (kto wybiera), pacjenci preferują konsultacje lekarskie, w których przyczyniają się, ale nie ponoszą całkowitej odpowiedzialności za podjętą decyzję (model dzielonej odpowiedzialności). Najmniej preferowane są konsultacje, podczas których lekarz sam podejmuje decyzję (model paternalistyczny).”

Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‘patients’ in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.

PACJENCI POTRZEBUJĄ INFORMACJI

Pacjenci traktowani partnersko w służbie zdrowia, potrzebują dostępu do wysokiej jakości, zrozumiałej informacji – czy to podczas indywidualnej konsultacji lekarskiej, czy przy rozważaniu wzięcia udziału w badaniu klinicznym, czy wreszcie jako członkowie zespołów badawczych. Bez tego, widoki na prawdziwy dialog i rzeczywisty współudział pacjentów są marne.

Pacjenci często skarżą się na brak informacji. Pomimo, że niektórzy wolą nie wiedzieć zbyt wielu szczegółów o swojej chorobie i sposobach leczenia, pozostawiając wszystko w rękach lekarzy, wielu chciałoby jednak wiedzieć więcej. Chcą wiedzieć i rozumieć, w jaki sposób wyniki badań klinicznych odnoszą się osobiście do nich. Dla nich otwartość i przejrzystość jest kluczowa. Chcą mieć pewność, że każdy wie, jakie testy kliniczne się odbywają; że wyniki są publikowane, czy to „pozytywne” czy „negatywne”; że systematyczne przeglądy zagadnień są robione i aktualizowane; wreszcie, że efekty uboczne nie są ukrywane. To oczywiste, że pacjenci chcą mieć pewność, że lekarze wiedzą, co już zostało zrobione, zanim podejmie się nowe badanie: jak wykazaliśmy w poprzednich rozdziałach, pacjenci cierpią na tym, kiedy badacze nie przykładają większej wagi do zapoznania się z tym, co zostało już wcześniej zrobione w danym temacie.

Jeden z pierwszych przykładów pomocy i zaangażowania pacjentów w rzetelne badanie, dotyczy wprowadzenia, w latach tysiąc dziewięćset osiemdziesiątych, tzw. pobierania kosmków kosmówki. Pobieranie kosmków kosmówki jest metodą diagnozy nieprawidłowości u płodu we wcześniejszej fazie ciąży, niż jest to możliwe przy metodzie amniocentezy. Pomimo realnego niebezpieczeństwa, że ta nowa technika może powodować

poronienie częściej niż amniocenteza, wyzwanie to zostało podjęte przez kobiety z grupy wysokiego ryzyka (25%) urodzenia dziecka z ciężką, dziedziczną nieprawidłowością krwi. Dla tych kobiet i ich rodzin, chęć uniknięcia sprowadzenia na świat dziecka, które skazane byłoby na cierpienie i wczesną śmierć, przeważała ryzyko spowodowania przez tę technikę poronienia zdrowego płodu.

Podjęcie było jednak inne wśród kobiet o znacznie niższym ryzyku – od 0,5% do 2% - urodzenia chorego dziecka. Dla nich ważne było, aby wiedzieć, czy bardziej inwazyjne badanie – pobieranie kosmków kosmówki – rzeczywiście częściej powodowało poronienia lub inne problemy. W konsekwencji, Rada Badań Medycznych rozpoczęła międzynarodową współpracę w celu odpowiedzi na te pytania. Inicjatywa ta spotkała się ze znacznym poparciem mediów. Na przykład w Wielkiej Brytanii, większość dziennikarzy chwaliła te planowane badania i podkreślała wagę starannych badań przed podjęciem decyzji o tym, czy nowa technika medyczna powinna być stosowana powszechnie.

PODRÓŻ WŚRÓD WATPLIWOŚCI

Naukowiec-medyk, u którego wykonano kilka badań krwi po epizodzie bólu w plecach, dowiedział się, że niektóre wyniki nie są jasne, jednak trochę niepokojące. Po następnych kilku latach ustalono diagnozę pewnego typu nowotworu krwi (szpiczaka). Po namyśle, wspomina on to, co się stało, włączając fakt braku dostępu do informacji:

„Jakie płyną z tego nauki? Po pierwsze, jako pacjent, poczułem szczególnie mocno to, o co walczyłem przez całą moją karierę zawodową. Wyniki badań powinny być łatwo dostępne dla ludzi, którzy muszą podjąć decyzje dotyczące ich własnego zdrowia. Zwłoka w analizie wyników czterech randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych szczególnie przykro mnie uderzyła. Dlaczego byłem zmuszony do podejmowania decyzji, podczas gdy wiedziałem, że informacje gdzieś są, ale niedostępne? Czy to opóźnienie wynikało z tego, że wyniki były mniej spektakularne niż oczekiwano? Albo dlatego, że na rozwijającym się polu badań nad szpiczakiem pojawiły się nowe, zajmujące teorie (albo leki) do zbadania? Jak dalece możemy tolerować zachowanie naukowców, którzy niby motylki przeskakują z kwiatka na kwiatek, zanim ten pierwszy został w pełni wykorzystany? Niestety, jest to możliwe w świecie, w którym badania kliniczne zostały zdominowane przez interesy komercyjne. Kiedy jesteś pacjentem, zastanawiasz się jak (my) naukowcy mogą zapominać o zasadzie, że priorytetem powinna być współpraca na rzecz stawiania lepszych hipotez, a nie konkurencji..”

Liberati A. An unfinished trip through uncertainties.
British Medical Journal 2004;328:531.

Przykładem nieodpowiedzialnej porady danej przez lekarza w liście do gazety „The Guardian” było stwierdzenie, że kobiety powinny tak po prostu domagać się stosowania tej nowej, nieprzetestowanej jeszcze procedury. Sprowokowało to szorstką odpowiedź ze strony koordynatorki Stowarzyszenia na rzecz Macierzyństwa, organizacji chroniącej grupy nacisku. Bardzo mocno broniła ona potrzebę przeprowadzenia takich badań.

Tym, co prawdopodobnie nie miało precedensu w ówczesnym sposobie promowania randomizowanych badań klinicznych, było zorganizowanie przez grupę nacisku pacjentów – Stowarzyszenie na Rzecz Ulepszenia Służby Położniczej – zjazdu zainteresowanych organizacji i grup pacjentek, w celu zachęcenia ich do publicznego poparcia propozycji Rady Badań Medycznych. Reprezentanci tych grup pomogli w opracowaniu ulotki informacyjnej

dla potencjalnych uczestniczek badania klinicznego; w ulotce tej podkreślono, że siedem organizacji społecznych formalnie i publicznie poparło to badanie. Co istotne, grupy były zgodne co do tego, że organizatorzy badania powinni zapewnić warunki - w których poza

WSPIERANIE POTRZEBY BADANIA

„Kobiety od dawna przekonywały, że skuteczność i bezpieczeństwo nowych technik, jak np. badania USG, powinny być zbadane, zanim będzie się je stosowało rutynowo u kobiet ciężarnych. Komitet ds. Badań Medycznych zasługuje tedy na gratulacje z powodu opracowania randomizowanej, kontrolowanej próby klinicznej w celu zalet i wad tych technik w odniesieniu do częstości poronień, efektów ubocznych dla matki oraz krótko- i długofalowych skutków ubocznych dla płodu.”

Maternity Alliance Co-ordinator, cited in Chalmers I.
Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare:
controlled or uncontrolled experimentation? Birth 1986;13;155-64.

ramami badania – ta nowa technika nie będzie stosowana, chyba że u kobiet, które już wcześniej poczęły dziecko genetycznie upośledzone.¹²⁰

Aktywistki wczesnych ruchów na polu raka piersi również zdały sobie sprawę, że powinny głośno przemówić i zakwestionować *status quo* – a żeby to zrobić, potrzebowały dokładnych informacji. Najpierw postarały się o własną edukację, aby móc działać skutecznie. Następnie postarały się o edukację innych. Na przykład, Rose Kushner, amerykańska pacjentka chora na raka piersi i pisarka, zakwestionowała tradycyjny, autorytarny układ lekarz-pacjent, jak i potrzebę radykalnych mastektomii, już we wczesnych latach siedemdziesiątych.¹²¹ Napisała książkę opartą na całościowym przeglądzie danych na temat skutków radykalnej mastektomii. Do końca owej dekady, jej wpływ i akceptacja były tak znaczne, że zaczęła pracować dla Narodowego Instytutu badań nad Rakiem w USA, recenzując projekty nowych badań klinicznych.¹²²

W Wielkiej Brytanii, nieszczęśliwe doświadczenia Betty Westgate, kiedy zdiagnozowano u niej raka piersi, doprowadziło do założenia, w latach siedemdziesiątych, Towarzystwa Mastektomii. Było ono poprzednikiem *Breast Cancer Care* (Stowarzyszenia Opieki nad Chorymi na Raka Piersi), które jest obecnie kwitnącą organizacją, z filiami w Anglii, Szkocji i Walii.^{123, 124} *Breast Cancer Care* pomaga tysiącom kobiet w poszukiwaniu informacji i pomocy. Inna pacjentka, Vicky Clement-Jones, założyła *CancerBACUP*, jako narodową organizację charytatywną, aby zapewnić nie tylko dostęp do praktycznych porad i wsparcia moralnego, ale również do dobrych informacji na temat leczenia i badań klinicznych. Obecnie, *CancerBACUP* i jego specjaliści w dziedzinie raka służą niemal 50 000 osób rocznie.

Osoby z HIV/AIDS w USA, w późnych latach osiemdziesiątych stanowią kolejny wyjątkowy przykład dobrze poinformowanej i zorganizowanej grupy pacjentów. Byli politycznie przygotowani do obrony swych interesów przeciwko decydentom, przecierając szlaki dla pacjentów, dla uczestnictwa w projektowaniu badań klinicznych. To zaangażowanie w końcu doprowadziło do wyboru opcji leczenia w ramach badań klinicznych i elastycznych sposobów zachęcania pacjentów do uczestnictwa w badaniach. Przykład ten

DLACZEGO POTRZEBUJEMY DUŻEGO BADANIA PORÓWNUJĄCEGO DWA TESTY?

