



Д-р Бен Голдейкър е не само лекар и епидемиолог, а и най-популярният журналист, пишещ за наука във Великобритания. Учил е в Оксфорд и Лондон, работи за Националната здравна служба. Неговата колонка в „Гардиън“ – „Псевдонауката“ – става основа на

едноименния му бестселър от 2009 г., който завихри буря срещу много от най-популярните в световен мащаб увлечения: магическата козметика, нутриционизма, детоксикациите, мозъчната гимнастика, енергийните гривни, антиоксидантите... От книгата бяха продадени близо половин милион копия само във Великобритания, а в отделната глава, посветена на измамите на фармацевтичните компании, Голдейкър призна, че проблемът изисква много по-сериозно внимание. В „Капаните на фармацевтиката“ Бен Голдейкър изпълнява своето обещание. За разлика от „Псевдонауката“, тук място за хумор и ирония няма. Темата за здравето е смъртоносно сериозна, а текстът на задната корица говори сам по себе си. Още с излизането си книгата предизвика масова обществена реакция и в момента тече 12-месечно правителствено разследване на укриването на данни от клинични изпитвания от страна на фармацевтични компании, започнало именно заради труда на Голдейкър. „Капаните на фармацевтиката“ беше номинирана за „Оруел“, най-престижната награда за политическа литература във Великобритания.

Преводът е направен по изданието:

**BEN GOLDACRE**

**BAD PHARMA**

**FOURTH ESTATE**

**AN IMPRINT OF HARPERCOLLINS PUBLISHERS**

Всички права запазени. Нито една част от тази книга не може да бъде размножавана или предавана по какъвто и да било начин без изричното съгласие на „Изток-Запад“.

Copyright © Ben Goldacre 2012

© Елена Филипова, превод, 2013

© Издателство „Изток-Запад“, 2013

ISBN 978-954-321-217-0

# БЕН ГОЛДЕЙКЪР

---

---

## КАПАНИТЕ на ФАРМАЦЕВТИКАТА

*Как фармацевтичните компании подвеждат лекарите  
и вредят на пациентите*

Превод от английски

*Елена Филипова*

Медицински консултант

*проф. д-р Филип Куманов, гмн*



*До всички заинтересовани*

## СЪДЪРЖАНИЕ

Увод.....	7
1. Липсващите данни.....	17
2. Откъде се вземат новите лекарства? .....	119
3. Капаните на регулаторните органи .....	141
4. Капаните на изпитванията .....	221
5. По-големи, по-прости изпитвания.....	275
6. Маркетингът.....	293
Послеслов: по-добри данни .....	399
Речник .....	425
Благодарности, препоръчителна литература и бележка относно грешките.....	430
Бележки .....	435



## УВОД

Медицината е опропастана. И аз искрено вярвам, че ако пациентите и обществеността разберат какво се прави с тях – какво са позволили лекарите, учените и регулаторните органи, – те ще се разгневят. Това можете да прецените само вие.

Ние обичаме да си представяме, че медицината се основа на доказателства, а резултатите – на безпристрастни проверки. В действителност тези проверки често имат дълбоки недостатъци. Обичаме да си представяме, че лекарите са запознати с изследователската литература, докато в действителност голяма част от нея остава скрита за тях от страна на фармацевтичните компании. Обичаме да си представяме, че лекарите са добре образовани, докато в действителност голяма част от тяхното образование се финансира от фармацевтичната промишленост. Обичаме да си представяме, че регулаторните органи допускат на пазара само ефикасни лекарства, докато в действителност те одобряват безнадеждни лекарства, чиито данни за странични ефекти са безцеремонно укрити от погледа на лекарите и пациентите.

Ще ви разкажа как действа медицината, и то само на една страница, в един абзац, който ще ви се стори толкова абсурден, толкова нелепо ужасяващ, че като го прочетете, ще си помислите, че сигурно преувеличавам. Ще видим, че цялата организация на медицината е опропастана, тъй като данните, въз основа на които вземаме решенията си, са безнадеждно и систематично изопачавани – а това не е дреболия. Защото в медицината лекарите и пациентите използват абстрактните данни, за да вземат решения в истинския свят от плът и кръв.