„To ważne, abyśmy dali ludziom takim jak wy dokładną informację o zaletach i ryzyku związanym z każdym testem, a w celu zdobycia takiej wiedzy musimy porównać te testy w sposób niezakłócony przez inne czynniki. Jedynym sposobem na to jest poproszenie połowy pacjentów o wypróbowanie jednego testu, a drugiej połowy – drugiego, pozostawiając decyzję o przydziale to tych dwóch grup losowi.

Na pierwszy rzut oka, wiele osób może uważać pomysł pozostawienia losowi tak ważnej decyzji za nieco dziwny: jednak w istocie jest to najbardziej naukowy sposób, ponieważ eliminuje możliwość błędu zakłócenia osądu przez różne czynniki. Prawda jest taka, że na obecnym etapie nikt z nas nie wie, który test jest najlepszy, a każdy z nich ma swoje wady i zalety. Argumenty na rzecz jednego i drugiego testu są bardzo równo wyważone. Jeśli Ty i inne kobiety pomożecie nam, wkrótce dowiemy się więcej na temat tych testów. Wiele szpitali przyłącza się do tego badania tak, abyśmy jak najszybciej dowiedzieli się, który test jest najlepszy.”

From the patient information leaflet developed by patients' organisations for the MRC amniocentesis versus chorion villus sampling trial.

był naśladowany we wczesnych latach dziewięćdziesiątych w Wielkiej Brytanii, kiedy grupa pacjentów z AIDS wzięła udział w badaniu w Chelsea i Szpitalu Westminsterskim w Londynie: pacjenci pomagali w planowaniu protokołów badania.¹²⁵

Działacze na rzecz chorych na AIDS przywołali badaczy do porządku: to, co niektórzy naukowcy określali jako zamęt spowodowany przez zorganizowane grupy pacjentów, było w rzeczywistości uzasadnionym zakwestionowaniem sposobu interpretacji niepewności medycznej przez naukowców. Przedtem badacze nie brali pod uwagę tych skutków leczenia, jakie były istotne dla pacjentów. Z drugiej strony, pacjenci zrozumieli, jakie niebezpieczeństwo wiąże się z pośpieszną oceną działania nowych leków i domaganiem się dostępu do „obiecujących”, nowych leków na AIDS przed ich rygorystycznym przetestowaniem. Naukowcy mogli wykazać, że takie przedwczesne dopuszczenie do obrotu nowych leków „ze współczucia” dla pacjentów, tylko przedłużyło czas eliminacji niepewności dla ówczesnych i przyszłych pacjentów. Jednakże te tarcia w końcu przyspieszyły zrozumienie, zarówno ze strony pacjentów, jak i lekarzy, potrzeby przeprowadzenia starannie zaplanowanych, kontrolowanych badań klinicznych, bez nadmiernego pośpiechu: badań, które brałyby pod uwagę potrzeby obu stron.¹²⁶

W latach tysiąc dziewięćset dziewięćdziesiątych, jeden z testów klinicznych leku przeciw AIDS dostarczył bardzo szczególnej lekcji na temat wagi zaangażowania pacjentów. Było krótko po tym, kiedy lek zydowudyna (*zidovudine*) został wprowadzony do leczenia AIDS. Istniały wiarygodne dowody, że u pacjentów w zaawansowanej fazie choroby lek ten przynosił dobre efekty. Następnym pytaniem, nasuwającym się z oczywistością było to, czy zastosowanie zydowudyny na wcześniejszym etapie infekcji może opóźnić postępy choroby i następnie przedłużyć czas życia. W celu sprawdzenia tej możliwości, podjęto odpowiednie badania w USA i w Europie. Badanie w USA przerwano, kiedy zauważono możliwe, choć wciąż niepewne, pozytywne działanie leku. Jednak przy aktywnym udziale i za zgodą pacjentów, pomimo wyników badania w USA, badanie europejskie kontynuowano aż do otrzymania jasnych rezultatów. Rezultaty te były zupełnie inne: zydowudyna stosowana we wczesnej fazie zakażenia nie dawała żadnych korzyści. Jedynymi wyraźnymi skutkami stosowania leku w tych warunkach były jego niepożądane efekty uboczne.¹²⁷

POMOC WE WPLYWANIU NA PRZYSZŁE BADANIA

„To bardzo ważne, żeby badania nad rakiem uwzględniały potrzeby i interesy osób, którym starają się pomóc. Specjaliści od raka zwykle są świadomi luk w swoim rozumieniu diagnostyki i leczenia raka, jednak pacjenci, ich rodziny i przyjaciele mogą dostrzec inne aspekty swojego leczenia, które będą wymagały przyszłych badań.”

CancerBACUP. Understanding cancer research trials (clinical trials).
London: CancerBACUP, 2003.

LAICY POMAGAJĄ PONOWNIE PRZEMYSLEĆ PROBLEM AIDS

„Walki o wiarygodność badań na polu AIDS były wielokierunkowe: angażowały niezwykle szeroki zakres ‘graczy’. Interwencje zwykłych ludzi (laików) w proklamowaniu i ocenie twierdzeń naukowych, pomogły ukształtować nasze obecne poglądy na wiedzę o AIDS – tak np. poddali w wątpliwość nasze rozumienie tego, kto jest ‘laikiem’ a kto ‘ekspertem’. Na cenzurowanym wciąż było zagadnienie, jak dalece wiarygodne są różne specjalistyczne twierdzenia lub rzecznicy. Jednak na głębszym poziomie, stawką były mechanizmy oceny wiarygodności: jak twierdzenia naukowe są osądzone i kto o tym decyduje? [Jak pokazuje to badanie], debaty w nauce są jednocześnie debatami o nauce i o tym, jak należy ją uprawiać – oraz kto powinien to robić.”

Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.
London: University of California Press, 1996.

Niestety, lekcje z historii testów leków przeciw HIV/AIDS nie zostały odrobione w innych dziedzinach, kiedy pojawiły się podobne dylematy. Rzadkie choroby powodowane przez priony – jak np. ludzka odmiana „choroby szalonych krów” – dotyczą młodych ludzi, często z rychłym skutkiem śmiertelnym. Jednak desperackie wysiłki rodzin pacjentów o dostęp do leków, które mogłyby pomóc osobom chorym na tę okropną chorobę mogą w rzeczywistości opóźnić znalezienie leczenia, które dawałoby więcej korzyści niż szkód. Ojciec pewnego młodego człowieka chorego na chorobę prionową dowiedział się przez Internet, że lek, który nie był nigdy stosowany u ludzi do leczenia takich schorzeń, wykazał pewne korzystne efekty w eksperymentach przeprowadzanych na gryzoniach w Japonii. Jako że lek ten nie był dopuszczony do stosowania u ludzi (musi on być podawany bezpośrednio do mózgu i może powodować tam krwawienia), zdesperowany ojciec zwrócił się do Sądu Najwyższego z prośbą o udostępnienie leku dla jego syna. Sędzia zawyrokowała, że chociaż zastosowanie tego leczenia „*nie może być uznane za projekt naukowy, stanowiłby jednak możliwość przekonania się po raz pierwszy, jakie efekty może wywołać PPS (polisiiarczan pentozanu) [ów lek bez licencji] u pacjentów z vCJD (ludzką odmianą choroby Creutzfeldta-Jakoba, jednej z chorób prionowych)*”. Słowa sędzi ujawniają zatrważający brak zrozumienia, nie zdawała sobie chyba sprawy z tego, że źle kontrolowane eksperymenty mogą opóźnić odkrycie leku, który może być pomocny przy chorobach prionowych.¹²⁸ Mogła była jednak ogłosić swój wyrok z zastrzeżeniem, że wyniki leczenia i postęp choroby u tego i innych pacjentów, którzy następnie zwrócili się do sądu z podobną prośbą, muszą być bardzo

starannie odnotowane. Gdyby tak była uczyniła, nie pozostalibyśmy dziś w takiej ignorancji jak przedtem, jeśli chodzi o możliwe skutki tej nieprzebadanej metody leczenia.

Zupełnie niedawno, pacjentka z rakiem piersi we wczesnym stadium zakwestionowała decyzję Narodowej Służby Zdrowia (ang. NHS), o niewydaniu jej nowego leku Herceptyny (trastuzumabu^{*}). Sekretarz Rzecznika Zdrowia zainterweniował i NHS ustąpiła. Herceptyna

NAUKOWCY NA RZECZ ZAANGAŻOWANIA PACJENTÓW

„Zachęcamy pacjentów i ich organizacje do udziału w planowaniu prób klinicznych. Takie uczestnictwo pomoże zapewnić większą zgodę z wytycznymi i planami próby, i pomoże uczynić osoby z AIDS bardziej świadomymi sposobności wzięcia udziału w próbach.”

Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB, et al. Design considerations for AIDS trials.
New England Journal of Medicine 1990;323:1343-8.

wydaje się przynosić pewne korzyści u pacjentek z zaawansowaną chorobą, ale może również powodować niewydolność serca. Nie została dostatecznie przebadana we wcześniejszych fazach choroby i może wyrządzać więcej szkody, niż pożytku. Jest jeszcze za wcześnie, aby się wypowiadać.¹²⁹

ZAGROŻENIA DLA RZETELNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Zaangażowanie pacjentów w badania nie jest oczywiście lekiem na całe zło. Na przykład, pomimo, że przegląd wielu badań potwierdził bardzo pozytywne doświadczenia na tym polu, to jednak wiele z nich napotkało bardzo poważne problemy.¹³⁰ Duża część tych problemów wyrasta ze zrozumiałego u pacjentów braku wiedzy o tym, jak badania są przeprowadzane i finansowane.

Jednym z celów, jaki przyświecał nam przy pisaniu tej książki było podniesienie ogólnej świadomości i wiedzy na temat zasad przeprowadzania badań klinicznych oraz tego, jak uzyskuje się wiarygodne dane o efektach terapii. W ten sposób mamy nadzieję pomóc pacjentom, którzy z kolei chcieliby pomóc w podniesieniu jakości danych medycznych i robić to jeszcze skuteczniej. Jak podkreśliliśmy w Rozdziale 3, fundamentalnie ważnym problemem jest to, aby uświadomić pacjentom, jak błędy i przypadki w badaniach mogą powodować otrzymanie mylących wyników.

Pacjenci mogą czasem w praktyce zagrażać rzetelnym testom medycznym, jeśli nie rozumieją ogólnych zasad prowadzenia badań i brania pod uwagę wspomnianych kwestii. Jak w przypadku owego ojca młodzieńca chorego na vCJD, rozpaczliwe okoliczności mogą prowokować rozpaczliwe wysiłki uzyskania dostępu do niedostatecznie zbadanych terapii i wyrządzać więcej szkód, niż pożytku, nawet u pacjentów bliskich śmierci. Przytoczyliśmy już przykład, jak działania pacjentów i ich adwokatów na rzecz „współczującego” zapewnienia im „obietujących” nowych leków przeciw AIDS miało swój zły skutek: opóźniło znalezienie leku działającego w sposób, jaki byłby korzystny dla pacjentów.

^{*} jest to lek z grupy tzw. przeciwciał monoklonalnych, uzyskany drogą biotechnologii (przyp. tłum.)

Nie jest to jedyny przykład. W latach dziewięćdziesiątych, wprowadzono na rynek interferony do leczenia pacjentów z nawracającą formą stwardnienia rozsianego, jednak na bazie bardzo słabych dowodów skuteczności. W roku 2001 niezależni badacze dokonali systematycznego przeglądu danych z kontrolowanych badań klinicznych owych leków¹³¹, z których każde było zorganizowane i analizowane przez producentów. Wyniki przeglądu wskazywały na to, że pomimo niewielkiego zmniejszenia częstości nawrotów choroby, nie znaleziono dowodów na wpływ leków na stały postęp choroby i niepełnosprawności, jak np. potrzebę stosowania wózków inwalidzkich lub kul i lasek.

Ponieważ roczny koszt leczenia jednego pacjenta interferonem wynosił około 10 000 funtów, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE) – organizacja oceniająca ekonomię stosowania terapii dla Narodowej Służby Zdrowia – orzekł, że używanie tych leków, oraz innego, zwanego glatiramerem, nie jest odpowiedzialnym wykorzystaniem ograniczonych zasobów. Wielu pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, a zwłaszcza organizacje działające w ich imieniu, były oburzone. Miały za złe Służbie Zdrowia, że mogła odmówić pacjentom leków, które pozwalały zachować jakąś nadzieję. Czy jednak zrozumieli w pełni, do jakiego stopnia dostępne dane były dalekie od przekonujących? Były one oparte na wybiórczo opublikowanych wynikach badań, ocenie efektów o wątpliwej ważności i czasie trwania rzędu dwóch-trzech lat, podczas gdy choroba trwa zwykle co najmniej przez dwie dekady.

Rząd ugiął się pod presją. Ministerstwo Zdrowia i producenci opracowali 10-letnią strategię zapewnienia dostępu do tych leków. Jednak ten krok skutecznie zamknął możliwość dowiedzenia się, czy naprawdę leki te pomagają pacjentom. Co gorsza, ponieważ interferony stały się obecnie akceptowanym standardem leczenia tej choroby, niezależne badania alternatywnych metod pomocy pacjentom stały się zaporowo kosztowne. Dlaczego? Ponieważ lekarze i pacjenci orzekli, że nieetycznym jest porównywanie nowych terapii do placebo: nowe leki muszą być porównywane z drogimi interferonami.

W przypadku stwardnienia rozsianego, gdzie badania finansowane przez firmy farmaceutyczne jedynie wyeliminowały niezależne inicjatywy akademickie, postęp w leczeniu tej choroby praktycznie został zahamowany – co jest wynikiem niekorzystnym z każdego punktu widzenia.

Istnieje jeszcze inny ważny aspekt tej smutnej historii – o tym, jak istotne motywy finansowe przeszkodziły prawidłowym badaniom skutków stosowania interferonów w leczeniu stwardnienia rozsianego. Firmy farmaceutyczne sprzedają interferony, a niektórzy neurologowie i inni lekarze dostają zapłatę od tych firm za promowanie ich leków. Są też neurologowie, którzy stosują drogą metodę skanowania mózgu do badania pacjentów, opierając się na niedowiedzionym założeniu, że to, co zobaczą na tak uzyskanych obrazach jest dobrą metodą monitorowania postępu choroby w sposób korzystny dla pacjentów. To podejście było silnie promowane przez producentów. Pomimo braku dowodów na to, że skanowanie jest pożyteczne w monitorowaniu postępu stwardnienia rozsianego, wielu neurologów upiera się przy zdaniu, że musi ono być stosowane we wszystkich badaniach klinicznych terapii przeciw tej chorobie. Jako że firmy farmaceutyczne mogą pozwolić sobie na pokrycie wysokich kosztów tego niepotwierzonego badania dla swoich klientów (nawet 2000 funtów za badanie), koszty te są kolejną zaporą dla tych, którzy chcieliby badań przeprowadzonych niezależnie od przemysłu farmaceutycznego.

OCENA LEKÓW PRZECIW STWARDNIENIU ROZSIANEMU

1. NICE ogłosiło, że ani interferon beta, ani glatiramer nie może być zalecany jako lek przeciw stwardnieniu rozlanemu w Narodowej Służbie Zdrowia.
2. Ministerstwo Zdrowia planuje udostępnić te leki na podstawie schematu dzielonego ryzyka, który jest nieuzasadniony naukowo i niepraktyczny.
3. Randomizowane próby sugerują, że azatioprin (który jest 20 razy tańszy) może być równie skuteczny.
4. Długofalowa skuteczność tych leków jest nieznana.
5. Pieniądze rządowe powinny być lepiej wydawane na długofalowe, randomizowane badania porównujące interferon beta lub glatiramer z azatioprinem i brakiem leczenia.

Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2003;326:388-92.

Inny, mniej znany konflikt interesów istnieje w obszarze relacji pomiędzy organizacjami pacjentów a przemysłem farmaceutycznym. Większość organizacji pacjentów jest biedna, oparta na wolontariacie i dysponująca nikłymi niezależnymi funduszami. Granty od firm i projekty działań wraz z firmami pomagają im się rozwijać i uzyskiwać większe wpływy, mogą jednak również wypaczać i źle reprezentować interesy pacjentów, w tym dotyczące badań klinicznych. W niektórych przypadkach, organizacje pacjentów zostały nakłonięte przez firmy farmaceutyczne to agitowania na rzecz ich produktów. Na przykład, jedna z firm produkujących interferon, która została przez to skrytykowana przez Agencję Kontroli Leków, utworzyła nową grupę pacjentów, „Akcja na rzecz Dostępu”, w próbie nakłonięcia Służby Zdrowia do zapewnienia interferonów do leczenia stwardnienia rozsianego.^{132, 133} Przesłanie słyszane przez grupy pacjentów w publicznych oświadczeniach było takie, że interferony są skuteczne, ale zbyt drogie, podczas gdy prawdziwym problemem było to, czy leki te miały w ogóle jakieś korzystne działanie – a wszystko to w sprawie choroby „niespełnionych nadziei” od stulecia. Nawet teraz, jakieś 16 lat po rozpoczęciu pierwszego klinicznego badania interferonu, nie ma żadnych znaczących, długofalowych dowodów ich działania.

Poważna wątpliwość dotyczy nie tylko tego, czy nowe leki przeciw stwardnieniu rozsianemu rzeczywiście mają działanie istotne z punktu widzenia pacjentów, niektóre prawdopodobnie powodują bardzo poważne efekty uboczne. W USA, Administracja ds. Żywności i Leków FDA – *Food and Drug Administration*) zaakceptowała biologiczny lek o nazwie Tysabri (natalizumab*), na podstawie danych zebranych w ciągu zaledwie 12 miesięcy. Skutki tej niezwykłej decyzji były jednak krótkotrwałe: producent wycofał swój lek po tym, kiedy odnotowano dwa przypadki rzadkiej, lecz śmiertelnej choroby mózgu wśród nielicznych pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym leku. Pomimo tego, że

* należący do przeciwciał monoklonalnych (przyp. tłum.)

tragedia ta została spowodowana niemal na pewno przez lek, a dłuższe jego zażywanie mogłoby nawet pogorszyć sytuację, pacjenci i lekarze nie nadal się go domagali.

ORGANIZACJE DOBROCZYNNE I GRUPY PACJENTÓW POWINNY DEKLAROWAĆ SWOJE INTERESY

„Przemysł farmaceutyczny nie daje pieniędzy organizacjom z altruistycznych pobudek. Nie wolno [w Europie] reklamować pacjentom [bezpośrednio] leków wydawanych na receptę, ale wiadomo, że grupy pacjentów stanowią często silne lobby i mają siłę zdolną wpływać na rząd i służbę zdrowia.

Pacjenci ufają organizacjom dobroczynnym i oczekują, że ich informacje są obiektywne i niewypaczone przez źródła finansowania. Organizacje przyjmujące pieniądze od firm farmaceutycznych powinny zadeklarować to jako tzw. „konflikt interesów”, aby umożliwić pacjentom kwestionowanie ich niezależności i informacji, jaką zapewniają oraz szukania dalszych informacji z bardziej niezależnych źródeł.

Stowarzyszenie na rzecz Walki z Artretyzmem zorganizowało kampanię na rzecz częstszego przepisywania nowych inhibitorów COX-2, na podstawie mylących pozytywnych wynikach sześciomiesięcznych badań w ramach rocznego projektu. Nie zadeklarowało, że kampania ta była sponsorowana przez producenta tego leku, firmę Pharmacia and Pfizer.