Ако тези решения бъдат насочени погрешно, те могат да доведат до смърт, страдание и болка.

Това не е някаква плоска история за карикатурно зло и в нея няма да има теории на конспирацията. Фармацевтичните компании не пазят скрита тайната за лечението на рака, нито ни убиват с ваксини. В подобни истории има в най-добрия случай поетична истина: всички ние интуитивно знаем – от откъслеците, които сме подочули, – че нещо не е наред в медицината. Но повечето от нас, в това число и лекарите, не знаят какво точно.

Тези проблеми са се опазили от общественото внимание, тъй като са прекалено сложни, за да бъдат обхванати с едно кратко афористично изречение или дори с 3000 думи. Затова и са останали нерешени от политиците, поне до известна степен; затова и сега държите в ръцете си книга с над 400 страници. Хората, на които би трябвало да разчитате да решат тези проблеми, са предали очакванията ви и тъй като трябва да вникнете добре в даден проблем, за да можете да го решите лично, тази книга съдържа всичко, което трябва да знаете.

И така, за да е ясно – цялата книга е обстойна защита на всяко едно твърдение от следващия абзац.

Лекарствата се тестват от хората, които ги произвеждат; чрез лошо организирани изпитвания върху отчайващо малък брой необичайни непредставителни пациенти; и се анализират с помощта на методи, които още по самата си организация са деформирани така, че да преувеличават ползите от тях. Не е изненадващо, че тези изпитвания обикновено дават резултати, благоприятни за производителя. Когато изпитванията пък не се харесват на компаниите, те имат пълното право да ги скрийт от лекарите и пациентите – в крайна сметка виждаме само изкривена картина на истинските въздействия на лекарството. Регулаторните органи виждат повечето от данните от изпитванията, но само от началните етапи от пътя на лекарството, а дори и тогава те не дават тези данни на лекарите и пациентите, нито на други държавни органи. Изкривените данни след това се съобщават и прилагат по изкривен начин. През четиридесетте си години практика след завършване на медицинското училище лекарите се осведомяват какво действ-



ва от случайни приказки, от търговски представители, колеги или списания. Колегите обаче може да получават заплащане от фармацевтичните компании – често необявено, – списанията също, а и пациентските групи. Най-накрая, научните статии, които всички смятат за обективни, често са планирани и написани от хора, които работят директно за компаниите, без да го разкриват. Понякога цели научни списания са просто притежавани от някоя фармацевтична компания. И за капак на всичко: за някои от най-значимите и отдавнашни проблеми в медицината нямаме представа кое е най-доброто лечение, защото не е в ничий финансов интерес да се провеждат каквито и да било изпитвания. Това са трайни проблеми и макар някои хора да твърдят, че са ги решили, всъщност те не са успели; така че проблемите си остават и дори става още по-зле, защото се твърди, че вече всичко е наред.

Това са доста неща за отстояване, а подробностите са много по-ужасяващи, отколкото става явно от горния абзац. Има някои конкретни истории, които ще ви накарат сериозно да се усъмните в почтеността на конкретните хора; има други, които ще ви разгневят; и трети, които подозирам, че много ще ви натъжат. Надявам се обаче накрая да разберете, че това не е книга за лоши хора. Всъщност възможно е добри хора в превратно проектирани системи неволно да извършват действия, нанасящи голяма вреда на непознати, понякога без дори да го съзнават. Настоящите закони – за компании, лекари и изследователи – създават изкривени стимули; а ние ще имаме повече сполука, ако поправим тези опропадени системи, отколкото някога бихме имали, ако се опитваме да изчистим света от алчността.

Някои хора ще кажат, че тази книга е атака срещу фармацевтичната промишленост, и, разбира се, това си е така. Но тя не е само атака и не е безусловна. Предполагам, че повечето хора, които работят в този бранш, са в основата си добросърдечни, а и няма лечение без лекарства. Фармацевтичните компании по света са създали едни от най-невероятните нововъведения през последните петдесет години, спасявайки хора в епични мащаби.

Това обаче не им дава право да крият данни, да подвеждат лекарите и да вредят на пациентите.

Днес, когато някой учен или лекар ви каже, че работи за фармацевтичната индустрия, той често го прави с леко смутен вид. Аз искам да работя за един свят, в който лекарите и учените могат да гледат с открит оптимизъм на сътрудничеството си с индустрията, за да подобряват леченията и състоянието на пациентите. Това ще изисква големи промени, а някои от тях отдавна са на дневен ред.

За тази цел, тъй като историите, които ви разказвам, са толкова тревожещи, съм се опитал да отида отвъд простото документиране на проблемите. Там, където има очевидни решения, съм обяснил какви са те. Освен това в края на всяка глава съм включил и някои предложения какво можете да направите вие, за да подобрите нещата. Те са съобразени с това какъв сте: лекар, пациент, политик, изследовател, регулаторен орган или фармацевтична компания.

Преди всичко обаче бих искал да не изпускате от поглед едно нещо – това е научно-популярна книга. Триковете и изопаченията, документиращи на тези страници, са прелестни, засукани и възхитителни в тънкостите си. Истинският мащаб на тази убийствена катастрофа се разкрива напълно само когато се разнищят подробностите. Почтената наука е била изопачена в промишлени мащаби, но това е станало постепенно и се е развило естествено с течение на времето. Всичко това е било извършено от обикновени хора, а много от тях може дори да не знаят какво са направили.

Искам да ги намерите и да им кажете.

## КАКВО СЛЕДВА?

Тази книга следва проста траектория.

Започваме със защита на основното ни твърдение: изследванията, спонсорирани от фармацевтичната промишленост, е по-вероятно да дадат резултати, благоприятни за лекарството на спонсора – нещо, което е доказано отвъд всякакви съмнения от съвременните изследвания. В този раздел ще се срещнем за пръв път и с идеята за „систематичен обзор“

– непредубедено проучване на всички данни по даден въпрос. Той е най-качественият тип информация, която може да бъде използвана, и там, където съществуват, систематичните обзори са използвани за доказателства навсякъде в настоящата книга; отделни изследвания са описани само за да ви дадат по-осезателна представа как е било проведено изследването или как е била извършена поразията.

После ще видим как фармацевтичната промишленост успява да създаде всичките тези положителни изпитвания за лекарствата си. Първата ни спирка е да направим преглед на фактите, които показват, че неблагоприятните данни от изпитвания могат просто да бъдат скрити от лекарите и пациентите. Компаниите имат пълното право да проведат седем изследвания, а да публикуват двете положителни, и това поведение е нещо общоприето. Нещо повече – това се случва във всички области на науката и медицината: от базовите лабораторни изследвания, където селективното публикуване пълни литературата с фалшиви положителни резултати, губейки времето на всички; през първоначалните изследователски изпитвания, при които данните, че лекарствата може да са опасни, са скривани; та чак до големите изпитвания, които се използват за формиране на всекидневната клинична практика. Тъй като толкова много данни от изпитвания остават скрити за лекарите и пациентите, няма как да добием ясна представа за истинските ефекти от леченията, които прилагаме всеки ден в медицината. Историите в този раздел преминават от антидепресантите през статините, противораковите лекарства и хапчетата за отслабване и стигат до „Тамифлу“. Правителствата по цял свят са похарчили милиарди долари, за да се запасят с това противогрипно лекарство заради страха от пандемия, и все пак данните дали то намалява смъртността и заболяемостта от пневмония са скривани от нас и до ден днешен.

След това ще отстъпим крачка назад, за да видим откъде се вземат лекарствата. Ще разгледаме процеса на разработка на едно лекарство – от момента, в който някой измисли нова молекула, през тестовете в лабораториите, после върху животни, първите тестове върху хора и след това началните изпитвания, които са необходими, за да се покаже, че лекар-

ството действа при пациентите. Тук ще откриете, подозирам, някои изненади. Рисковите лекарствени тестове от типа „за пръв път върху хора“ се провеждат върху бездомници; нещо повече – цели клинични изпитвания се изнасят в чужбина, ново положение, възникнало внезапно едва през последните две-три години. Това повдига сериозни морални проблеми, защото участниците в изпитванията от развиващите се страни в повечето случаи едва ли ще имат възможност да се възползват от скъпите нови лекарства; то обаче повдига и интересни нови проблеми, свързани с надеждността на данните.