Stowarzyszenie na rzecz Walki z Impotencją i jego kampania na rzecz przepisywania Viagry otrzymuje fundusze od firmy Pfizer, której logo pojawia się na stronie internetowej stowarzyszenia. Stowarzyszenie Cukrzyków w Wielkiej Brytanii otrzymało około miliona funtów od 11 firm farmaceutycznych produkujących leki przeciw cukrzycy, jednak nie zostało to wspomniane w rocznym raporcie.

Nieprzynawanie się do otrzymywania sum tej wielkości sprawia, że ludzie stają się podejrzliwi. Dlaczego po prostu nie ogłosić publicznie prawdziwych liczb? Czy jest coś do ukrycia?”

Hirst J, Charities and patient groups should declare interests.
British Medical Journal 2003;326:1211.

KROKI W KIERUNKU LEPSZYCH BADAŃ

W poprzedniej części zwróciliśmy uwagę na problemy, które mogą wynikać wskutek zaangażowania pacjentów w testy kliniczne i na sposoby, w jakie mogą oni niechcący zagrażać rzetelnym badaniom. Jak w wielu innych przypadkach, dobre intencje nie gwarantują przyniesienia więcej pożytku niż szkody. Niemniej jednak istnieją przykłady wyraźnych korzyści wynikających ze współpracy naukowców i pacjentów w celu poprawienia przydatności i planowania badań. W rezultacie wielu badaczy aktywnie poszukuje pacjentów, z którymi mogliby współpracować.

Odpowiednim obszarem połączonych wysiłków jest badanie zaprojektowane w celu sprawdzenia, jak można udoskonalić dzielenie się odpowiedzialnością w podejmowaniu decyzji i informowania o ryzyku w ramach ogólnej opieki zdrowotnej. W jednym z badań prowadzonych w tym celu, badacze współpracowali z pacjentami w opracowaniu takich planów. Najpierw przejrzyli oni opublikowane raporty, aby ustalić, które aspekty opieki medycznej były uważane przez lekarzy za ważne dla pacjentów podczas konsultacji lekarskich. Następnie wybadali, jakie jest na ten temat zdanie pacjentów organizując bezpośrednie zebrania pacjentów i innych obywateli. Zwrócili uwagę na sposoby podejścia do podejmowania decyzji, dostępu do informacji i to, jak pacjenci oceniają stopień swojego zaangażowania w podejmowanie decyzji. Zastosowano rygorystyczne metody naukowe, aby na podstawie tych raportów ustalić część wspólną w priorytetach lekarzy oraz pacjentów.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w tych zebraniach potwierdzili, jak ważne są dla nich liczne aspekty spośród wymienionych już wcześniej w publikacjach przez badaczy – na przykład subiektywne poczucie zaangażowania w decyzje i porozumienie pomiędzy lekarzem a pacjentem. Uczestnicy wskazali jednak na wiele innych czynników, które uznali za ważne: w tym poczucie bycia szanowanym jako partner, który ma znaczący udział podczas podejmowania decyzji. Wskazali na potrzebę dodatkowych, dostępnych źródeł

WSPÓŁPRACA MIĘDZY BADACZAMI I PACJENTAMI DLA OBOPÓLNEJ KORZYŚCI

Finansowane z publicznych pieniędzy badanie PRISM jest brytyjskim, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem porównującym strategie leczenia choroby kości Pageta. Narodowe Stowarzyszenie na rzecz Ulgi w Chorobie Pageta [ang. *The National Association for the Relief of Paget's Disease - NARPD*] jest jedynym brytyjskim towarzystwem wspierającym badanie cierpiących an chorobę Pageta i współpracującym ściśle z programem PRISM od samego początku. Udział NARPD jest integralną częścią prowadzenia tego badania i obejmuje szczególne role: recenzowanie, komitet członków-obszerników badania, zapewnienie porad uczestnikom i promocję badania wśród pacjentów z chorobą Pageta.

Adapted from Langston A, McCallum M, Campbell M, Robertson C, Ralston S.
An integrated approach to consumer representation and involvement in a
multicentre randomized controlled trial. *Clinical Trials* 2005;2:80-7.

informacji, które mogłyby pomóc im w ocenie już podanych informacji. Uczestnicy chcieli także mieć możliwość włączenia w ten proces innych osób, np. członków rodziny, inne osoby z personelu lekarskiego, innych pracowników służby zdrowia (pielęgniarki, doradców), wolontariuszy lub grupy samopomocy. Wyrazili silne pragnienie ciągłości opieki, łącznie z określonymi planami postępowania, spotkaniami informacyjnymi i poświęconymi podejmowaniu decyzji medycznych, popartych pisemnym podsumowaniem lub informacjami nagranyymi na taśmę.¹³⁴

Przykładem wartości wspólnej pracy przygotowawczej jest badanie, w którym badacze zgłębiali wraz z pacjentami niektóre z trudnych problemów z obszaru badań klinicznych leczenia stosowanego w nagłych przypadkach. Jeśli terapia stosowana przy nagłym udarze mózgu ma działać, powinna być zastosowana jak najszybciej. Ponieważ lekarze nie byli pewni, jak najlepiej wówczas postępować, poprosili o pomoc pacjentów i ich opiekunów. Zorganizowali spotkanie z grupami pacjentów i pracowników służby zdrowia i zebrania dla osób starszych. Rezultatem tego było sprecyzowanie planu badania, a pacjenci pomogli badaczom ułożyć i dopracować ulotki informacyjne o tym badaniu. To dogłębne postępowanie przygotowawcze zaowocowało planem randomizowanej, kontrolowanej próby klinicznej, który został szybko zaaprobowany przez odpowiednią komisję etyczną. Uczestnicy zebrania rozpoznali dylematy etyczne towarzyszące próbie uzyskania świadomej zgody od kogoś chorego na chorobę, która powoduje oszołomienie, albo wręcz pozbawia świadomości. Byli też w stanie zasugerować rozwiązania, które doprowadziły do zaplanowania akceptowalnego dla wszystkich projektu badania i ulepszenia informacji zawartych w ulotkach informacyjnych.¹³⁵

W Rozdziale 6 opisaliśmy ważność prac przygotowawczych wraz z pacjentami, w badaniu terapii przeciw nierozsianemu rakowi prostaty. Badacze, z ważnych powodów, chcieli porównać efekty „aktywnego monitoringu” z radioterapią i leczeniem operacyjnym,

WAŻNOŚĆ ZAANGAŻOWANIA PACJENTÓW W PLANOWANIE BADAŃ

Badacze zebrali razem grupy starszych osób, aby przemyśleć projekt nowego badania nad metodą leczenia ludzi cierpiących na ostry udar – w momencie rzeczywistego udaru pacjenci, co zrozumiale, nie mogą służyć swoim punktem widzenia. Badacze zakonkludowali:

- Udział pacjentów w projektowaniu badań nad udarem jest wartościowy.
- Komentarze osób, które nie miały jeszcze udaru i opiekunów osób po udarze, mogą zapewnić znaczące ulepszenia w ulotkach informacyjnych dotyczących badania.
- Ludzie popierają różne podejścia do wyrażania zgody, w zależności od stanu klinicznego pacjenta.
- Zaangażowanie pacjentów może być bardzo ważną częścią w rozwoju nowych, randomizowanych badań klinicznych.

Adapted from Koops L, Lindley RI.
Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new
randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.

w celu zmniejszenia niepewności towarzyszącej tym terapiom. Rzecz jasna, te terapie bardzo się między sobą różniły, jak więc pacjenci i lekarze mogli zareagować na propozycję losowego przyporządkowania do tej lub innej grupy? Badacze nie mieli trudności z identyfikacją możliwych przeszkód, na jakie mogli napotkać lekarze, prezentujący badanie swoim pacjentom. Mogli sobie także wyobrazić, że decyzja o przystąpieniu do badania może być trudna dla pacjentów, którzy muszą wszak zgodzić się na losowe przydzielenie im jednej z trzech tak różnych terapii z różnymi możliwymi powikłaniami.

Na tej podstawie, badacze przygotowali dwuetapowy plan: najpierw badanie wykonalności próby klinicznej, a następnie zastosowanie jego wyników do przeprowadzenia właściwej próby. Wyniki sondy pierwszego etapu wykazały, że badanie jest wykonalne, a większość mężczyzn zgodziłoby się na udział w badaniu trzech różnych terapii (aktywnej obserwacji, leczenia chirurgicznego i radioterapii).¹³⁶

JAK PACJENCI I INNE OSOBY POWINNY BYĆ WŁĄCZANE W PROCES BADAWCZY?

Jest wiele sposobów, w jakie pacjenci i laicy w ogóle angażują się w badania kliniczne. Jak już wspomniano, mogą być inicjatorami takiego ruchu – tymi, którzy zauważają luki w rozumowaniu i potrzebę szukania nowych dróg postępowania. Ich wkład może być wspomagany przez naukowców, mogą bowiem być włączani w jedne etapy badań, lecz w inne nie; mogą brać udział od chwili identyfikacji poszczególnej wątpliwości, poprzez rozpowszechnianie i włączanie wyników projektu w aktualny przegląd tematu; mogą być angażowani na różne sposoby w ramach jednego projektu badawczego. Czasami sami inicjują swoją pracę. Nie ma sztywnej i szybkiej zasady: wybór odpowiedniej strategii czy podejścia zależy od tego, co jest dobre w przypadku danego badania. Jak pokazał przykład badania

dotyczącego miejscowego raka prostaty i podziału odpowiedzialności w podejmowaniu decyzji, metody mogą ewoluować przez cały czas – nawet w czasie trwania badania.

Systematyczny przegląd udziału pacjentów w identyfikację i określenie wagi potencjalnych tematów badań został opublikowany w 2004 roku.¹³⁷ Z tego raportu wynikało, że decydenci w sprawach programów badań dysponują obecnie zebrany doświadczeniem co do angażowania pacjentów do zespołów badawczych, poprzez pośrednią lub bezpośrednią współpracę ze społecznością. Organy organizujące i finansujące badania kliniczne często obecnie pytają o to kandydatów, aby ustalić, jak planują oni włączyć członków społeczności i pacjentów do swoich projektów, dają też badaczom porady, jak i gdzie mogą więcej dowiedzieć się na ten temat.

PRZEWODNIK DOBREJ PRAKTYKI UDZIAŁU PACJENTÓW W BADANIACH

1. Rola pacjentów jest uzgadniana pomiędzy badaczami i pacjentami biorącymi udział w badaniu.
2. Badacze planują budżet proporcjonalnie do kosztów włączenia pacjentów w dane badanie.
3. Badacze szanują różne umiejętności, wiedzę i doświadczenie pacjentów.
4. Pacjentom oferuje się szkolenie i osobiste wsparcie, aby umożliwić im udział w badaniu.
5. Badacze zapewniają sobie odpowiednie umiejętności dla angażowania pacjentów w proces badawczy.
6. Pacjenci są włączani w decyzje o tym, jak uczestnicy badania są rekrutowani i informowani o postępach badania.
7. Udział pacjentów jest opisywany w raportach z badania.
8. Wyniki badania są dostępne dla pacjentów w formie i języku, który mogą oni łatwo zrozumieć.

Adapted from Telford R, Boote JD, Cooper CL.
What does it mean to involve consumers successfully in NHS research?
A consensus study. *Health Expectations* 2004;7:209-20.

Tak też nadchodzi era aktywnego udziału społeczeństwa i pacjentów. Nie są oni dłużej ignorowani lub angażowani jedynie na zasadzie pustego gestu. Jako partnerzy w badaniach, mogą przyczyniać się do lepszego wyboru tematu badań i lepszego przeprowadzania samych badań. Pomimo tego, że pacjenci mogą czasem niechętnie stawać na przeszkodzie rzetelnym badaniom, to pacjenci i lekarze pracujący razem stanowią potężny związek dla wyjaśniania medycznych wątpliwości, dla pożytku każdego z nas.

WAŻNE

- **Pacjenci i naukowcy pracujący razem stanowią potężny związek dla wyjaśniania medycznych wątpliwości, dla pożytku każdego z nas.**
- **Pacjenci mogą wpływać na badania kliniczne skutków terapii.**
- **Udział pacjentów może przyczyniać się do lepszych badań.**
- **Pacjenci mogą czasem nieświadomie przeszkadzać rzetelnemu badaniu.**
- **Aby skutecznie współpracować, pacjenci potrzebują lepszej wiedzy ogólnej o badaniach i lepszego dostępu do informacji.**

PLAN REWOLUCJI

Nie mamy wątpliwości co do znaczenia naukowych badań medycznych dla poprawy jakości i długości naszego życia. Niemniej jednak, w tej książce pokazujemy, jak istniejące „mechanizmy napędowe” badań – komercyjne i akademickie – nie czynią dosyć dla wskazania spraw priorytetowych dla pacjentów. Opieka zdrowotna zawsze będzie pełna wątpliwości, bardziej lub mniej istotnych, a gdzie lepiej zwracać się z nimi, niż do państwowej służby zdrowia, gdzie wszyscy mamy swoje udziały? Jak więc spowodować nadejście takiej rewolucji, żeby wątpliwości w powszedniej opiece zdrowotnej nie były „zamiatane pod dywan”, ale traktowane jak wyzwania do sprostania; w której badania i testy metod leczenia staną się ważną częścią dobrej służby zdrowia?

Zanim nakreślimy nasz plan dla tej rewolucji, pozwolimy sobie dać odczuć Czytelnikowi naszą nadzieję na to, jak może wyglądać rutynowa scenka z podstawowej opieki medycznej w przyszłości.

PRZYPADEK PANA JONESA

Ifor Jones, emerytowany rolnik z górzystej, wiejskiej okolicy północnej Walii, skarży się na ciągle zmęczenie. W końcu decyduje się na wizytę u swojego lekarza rodzinnego. Najpierw sprawdza, czy jego córka będzie mogła zwieźć go do oddalonej o dziesięć mil przychodni, a następnie umawia się na wizytę. Lekarka rozmawia o objawach chorobowych z Iforem i bada go, następnie pobiera krew do badań i wysyła ją do miejscowego szpitala do analizy. Kilka dni później otrzymuje wyniki, które pokazują, że Ifor cierpi na rodzaj niedokrwistości (anemii), będącej wynikiem braku witaminy B12 (tzw. niedokrwistość złośliwa, patrz Rozdział 4). Lekarka dzwoni do Ifora i prosi go o zgłoszenie się na kolejną wizytę.

Podczas kolejnej wizyty lekarka wyjaśnia, że anemia, która została wykryta dzięki badaniom krwi, powinna być dobrze wyleczona zastrzykami (iniekcjami) z witaminą B12, ale wspomina również, że eksperci nie są zgodni co do tego, czy zastrzyki powinny być podawane raz na trzy miesiące, czy częściej. Wywołując na ekranie swojego komputera stronę Narodowej Biblioteki Zdrowia, lekarka pokazuje Iforowi systematyczny przegląd kontrolowanych prób klinicznych porównujących terapię z zastrzyków podawanych z różną częstością. Potwierdza on, że nie wiadomo, czy zastrzyki podawane częściej, niż raz na trzy miesiące mogą skuteczniej znosić uczucie zmęczenia.

Komputer zwraca również ich uwagę na przeznaczoną dla pacjentów informację o kontrolowanej próbie, porównującej różne częstości podawania zastrzyków z witaminą B12 przy anemii złośliwej. Badanie to jest prowadzone przez państwowy Program ds. Badań i Rozwoju. Zostało ono zapoczątkowane, ponieważ kilku lekarzy i pewna liczba pacjentów, zadała pytanie poprzez serwis pytań-i-odpowiedzi medycznych, jak często pacjenci z niedokrwistością złośliwą powinni otrzymywać iniekcje. Jako że zorganizowanie comiesięcznych wizyt w przychodni mogłoby być niewygodne, choć jest szansa, że

skuteczniej poprawiłoby stan Ifora, lekarka pyta go, czy rozważyłby udział w tej próbie klinicznej.

Kiedy badacze i pacjenci planowali badanie porównujące skutki podawania zastrzyków z różną częstością, pacjenci chcieli mieć pewność, że najbardziej dokuczliwe objawy – np. zmęczenie – będą oceniane na równi ze standardowymi testami w kierunku anemii złośliwej. Ifor i jego lekarka ustalili, że udział w tym badaniu będzie bardzo prosty: nie będzie potrzeba więcej informacji niż te, które lekarz normalnie zbiera, aby śledzić przebieg terapii. Co więcej, wstępne wyniki tego badania są spodziewane w ciągu najbliższego roku, co oznacza, że Ifor sam może oczekiwać skorzystania na tych nowych danych.

Lekarka pyta Ifora, czy chciałby wziąć ulotkę informacyjną dla pacjentów i przemyśleć decyzję w domu, ale Ifor decyduje się na uczestnictwo w badaniu już na miejscu. Lekarka wpisuje dane Ifora do chronionego hasłem, poufnego formularza na stronie internetowej badania i w ciągu kilku sekund otrzymuje odpowiedź z centrum koordynacyjnego, że Ifor został losowo przydzielony do grupy otrzymującej zastrzyki raz na trzy miesiące.

Tek też co kwartał, Ifor i lekarka dostają z centrum koordynacyjnego wiadomości sms przypominające, że czas odpowiedzieć na pytania dotyczące objawów Ifora i wysłać próbkę krwi do laboratorium. Laboratorium wysyła wyniki do centrum koordynacyjnego oraz do Ifora i jego lekarki.

Nieco ponad rok później, lekarka i Ifor otrzymują wstępne rezultaty badania. Biorą je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji, czy powinni kontynuować plan kwartalnych zastrzyków, czy też wybrać możliwość częstszych iniekcji. Ifor i jego lekarka przyczynili się w ten sposób do zmniejszenia niepewności dotyczącej sprawy istotnej dla nich obojga.

Ten przykład ilustrujący sposób służenia interesom pacjentów cierpiących na anemię spowodowaną niedoborem witaminy B12 i lekarzy rodzinnych, którzy nie są pewni względnych korzyści różnych opcji leczenia, naświetla kilka ważnych zagadnień. Pomimo, że skuteczne leczenie tego typu anemii zostało opracowane blisko sto lat temu¹³⁸, pytanie o to, jak często podawać witaminę B12 pozostało bez odpowiedzi, ze względu na nikłe zainteresowanie komercyjnych lub akademickich badaczy. Pytanie to mogło przebić się „na wierzch” tylko wówczas, gdy zostało sformułowane i zadane „u podstaw”. W tym szczególnym przypadku potrzeba było niewielkiego dodatkowego wysiłku poza rutynową opieką lekarską, aby otrzymać odpowiedź.

Nasz przykład odnosi się do niepewności dotyczącej skuteczności leczenia choroby przewlekłej, mogącej powodować bardzo przykre dolegliwości. Jednakże to samo proste podejście może być zastosowane do rozwiewania wątpliwości przy innego rodzaju chorobach – od zagrażających życiu nagłych przypadków (jak np. udar), do ustępujących samoistnie, ale dokuczliwych schorzeń, jak np. przeziębienie. Co możemy zrobić, aby zyskać pewność, że opisane powyżej postępowanie stanie się zwykłą praktyką w państwowej służbie zdrowia?

NASZ PLAN

Pojedynczo, żadna z następujących sugestii nie jest rewolucyjna, ani nawet nowatorska. Zebrane razem i promowane zgodnie przez pacjentów i lekarzy, nasze siedem punktów działania składa się na plan rewolucji w stosowaniu i testowaniu sposobów leczenia.