След това ще разгледаме законовите изисквания и обръчите, през които ще трябва да скочите, за да поставите лекарството си до пазара. Ще видим, че летвата е поставена доста ниско – лекарствата трябва само да докажат, че са по-добри от нищо, дори и когато на пазара вече съществуват високо-ефикасни лечения. Това означава, че на истински пациенти се дават залъгващи плацебо хапчета без никаква смислена причина, а също и че на пазара се появяват лекарства, които са по-лоши от вече наличните средства. Ще видим, че компаниите нарушават обещанията си да направят проследяващи изследвания и че регулаторните органи ги оставят да им се разминат. Ще видим освен това как данните за страничните ефекти и ефикасността могат да бъдат укривани от регулаторните органи и как тези органи на свой ред са маниакално потайни и крият данните, с които все пак разполагат, от лекари и пациенти. И накрая ще видим вредата, нанасяна от тази потайност: многото очи често пъти са далеч по-зорки в забелязването на проблеми около лекарствата, а едни от най-страшните вреди са били пропускани от регулаторните органи и са били открити само от учени, принудени да се борят упорито за достъп до данните.

След това ще направим една обиколка из „лошите изпитвания“. Изкушаващо е да се приеме, че простото клинично изпитване винаги е безпристрастна проверка на дадено лечение – и ако е проведено правилно, то е такова. С течение на годините обаче са били въведени няколко фокуса, които позволяват на изследователите да надценяват и преувеличават ползите от леченията, които изпробват. Когато стигнете дотук,

може да си помислите, че някои от тези номера са невинни грешки; но честно казано, макар да се съмнявам в това, повече ме интересува колко хитро са скроени те. И по-важното, ще видим колко очевидни са тези фокуси и как хора, които би трябвало да са по-наясно с всяка стъпка по веригата – от комисиите по етика та чак до научните списания – са позволили на компаниите и изследователите да вземат участие в тези възмутителни изопачавания.

След кратко отклонение, в което се обсъжда какво би могло да се направи по някои от проблемите с некачествените и липсващите данни, ще продължим към маркетинга, върху който са съсредоточавали вниманието си повечето предишни книги за фармацевтичните компании.

Тук ще видим как фармацевтичните компании харчат десетки милиарди лири всяка година в опити да променят решенията на лекарите относно лечението – всъщност те харчат двойно повече за маркетинг и реклама, отколкото за изследвания и разработки на нови лекарства. Тъй като всички искаме лекарите да предписват лекарствата въз основа на факти, а фактите са общовалидни, има само една възможна причина за такива огромни разходи: да бъде изкривена практиката, основаваща се на факти. Всички тези пари идват директно от пациентите и държавата, така че ние самите плащаме за тази привилегия. Лекарите прекарват четиридесет години в практикуване на медицина, без почти никакво официално обучение след като веднъж са завършили. Медицината се променя изцяло за четири десетилетия и докато се мъчат да останат в крак с нея, лекарите са затрупвани с информация: от реклами, които представят подвеждащо ползите и рисковете на новите лекарства; от търговски представители, които шпионират поверителните лични картони на пациентите; от колеги, които тихомълком получават заплащане от фармацевтичните компании; от „обучения“, спонсорирани от фармацевтичния бранш; от статии в независими „научни“ списания, които тихомълком са писани от служители на фармацевтичната компания; и още по-лошо.

Най-накрая ще видим какво може да се направи. Докато измамата на маркетинговия натиск може да бъде игнорирана

от един етичен лекар, проблемите, породени от изкривените данни, засягат всички – без изключение. И най-скъпите лекари в света могат да вземат решения за вашето здраве само въз основа на данните, които са им достъпни, и никой няма специален вътрешен достъп. Ако тези данни са изкривени, значи всички ние сме изложени на предотвратими страдания, болка и смърт. Цялата система трябва да бъде поправена, а дотогава всички ние сме наистина на един и същ хал.