1. Zachęcaj do uczciwości w tych przypadkach, kiedy istnieją wątpliwości dotyczące efektów danej terapii. Przyznanie się do niepewności jest często trudne dla lekarzy, a czasami nie jest chętnie widziane przez pacjentów. W rezultacie ludzie często dostają fałszywe poczucie bezpieczeństwa. Jeśli lekarze i pacjenci mają wspólnie pracować na rzecz lepszej oceny skuteczności metod leczenia, to obie strony muszą być gotowe na przyznanie, że niedostatecznie zbadane terapie mogą wyrządzać poważne szkody; muszą także lepiej zapoznać się z metodami potrzebnymi dla otrzymania wiarygodnych danych. Znalezienie sposobu, aby takie postępowanie stało się rzeczywistością, jest nam bardzo potrzebne.

2. Zawsze bądź gotów otwarcie ukazać sprzeczność pomiędzy „podwójnymi” standardami wyrażania zgody na leczenie w ramach i poza ramami badań klinicznych. Lekarze, którzy są przygotowani na to, aby przyznać istnienie niepewności co do efektów leczenia i uwzględniać je w formalnych porównaniach metod leczenia, są osobami ściślej stosującymi się do zasad współpracy z pacjentami i kolegami w zawodzie. Kiedy istnieje niepewność co do efektów leczenia, normą powinien być udział w kontrolowanych próbach lub innych metodach rzetelnej oceny. Powinniśmy upewnić się, że udział w badaniu efektów leczenia nie będzie przedstawiany jako ryzykowna próba, implikując skuteczność i bezpieczeństwo takiej „standardowej” praktyki.

3. Przyczyniaj się do szerzenia wiedzy, jak oceniać to, wiarygodność twierdzeń na temat skuteczności terapii. Warunkiem zmiany jest większe zaangażowanie społeczne w uświadomienie sobie, w jaki sposób rozmaite błędy i przypadki mogą poważnie zniekształcać dane na temat skuteczności leczenia. Jedną z najważniejszych cech badania naukowego – rozpoznawanie i minimalizacja błędów i zafałszowań – raczej nie jest uważana za „wiedzę ogólną”. Potrzebujemy bardziej zdecydowanych wysiłków w celu zmniejszenia tak istotnej luki w rozumieniu tych zagadnień i uczynieniu ich częścią zwyczajnej edukacji, począwszy od wczesnych lat szkolnych.

4. Staraj się zwiększyć wydajność przygotowywania, aktualizacji i rozprowadzania systematycznych przeglądów danych naukowych z badań skuteczności metod leczenia. Wiele odpowiedzi na palące pytania nt. efektów leczenia może uzyskać szybką odpowiedź dzięki systematycznym przeglądom danych, które już istnieją; dzięki aktualizacji takich przeglądów i wydajnym sposobom rozpowszechniania ich wśród lekarzy i pacjentów. Jeszcze daleka droga dzieli nas od stanu, w którym wiadomości z istniejących wyników badań będą szybko dostępne w systematycznych przeglądach. Powinniśmy nalegać, aby państwowa służba zdrowia uczyniła to jednym ze swoich priorytetów tak, aby zaistniał łatwy i szeroki dostęp do wiarygodnych, syntetycznie opracowanych informacji o efektach różnych terapii.

5. Walcz z naukowymi wykroczeniami i konfliktami interesów wewnątrz społeczności związanej z badaniami klinicznymi. Wiele osób jest bardzo zdziwionych słysząc, że nie wymaga się od naukowców systematycznej analizy już istniejącej wiedzy na dany temat, przy ubieganiu się o fundusze i zezwolenie komisji etycznej na rozpoczęcie nowego badania. Konsekwencje tego są nieuniknione: słabo zaplanowane i po prostu niepotrzebne badania są prowadzone na skalę, która jest nie do zaakceptowania zarówno na gruncie etycznym, jak i naukowym. Powinniśmy wywierać nacisk na sponsorów badań i członków komisji etycznych, aby żadnemu badaczowi nie było wolno rozpocząć nowego badania bez odniesienia się do wyników systematycznych przeglądów już istniejących informacji na dany temat. Co więcej, zatajanie części sprawozdania jest nieetycznym zafałszowaniem wyniku badania. Badacze

powinni być zobowiązani do publikowania wyników wszystkich badań z udziałem pacjentów i wyjaśnienia, co ich odkrycia oznaczają w kontekście już istniejącej całości istotnych informacji w danej dziedzinie.

6. Domagaj się od firm farmaceutycznych lepszych, bardziej kompletnych i znaczących danych na temat skutków metod leczenia. W 2005 roku, parlamentarna Komisja Zdrowia w Wielkiej Brytanii opublikowała wstrząsający raport na temat wpływów przemysłu farmaceutycznego.¹³⁹ Kiedykolwiek w przeszłości kwestionowano siłę i wpływy przemysłu leków, farmaceutyczni giganci odpowiadali w tonie bliskim groźby wycofania się z rynku badań i rozwoju w Wielkiej Brytanii, i wygłaszali złowieszcze przestrogi na temat konsekwencji tego kroku dla ekonomii kraju. Kolejne rządy potulnie słuchały, poddawały się i nie robiły nic, aby przykrócić ekscesy tych firm. Zalecenia Komisji Zdrowia nie powinny zostać zlekceważone. W szczególności, powinniśmy stanowczo domagać się tego, aby wszystkie badania kliniczne były publicznie rejestrowane na samym początku, a wszystkie wyniki publikowane w całości zaraz po ich zakończeniu.

7. Wskazuj i podkreślaj ważność badań dotyczących takich aspektów efektów leczenia, które są uważane za ważne przez lekarzy i pacjentów. Spisy aktywności sponsorów badań i instytucji akademickich są zdominowane przez badania w dziedzinie nauk podstawowych, które raczej nie przyniosą wymiernych korzyści dla pacjentów w przewidywalnej przyszłości, albo przez działania nastawione na maksymalizację zysków firm farmaceutycznych. Badania dotyczące kwestii, które nie dają potencjalnych możliwości zarobienia pieniędzy, chociażby były istotne dla pacjentów, muszą zaciekle walczyć o „swoje pięć minut”, nawet jeśli mają poparcie społeczne. Powinniśmy nalegać, aby państwowa służba zdrowia robiła więcej, aby wybadać, jakie pytania zadają pacjenci i lekarze na temat efektów terapii, a te powinni priorytetowo brać pod uwagę fundatorzy badań, aby rozwiewać ważne dla wszystkich wątpliwości.

PODSUMOWANIE

Rewolucja w badaniu metod leczenia to nadrobienie długotrwałych zaległości. Jeśli lekarze i pacjenci będą działali wspólnie, to kroki, które tu wskazujemy, mogą być z powodzeniem praktykowane. Wy, drodzy Czytelnicy, powinniście stanowczo domagać się zmian – i to od teraz.

PLAN DZIAŁANIA: RZECZY, KTÓRE MOŻESZ ZROBIĆ

- Znajdź i sformułuj pytania o skutkach leczenia, które są dla Ciebie ważne.
- **Od tłumacza:** Używaj oficjalnych stron internetowych poświęconych zagadnieniom nauk medycznych. W Polsce są to np. Polska Strona Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/>), strona Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl/>), strona Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (<http://www.gcppl.org.pl/>), strona polska Światowej Organizacji Zdrowia(http://www.who.un.org.pl/centrum_dokumentacji_who.php)

- i strony angielskojęzyczne: www.library.nhs.uk (strona Narodowej Biblioteki Zdrowia UK), www.nhsdirect.nhs.uk (strona Narodowej Służby Zdrowia UK) i chyba najważniejsza międzynarodowa baza danych rejestracji badań klinicznych: <http://clinicaltrials.gov/> (koordynowana w USA) i <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (koordynowana w Europie). W razie wątpliwości, znajdź na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia adresy i telefony konsultantów lub ważnych jednostek naukowo-badawczych i zwróć się do nich z nurtującym Cię pytaniem. Nie daj odprawić się z kwitkiem! Domagaj się informacji, lub wskazania instytucji, do której możesz się zwrócić.
- Jeśli nie ma wiarygodnych informacji do odpowiedzi na Twoje pytanie, zadaj pytanie w formularzu którejs z wskazanych stron internetowych, czy ktoś obecnie nie przygotowuje systematycznego przeglądu istniejących danych naukowych na interesujący Cię temat, albo czy nie ma jakichś toczących się badań klinicznych odpowiednich dla Ciebie. Jeśli jakieś istnieje, skonsultuj się z www.controlled-trials.com, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> lub <http://www.gcppl.org.pl/> z pytaniem, czy możesz wziąć w nich udział i z kim możesz omówić taką możliwość.
- Zgadź się na udział w próbie klinicznej tylko po pewnych warunkach: (i) jeśli protokół (plan) badania został oficjalnie zarejestrowany na stronie www.controlled-trials.com; (ii) jeśli protokół ten uwzględnia systematyczny przegląd istniejącej wiedzy, który uzasadnia potrzebę przeprowadzenia tego badania; i (iii) jeśli otrzymasz pisemne zapewnienie, że wszystkie wyniki badania będą opublikowane i wysłane do tych uczestników, którzy sobie tego życzą.
- Jeśli nikt nie zdaje się interesować udzieleniem odpowiedzi na Twoje wątpliwości, podaj je pod rozważę do:
Wielka Brytania - the NHS Health Technology Assessment (HTA) Programme (www.ncchta.org), the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; Narodowy Instytut Zdrowia i doskonałości Klinicznej) (www.nice.org.uk), i niektórych organizacji pozarządowych (www.amrc.org.uk)
- **Od tłumacza: Polska** - <http://www.gcppl.org.pl/>, <http://www.mz.gov.pl/>
Strony branżowe/komercyjne w języku polskim: <http://polishpharma.com/>, <http://www.astrazeneca.pl/badaniakliniczne/>, <http://www.rynekzdrowia.pl/>, <http://brilliance.pl/>, http://www.rocche.pl/portal/eipf/poland/portal/pl/badania_kliniczne.
- **Naukowa, międzynarodowa baza danych (ang):** www.pubmed.com
- Ucz się rozpoznawać wątpliwości, mów o tym głośno, zadawaj pytania, szukaj uczciwych odpowiedzi.