### **КАК ТРЯБВА ДА СЕ ЧЕТЕ ТАЗИ КНИГА?**

Съвсем съзнателно не съм се престаравал да обяснявам всеки медицински термин, за да спестя място и да избегна отклоненията – това не значи, че сте изпуснали нещо. Ако някой симптом например не е обяснен или дефиниран, това означава, че наистина нямате нужда от тази подробност, за да разберете историята; оставил съм все пак засуканата дума, за да помогна на медиците или учените да се ориентират и да им посоча връзката на общия принцип с някаква специфична част от медицината. Акронимите и съкращенията са обяснявани в движение и са използвани след това в произволен ред, защото така говорят хората в реалния свят. В края на книгата има речник с някои от общите понятия – в случай че не четете разделите подред, – но в него няма нищо, което да не се появява в основния текст.

По същия начин не съм дал пълните имена на повечето клинични изпитвания, защото те традиционно са познати със съкращенията си, а и много от медицинските учебници също не си правят този труд: „изпитването ISIS“, „изпитването CAST“ в съзнанието на повечето лекари и учени са истинските названия. Ако много се интересувате, можете да ги потърсите онлайн или в бележките в края на книгата, но те нямат отношение към удоволствието или разбирането на аргументите в настоящата книга. Лекарствата са по-различен проблем, защото те имат две имена: генерично име, което е коректното научно название на молекулата, и след това тър-

говско име, използвано от компанията производителка за опаковката и рекламата, като обикновено то е по-запомнящо се. По принцип лекарите и учените смятат, че трябва винаги да използвате научното име, защото то ви казва нещичко за класа на молекулата и не е толкова двусмислено, докато журналистите и пациентите по-често използват марковите имена. Всички обаче са непоседователни в употребата си на едното или другото название, а в настоящата книга – и аз също. И отново, това просто отразява начина, по който хората говорят за лекарствата в реалния свят.

В края на книгата са дадени справки за всички разисквани конкретни изследвания. Там, където е имало избор, съм се опитал да подбера статии от списания с отворен достъп, така че да могат да бъдат прочетени безплатно от всеки. Постарал съм се да включа в бележките и статии, които дават добра обща представа за областта, или хубави книги по темата, за да можете да прочетете повече за цели области, ако пожелаете.

И накрая: това е донякъде област, в която трябва да знаете всичко, за да разберете как влияе то на всичко друго. Положил съм извънредни усилия да представя идеите в най-добрата последователност, но ако целият този материал е съвсем нов за вас, може да забележите някои допълнителни връзки – или да усетите дълбоко в себе си още по-голямо възмущение, – когато го прочетете втори път. Не съм предпоставял никакви предварителни познания. Предпоставил съм обаче, че ще сте готови за малко интелектуален напън тук-там. Някои от тези неща са трудни. Тъкмо затова тези проблеми са били пренебрегвани и тъкмо затова се наложи да ви ги обяснявам тук, в тази книга. Ако искате да хванете някого по бели гащи, трябва да идете у тях.

Приятно четене.

*Бен Голдейкър,  
август 2012 г.*





# 1.

## ЛИПСВАЩИТЕ ДАННИ

### СПОНСОРИТЕ ПОЛУЧАВАТ ОТГОВОРА, КОЙТО ИСКАТ

Преди да започнем, трябва да разсеем всякакви съмнения относно едно нещо – финансираните от фармацевтичната промишленост изпитвания е по-вероятно да дадат положителен, благоприятен резултат, отколкото независимо финансираните. Това е основната ни предпоставка и ви предстои да прочетете една много кратка глава, защото това е едно от най-добре документирани явления в разрастващата се област на „проучването на проучвания“. Тя стана и доста по-лесна за изучаване през последните години, защото правилата за обявяване на промишленото финансиране станаха малко по-ясни.

Можем да започнем с нещо по-ново. През 2010 г. трима изследователи от Харвард и Торонто открили всички изпитвания, занимаващи се с пет големи класа лекарства – анти-депресанти, лекарства за язва и т.н., – а после проверили две ключови характеристики: дали изпитванията имат положителни резултати и дали са финансирани от фармацевтичната промишленост?<sup>1</sup> Открили общо над 500 изпитвания: 85% от промишлено финансирани изследвания били положителни, докато от държавно финансирани само 50% били такива. Това е значителна разлика.

През 2007 г. изследователи прегледали всички публикувани изпитвания, занимаващи се с проучване на ползата от един статин.<sup>2</sup> Статините са понижавачи холестерола лекар-

ства, които намаляват риска да получите инфаркт, изписват се в много големи количества и ще заемат видно място в настоящата книга. Това изследване открило общо 192 изпитвания, които или сравнявали един статин с друг, или сравнявали статин с друг вид лечение. След като направили проверка за някои други фактори (ще се задълбаем в значението на това по-нататък), изследователите открили, че при финансираните от промишлеността изпитвания имало 20 пъти по-голяма вероятност да дадат резултати, благоприятни за тестваното лекарство. И отново – това е много голяма разлика.

Ще разгледаме още един пример. През 2006 г. изследователи проучили всички изпитвания на психиатрични лекарства в четири научни списания в течение на десетгодишен период, като открили резултати от общо 542 изпитвания. Спонсорите от промишлеността получавали благоприятни за своето лекарство резултати в 78% от случаите, докато независимо финансираните изпитвания давали положителен резултат в 48% от случаите. Ако сте конкурентно лекарство, изправено срещу лекарството на спонсора в някакво изпитване, няма да ви е никак лесно – вие ще спечелите само в мизерните 28% от случаите.<sup>3</sup>

Това са печални, стряскащи резултати, но те идват от отделни единични проучвания. Когато в някаква област има много изследвания, винаги е възможно някой – като мен например – да подбере черешките сред резултатите и да представи пристрастна картина. Аз бих могъл фактически да правя точно онова, в което обвинявам фармацевтичната промишленост: да ви разказвам само за изследванията, които подкрепят моята теза, скривайки от вас успокоителните проучвания.

За да се предпазят от този риск, изследователите са измислили систематичния обзор. Ще го разгледаме по-подробно малко по-нататък (стр. 30), тъй като той е в сърцевината на съвременната медицина, но в същността си един систематичен обзор е нещо просто: вместо да чопкате из изследователската литература, съзнателно или несъзнателно подбирайки оттук-оттам статии, които подкрепят предварителните ви убеждения, вие предприемате систематичен научен подход към самия процес на търсене на научни данни, с което гаран-

тирате, че вашите данни са възможно най-пълни и представителни за всички изследвания, които някога са били правени. Систематичните обзори са много, много изнурителни. През 2003 г. по съвпадение бяха публикувани два такива, и двата занимаващи се тъкмо с въпроса, който ни интересува. Те взели всички публикувани някога изследвания, които проверявали дали промишленото финансиране е свързано с благоприятни за промишлеността резултати. Всеки от тях предприел леко различен подход към откриването на изследователски статии, но и двете установили, че при промишлено финансираните изпитвания като цяло било около четири пъти по-вероятно да бъдат съобщени положителни резултати.<sup>4</sup> Един следващ обзор през 2007 г. разгледал новите изследвания, публикувани през четирите години след тези два първоначални обзора – той открил още 20 работи и всички те, с изключение на две, показвали, че спонсорираните от промишлеността изпитвания е по-вероятно да съобщят благоприятни резултати.<sup>5</sup>

Излагам тези факти подробно, защото искам да е абсолютно ясно, че по въпроса няма никакво съмнение. Спонсорираните от фармацевтичната промишленост изпитвания дават благоприятни резултати и това не е мое мнение или догадка въз основа на случайно бегло изследване. Това е много добре документиран проблем и той е бил изследван обстойно, без някой да се намеси и да предприеме ефективни действия, както ще видим.

Има едно последно изследване, за което искам да ви разкажа. Оказва се, че този модел, при който промишлено финансираните изпитвания е неимоверно по-вероятно да дадат положителни резултати, се запазва дори и когато оставите настрана публикуваните научни статии и вместо това погледнете докладите от изпитвания, изнасяни на научни конференции, където данните често пъти се появяват за пръв път (всъщност, както ще видим, понякога резултатите от изпитванията се появяват само на някоя научна конференция и с много малко информация за това как е било проведено изследването).