- Powiedz swojemu lekarzowi, że chcesz rozmawiać o dowodach na skuteczność Twojego leczenia i wątpliwościach z nim związanych. Możesz znaleźć potrzebne informacje na stronie www.ohri.ca/DecisionAid (strona po angielsku).
- Zachęcaj innych do szerszej edukacji o efektach, przyczynach błędów i zafałszowań, roli przypadku i nalegaj na swoich przedstawicieli w Parlamencie, aby zawarli te wytyczne w podstawach programowych do nauczania w szkołach. Miej zdrowy sceptycyzm co do niepotwierdzonych twierdzeń i doniesień medialnych na temat „przełomów” medycznych; zadawaj odpowiednie pytania, rozmawiaj z przyjaciółmi. Kwestionuj sposoby leczenia stosowane w Twojej rodzinie na podstawie przekonań i „dogmatów”, ale niepopartych rzetelnymi dowodami. Zachęcaj i współpracuj z lekarzami, naukowcami, sponsorami badań i innymi, którzy promują podejmowanie niedostatecznie zbadanych kwestii dotyczących efektów leczenia, jakie uważasz za ważne.

LITERATURA

1. Silverman WA. Where's the evidence? Oxford: Oxford University Press, 1998, p165.
2. Tallis R. Enemies of hope: a critique of contemporary pessimism. London: Macmillan, 1997.
3. Lock S. Medicine in the second half of the twentieth century. In: Loudon I, ed. Western medicine: an illustrated history. Oxford: Oxford University Press, 1997.
4. Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in healthcare. *British Medical Journal* 1988;317:1167–8. Citing Bunker JP, Frazier HS, Mosteller F. Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly*, 1994;72:2225–58.
5. Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3–38.
6. Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45: 3008–11.
7. Office of Technology Assessment. Identifying health technologies that work: searching for evidence. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
8. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. Available from: www.jameslindlibrary.org [accessed 5 December 2005].
9. Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194–5.
10. Melville A, Johnson C. Cured to death: the effects of prescription drugs. London: New English Library, 1983.
11. Anonymous. After practolol [Editorial]. *British Medical Journal* 1977; 17 Dec: 1561–2.
12. Chalmers I. Trying to do more good than harm in policy and practice: the role of rigorous, transparent, up-to-date evaluations. *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 2003;589:22–40.
13. Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C–36C.
14. Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products. *New Scientist* 2004, 6 Mar, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
15. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161–6.
16. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
17. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen PD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433–8.
18. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal* 1997;315:149–53.

19. Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1–3. Citing results of Women’s Health Initiative randomised controlled trial (*Journal of the American Medical Association* 2003;289:3243–53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419–27).
20. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight [Editorial]. *British Medical Journal* 2003;327:1358–59.
21. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment Report* 2000, volume 4, no. 37.
22. Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British Medical Journal* 2003;327:1385–87.
23. Wilks D, Sissons JGP. Infection. In: Tomlinson S, Heagerty AM, Weetman AP, eds. *Mechanisms of disease: an introduction to clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press 1997, pp189–200.
24. Vandenbroucke JP, de Craen AJM. Alternative medicine: a ‘mirror image’ for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:507–13. Citing Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1991;324:429–36 and citing Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996;125:680–7.
25. Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 1955, Oct 31, pp128–32.
26. Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *British Medical Journal* 1999;319:568–71.
27. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681–92.
28. Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 1999, Oct 2.
29. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
30. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
31. Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807–9.

32. Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.
33. Gray JAM. Evidence-based healthcare. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.
34. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
35. Welch HG. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p77.
36. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
37. Hummel S, Paisley S, Morgan A, et al. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment Report* 2003; volume 7, no. 33.
38. Law M. Screening without evidence of efficacy. *British Medical Journal* 2004;328:301–2.
39. Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. *British Medical Journal* 2002;324:431.
40. Wallis C. Atypical cystic fibrosis – diagnostic and management dilemmas. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003;96(suppl 43):2–10.
- 4.1 David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97: 209–10.
42. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *Journal of Pediatrics* 2003;143:707–12.
43. NICE. Guidance on the removal of wisdom teeth, 2000. Available from: www.nice.org.uk/page.aspx?o=526 [accessed 4 December 2005].
44. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354:1229–33.
45. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Journal of the American Medical Association* 1992;268:240–8.
46. Asher R. Talking sense (Lettsonian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958–59. Reproduced in: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
47. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16–20.
48. Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994;308:81–106.
49. Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
50. Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John Murray, pp3–23.
51. Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
52. Lindley RI. Personal communication, 2005.

53. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031–7.
54. Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936–1945. Available from: www.jameslindlibrary.org [accessed 3 January 2006].
55. Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. In: Wennburg JE, McAndrew Cooper M, eds. *The Dartmouth Atlas of Healthcare in the United States*. Hanover, New Hampshire: Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School, 1996, p142. The 1996 edition and the updated 1999 edition are available from: www.dartmouthatlas.org/atlas/atlas_series.shtm [accessed 29 December 2005].
56. Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
57. Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
58. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39–52.
59. General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations. November 1998. Available from: www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp [accessed 6 December 2005].
60. Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266–75.
61. Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. BMJ Books 2001, pp131–3.
62. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650–6.
63. Tobias J, Souhami R. Fully informed consent can be needlessly cruel. *British Medical Journal* 1993;307:119–20.
64. Baum, M. The ethics of randomised controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1995;21:136–7.
65. Thornton H. Why do we need clinical trials? *BACUP News*; issue 30, autumn 1997, p7.
66. de Takats P, Harrison J. Clinical trials and stroke. *Lancet* 1999;353:150.
67. Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266–75.
68. Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.
69. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *British Medical Journal* 1996;313:1390–3.
70. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.

71. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
72. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
73. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
74. Grimwade K, Swingle G, Grimley Evans J. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
75. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865–71.
76. MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, November 19, 2004.
77. Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696–7.
78. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 1998;317:1181–4.
79. Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93–110.
80. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:2457–65.
81. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433–8.
82. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence of exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:45–57.
83. Altman DG. The scandal of poor medical research. *British Medical Journal* 1994;308:283–4.
84. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.
85. Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80–2.

86. Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, Berkholder P, Fishman H. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273–9.
87. Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, et al. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327–39.
88. Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3–8. Available from : <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3> [accessed 12 December 2005].
89. Safeguarding participants in controlled trials [Editorial]. *Lancet* 2000;355:1455–63.
90. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
91. Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516–8.
92. Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
93. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal* 2004;328:514–7.
94. Jones S. Genetics in medicine: real promises, unreal expectations [Milbank report]. New York: Milbank Memorial Fund, 2000. Available from: www.milbank.org [accessed 12 December 2005].
95. Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, et al. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388–95.
96. Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS* 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53–6.
97. Dixon-Woods M, Agarwak S, Jones J, et al. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005;10:45–53.
98. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.
99. Donovan J, Mills N, Smith M, et al. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *British Medical Journal* 2002;325:766–9.
100. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to 'Health in Partnership'

programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, 2002.

101. Longo M, Cohen D, Hood K, et al. Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using Discrete Choice Experiments. *British Journal of General Practice* 2006;56:35–42.

102. Marsden J, Bradburn J. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomised breast cancer trial. *Health Expectations* 2004;7:6–17.

103. Warlow C, Sandercock P, Dennis M, Wardlaw J. Research funding. *Lancet* 1999;353:1626.

104. Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomized trials in the United Kingdom, 1980–2002. *British Medical Journal* 2003;327:1017–9.

105. Relman AS. Publications and promotions for the clinical investigator. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979;25:673–6.

106. Warlow C. Building trial capacity (in a hostile environment). Paper presented at Clinical Excellence 2004, Birmingham, 30 November 2004.

107. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345: 1455–63.

108. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD000196. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

109. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321–8.

110. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–2005. London: Stationery Office, 2005. Available from: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].

111. MRC announces plans for strengthening UK clinical research. MRC Network, Summer 2005.

112. Department of Health. Best research for best health: a new national health research strategy. London: Stationery Office, 2006. Available from www.dh.gov.uk/research

113. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317:235–40.

114. Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247–56.

115. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.

116. Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001;322:519–23.

117. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no.15.
118. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.
119. Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‘patients’ in healthcare research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189–97.
120. Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986;13:155–64.
121. Kushner R. Breast cancer: a personal history and an investigative report. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
122. Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.
123. Faulder C. Always a woman: a practical guide to living with breast surgery. (Published in association with the Breast Care and Mastectomy Association). London: Thorsons, 1992, pp28–9;73;164–6.
124. Breast Cancer Care. Some of the most memorable events and milestones in our history. Available from: http://80.175.42.169/content.php?page_id=1338 [accessed 8 December 2005].
125. Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *British Medical Journal* 1992;305:699–701.
126. Thornton H. The patient’s role in research. [Paper given at The Lancet ‘Challenge of Breast Cancer’ Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices. London: HMSO, July 1995, 112–4.
127. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised doubleblind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871–81.
128. Royal Courts of Justice. In the High Court of Justice, Family Division. Neutral citation [2002] EWHC 2734 (Fam). Cases nos: FD02p01866 & FD02p01867. 11 December 2002.
129. Herceptin and early breast cancer: a moment for caution [Editorial]. *Lancet* 2005;366:1673.
130. Hanley B, Truesdale A, King A, et al. Involving consumers in designing, conducting and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001, 322:519–23.
131. Rice GPA, Incorvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD002002. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].
132. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients’ organisations. *British Medical Journal* 2003;326:1208–10.
133. Consumers’ Association. Who’s injecting the cash? Which? 2003, April, pp24–5.
134. Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of ‘patients’ in healthcare

research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189–97.

135. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415–7.

136. Hamdy FC. The ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment), 2001.

Available from: www.shef.ac.uk/dcsc/medical/urology/research/topic2.html

[accessed 8 December 2005].

137. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no.15.

138. Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Journal of the American Medical Association* 1926;87:470–6.

139. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004–05. London: Stationery Office, 2005. Available from: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].

MATERIAŁY DODATKOWE

CZY CHCESZ DODATKOWYCH INFORMACJI OGÓLNYCH NA TEMAT BADAŃ METOD LECZENIA?

Strony internetowe:

The James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

NHS Choices

www.nhs.uk (wpisz 'research' w okienko search)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org/publications/informationbooklets

DIPEX Foundation

www.healthtalkonline.org

Narodowy Instytut Badań nad Rakiem, USA (US National Cancer Institute)

cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning

Od tłumacza: Strony internetowe w języku polskim zostały wymienione w Rozdziale 8, ale przypomnimy je tutaj

Strony oficjalne:

Polska Strona Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/>),
strona Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl/>),
strona Stowarzyszenia na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce (<http://www.gcppl.org.pl/>),
strona polska Światowej Organizacji Zdrowia
([http://www.who.un.org.pl/centrum dokumentacji who.php](http://www.who.un.org.pl/centrum_dokumentacji_who.php)),

Strony branżowe lub komercyjne w języku polskim:

<http://polishpharma.com/>,
<http://www.astrazeneca.pl/badaniakliniczne/>,
<http://www.rynekzdrowia.pl/>,
<http://brilliance.pl/>,
[http://www.roche.pl/portal/eipf/poland/portal/pl/badania kliniczne](http://www.roche.pl/portal/eipf/poland/portal/pl/badania_kliniczne).

Blogi:

Margaret McCartney blogs.ft.com/healthblog

Ben Goldacre www.badscience.net

Książki:

- Ben Goldacre (2009). *Bad science*. London: Harper Perennial
- Bengt Furberg and Curt Furberg CD (2007). *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer.
- Steven Woloshin, Lisa Schwartz and Gilbert Welch (2008). *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press.
- Dr. Burch (2009). *Taking the medicine*. London: Chatto and Windus.
- Irwig L, Irwig J, Trevena L, Sweet M (2008). *Smart Health Choices*. London: Hammersmith Press.

CZY CHCESZ DODATKOWYCH INFORMACJI NA TEMAT TEGO, CO WIADOMO O SKUTECZNOŚCI METOD LECZENIA?

Dane państwowej służby zdrowia w Wielkiej Brytanii (NHS Evidence)

www.evidence.nhs.uk

CZY CHCESZ INFORMACJI NA TEMAT TEGO, CZEGO NIE WIADOMO O SKUTKACH METOD LECZENIA?

Brytyjska Baza Danych Wątpliwości co do Skutków Terapii (UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments, UK - DUETs)

www.library.nhs.uk/duets

CZY CHCESZ INFORMACJI NA TEMAT PROWADZONYCH BADAŃ WYJAŚNIAJĄCYCH WĄTPLIWOŚCI NA TEMAT SKUTKÓW TERAPII?

Platforma Rejestracji międzynarodowych Prób Klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO International Clinical Trials Registry Platform)

www.who.int/ictpr/en

CZY CHCESZ WŁĄCZYĆ SIĘ W UDOSKONALANIE ZNACZENIA I JAKOŚCI BADAŃ NAD METODAMI LECZENIA?

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Promuje partnerską współpracę między pacjentami i lekarzami w celu identyfikacji i wskazywania ważnych wątpliwości dotyczących skutków metod leczenia.

Strona Narodowego Instytutu Badań nad Zdrowiem - Wielka Brytania (NIHR Health Technology Assessment)

www.ncchta.org/sundry/infosheets/consumers.rtf

Aktywnie włącza użytkowników serwisu na każdym etapie swoich prac.

Sieć Konsumentów Cochrane (Cochrane Consumer Network)

www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

promuje wkład pacjentów w przygotowanie systematycznych przeglądów metod leczenia przez *Cochrane Collaboration*.

Sieć Badań Klinicznych – Wielka Brytania (UK Clinical Research Network)

www.ukcrn.org.uk

CZY CHCESZ SZKOLIĆ SIĘ W PODSTAWACH OCENY BADAŃ MEDYCZNYCH?
Program Umiejętności Krytycznej Oceny (Critical Appraisal Skills Programme)
<http://www.phru.nhs.uk/pages/PHD/CASP.htm>

Organizuje warsztaty i inne źródła wiedzy aby pomóc poszczególnym osobom w rozwoju umiejętności i zrozumienia danych naukowych.

United States Cochrane Center – Stany Zjednoczone
Rozumienie Medycyny Opartej na Dowodach (Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action).

<http://apps1.jhsph.edu/cochrane/CUEwebcourse.htm>

Kurs internetowy zaprojektowany, aby pomóc poszczególnym osobom w zrozumieniu podstaw pojęć i nabycia umiejętności z zakresu medycyny opartej na dowodach

TŁUMACZENIA NINIEJSZEJ KSIĄŻKI

Książka została przetłumaczona na język arabski, chiński, niemiecki, włoski i hiszpański – oraz polski. W celu uzyskania dalszych informacji, wejdź na stronę
www.jameslindlibrary.org

INDEKS

AIDS 64, 65, 81-85

albumina 76

amniocenteza 56, 80

anemia 51, 91

antybiotyki 32, 37, 50, 64, 65, 68

artretyzm 70, 77, 87

arytmia 18, 37

aspiryna 13, 43, 44

astma 17

atak serca 19, 44

badania na zwierzętach 17, 19, 22, 38, 50, 67, 68, 71, 73

badania przesiewowe 12, 27-32, 53

badania/próby kliniczne 14, 15, 19, 22, 24-29, 34, 35-48, 50-52

bakterie 22

barbiturany 16

beta-blokery 17

białaczka 13, 51

błąd 35-48

blonica 13

ból 33, 34, 36, 49-54, 66, 70, 80

chemioterapia 24-29, 54

cholesterol 43

choroba Creutzfeldta-Jakoba 56, 84

choroba szalonych krów 56, 83

choroby serca 13, 17-20, 34, 37, 43, 44, 45, 51, 73, 84

ciśnienie krwi 13, 21, 22, 27, 64

co-trimoxazol 64, 65

cukrzyca 37, 50, 87

cytokiny 22

depresja 16-20

diagnostyka 13, 71, 83

dietylostilboestrol (DES) 15, 16, 37

długość życia 32

DNA 71

dowody 21, 23, 24, 27-29, 32, 34, 37, 38, 44, 47, 67, 82, 85, 86, 96

egzema 20, 21, 47

endarterektomia 63

endotoksyny 22

etyka 56, 60

fizjoterapia 32, 69, 78

glatiramer 85, 86

gorączka płożowa 50, 52

Herceptyna (trastuzumab) 84

HIV - patrz: AIDS

hormonalna terapia zastępcza (HTZ) 19, 20, 39, 44

ibuprofen 69

imatinib 51

insulina 36, 50

interferony 85, 86

James Lind 14, 35, 38, 39, 77, 106, 107

jelita 17, 30, 37, 68

kamienie moczowe 39

kwasy gamma-linolenowe (GLA) 21

laboratoria 71, 73, 92

leki „i ja też” 70, 71

leżenie w łóżku 33, 34

łagodny rozrost prostaty 52, 53

łuszczyca 72

magnez 64, 74, 75

mastektomia 24, 25, 79, 81

menopauza 19, 20, 44

mesmeryzm 41

meta-analiza 47, 67

migdałki 52-54

mózg 13, 19, 40, 50, 51, 56, 63, 67, 75, 83, 85, 87, 88

mukowiscydoza 31, 32, 71

narodowa/państwowa służba zdrowia UK

33, 56, 61, 76, 84, 85, 91-95, 107

neuroblastoma 28, 29

neuroleptyki 65

niedokrwistość - patrz: anemia

niepewność/wątpliwość 49-6

nimodipina 19, 67

noworodek 15, 16, 31, 32, 56

obrzęk 33, 55, 64

odleżyny 35

ogórecznik 21

operacja 13, 20, 23-25, 29, 30, 33, 37, 39,
40, 42, 52, 53, 55, 63, 68, 73
opium 36, 50
osteoporoza 19, 20

penicylina 51
placebo 41, 64, 65, 67-70, 85
płuca 31, 32, 64, 67, 71, 71, 72
pobieranie kosmków kosmówki 56, 79, 80
polio 13
polisiarczan pentozyłu 84
poród 56, 66
praktolol 17
priony 83, 84
przedziały ufności 43, 46
przeszczep 13, 26, 27, 51
przeziębienie 41, 92

radioterapia 24, 25, 54, 55, 73, 89
rak piersi 20, 23-27, 44, 54, 78, 81, 84
rak pochwy 15
rak prostaty 29-31, 53, 73, 89, 90
randomizacja 44, 59, 67, 40, 60
rezonans magnetyczny 13
róża 52
rzucawka ciążowa 63, 64, 75

schizofrenia 13, 43, 65
skany mózgu 50, 85, 86
skóra 17, 20, 52, 72
staw 37, 51, 52, 69
steroidy 20, 47, 67, 69, 75
streptomycyna 51
stwardnienie rozsiane 41, 85, 86
sulfonamidy 50, 52, 64
szkarlatyna 52
szkorbut 14, 35, 38, 39
szpiczak 80
skutki uboczne 13, 17, 20, 22, 23, 29, 43,
44, 64-66, 79, 81, 82, 87

ślepa próba 41
ślepotą 13, 15
śmierć łóżeczkowa 18

talidomid 16, 17, 43, 44
tomografia komputerowa 13
Tysabri (natalizumab) 87

udar 13, 14, 19, 20, 38-40, 50, 63, 67, 73,
74, 88, 89, 92
USG 13

wiesiołek 20, 21, 47
witamina B12 51, 52, 91, 92
witamina C 14
wrzody 13
wstrząs septyczny 21, 22
wycięcie guza 25

zakrzepy 33, 50
zapalenie opon mózgowych 50-52
zespół Downa 30
zęby 32, 33
znieczulenie zewnątrzoponowe 66
zydowudyna 82