Фрайс и Кришнан проучили всички научни резюмета, представени на срещите на Американския колеж по ревматология през 2001 г., които докладвали за някакво изпитване и

съобщавали за промишлено спонсорство, за да установят какъв е процентът на резултатите, благоприятни за лекарството на спонсора. Предстои една малка кулминация и за да я схванете, ще трябва да обясним накратко как изглежда една научна статия. По принцип разделът с резултатите е обширен: дадени са необработените числа за всеки резултат и за всеки възможен причиняващ фактор, но не само като необработени стойности. Дадени са и „интервалите“, изследвани са евентуално подгрупи, проведени са статистически проверки и всяка подробност от резултата е представена под формата на таблица, а после и в по-кратка разказна форма в текста, обясняваща повечето важни резултати. Този дълъг процес обикновено е разпространен на няколко страници.

При Фрайс и Кришнан [2004 г.] това ниво на обстоятелственост било излишно. Разделът с резултатите е едно-единствено просто и – както ми се струва – доста пасивно-агресивно изречение:

Резултатите от всички рандомизирани контролирани изпитвания (45 от 45) са благоприятни за лекарството на спонсора.

Това крайно откритие има интересен страничен ефект за онези, които се интересуват от пестящи време съкратени процедури. Тъй като всяко промишлено спонсорирано изпитване дава положителен резултат, то това е всичко, което ви е нужно да знаете за някакъв труд, за да прогнозирате резултата му: ако е финансиран от промишлеността, можете да сте напълно сигурни – изпитването е установило, че лекарството е чудесно.

Как се случва това? Как промишлено спонсорираните изпитвания почти винаги успяват да постигнат положителен резултат? Това се дължи, доколкото може да се установи, на съчетание от фактори. Понякога изпитванията крият недостатъци още по самата си организация. Можете да сравнявате новото си лекарство с нещо, за което знаете, че не струва – съществуващо лекарство в неподходяща доза, може би, или пък плацебо захарно хапче, което не прави почти нищо. Можете да подберете пациентите си много внимателно, така че да има по-голяма вероятност те да отбележат подобрение с вашето

лечение. Можете да надникнете в резултатите още по средата на изпитването и да го спрете по-рано, ако изглеждат добре (което – поради интересни причини, които ще разгледаме по-нататък, – е статистическа отрова). И тъй нататък.

Преди да стигнем до тези любопитни методологически врътки и шашми, тези побутвания и подръпвания, които пречат на едно изпитване да бъде безпристрастна проверка на това дали някакво лечение действа или не, тук имаме нещо много по-простичко.

Понякога фармацевтичните компании провеждат много изпитвания и когато видят, че резултатите са неблагоприятни, просто пропускат да ги публикуват. Това не е нов проблем и не е ограничен само до медицината. Всъщност въпросът с отрицателните резултати, потънали в неизвестност, засяга почти всеки край на науката. Той изкривява резултатите в толкова различни области като мозъчната томография и икономиката, подиграва се с всичките ни усилия да изключим тенденциозността от изследванията си и въпреки всичко, което регулаторни органи, фармацевтични компании и дори някои учени ще ви кажат, това е проблем, който е бил оставен нерешен в течение на десетилетия.

Всъщност той е толкова дълбоко вкоренен, че дори и да го решим днес – още сега, напълно, завинаги, без никакви недостатъци или пропуски в законодателството ни, – това пак няма да ни помогне, защото пак ще практикуваме медицината, бодро вземайки решения относно най-доброто лечение въз основа на десетилетията медицински данни, които – както вече видяхте – са изкривени в самата си основа.

Но има път напред.

## **ЗАЩО СА ВАЖНИ ЛИПСВАЩИТЕ ДАННИ?**

Ребоксетин е лекарство, което аз самият съм предписвал. Другите лекарства не бяха помогнали на този конкретен пациент, така че искахме да пробваме нещо ново. Бях прочел данните от изпитването, преди да напиша рецептата, и бях

открил само добре организирани безпристрастни проверки с внушителни положителни резултати. Ребоксетинът беше по-добър от плацебо и толкова добър, колкото и всеки друг анти-депресант при преките сравнения. Той е одобрен за употреба от Регулаторната агенция за лекарства и здравни продукти (РАЛЗ), която контролира всички лекарства във Великобритания. Милиони дози от него се предписват всяка година по цял свят. Ребоксетинът очевидно беше безопасно и ефикасно лечение. Двамата с пациента обсъдихме накратко данните и се съгласихме, че това е подходящото лечение, което да пробваме сега. Аз подписах един лист – рецепта, с което заявявах, че искам моят пациент да получи това лекарство.

Само че и двамата сме били подведени. През октомври 2010 г. група изследователи най-после успели да съберат всички изпитвания, правени някога с ребоксетин.<sup>6</sup> Чрез дълъг процес на проучвания – като преровили научните списания, но и упорито отправяли искания за данни към производителите и събирали документи от регулаторните органи – те успели да съберат всички данни – както от публикуваните изпитвания, така и от онези, които никога не се били появявали в научни статии.

Когато всички тези данни били събрани, се очертала шокираща картина. Имало седем проведени изпитвания, сравняващи ребоксетина с плацебо. Само едно, проведено с 254 пациенти, имало ясен положителен резултат и то било публикувано в научно списание, за да го четат лекари и изследователи. Проведени били обаче още шест изпитвания с почти десет пъти повече пациенти. Всички те показвали, че ребоксетинът не е по-добър от залъгващо захарно хапче. Никое от тези изпитвания не било публикувано. Аз си нямах представа за съществуването им.

Става и по-зле. Изпитванията, сравняващи ребоксетин с други лекарства, разкривали съвсем същата картина: три малки изследвания с общо 507 пациенти показали, че ребоксетинът е толкова добър, колкото и всяко друго лекарство. Всички те били публикувани. Но данните от изследвания с 1657 пациенти останали непубликувани, а тези непубликувани данни показвали, че пациентите на ребоксетин били по-зле от онези

на други лекарства. И не стига това, ами по-нататък идвали данните за страничните ефекти. Лекарството изглеждаше добре в изпитванията, които се бяха появили в научната литература – но когато видяхме непубликуваните изследвания, се оказа, че е по-вероятно пациентите да усетят странични ефекти, по-вероятно да престанат да вземат лекарството и по-вероятно да се оттеглят от изпитването заради странични ефекти, ако са вземали ребоксетин, а не някой от конкурентите му.

Ако имате изобщо някакво съмнение дали историите в тази книга бъдат в мен гняв – а обещавам ви, че каквото и да стане, ще се придържам към фактите и ще се стремя да давам безпристрастна картина на всичко, което знам, – трябва да погледнете само този случай. Аз бях направил всичко, което се очаква от един лекар. Прочетох всички статии, оцених ги критично, разбрах ги, обсъдих ги с пациента и заедно взехме решение, основаващо се на данните. В публикуваните данни ребоксетинът беше безопасно и ефикасно лекарство. В действителност той не беше по-добър от захарно хапче и дори още по-зле – повече вредеше, отколкото помагаше. Като лекар бях направил нещо, което с оглед на всички факти в крайна сметка беше навредило на пациента ми, просто защото неблагоприятните данни бяха останали непубликувани.

Ако намирате това за смайващо или възмутително, пътешествието ви едва започва. Тъй като в случая никои не е нарушил никакъв закон, ребоксетинът още е на пазара, а системата, позволила всичко това да се случи, още действа за всички лекарства във всички страни по света. Отрицателните данни изчезват – за всички лечения, във всички области на науката. Регулаторните органи и професионалните организации, от които можем основателно да очакваме да заклеймят подобни практики, са подвели очакванията ни.

След няколко страници ще разгледаме литературата, която доказва това отвъд всякакво съмнение, като показва, че „селективното публикуване“ – процесът, при който отрицателните резултати остават непубликувани, – е ендемичен за цялата медицинска и научна сфера и че регулаторните органи не са оправдали очакванията ни да направят нещо по въпроса, въпреки десетилетията натрупани данни, разкриващи маща-

бите на проблема. Но преди да стигнем до тези проучвания, искам да усетите последиците им, затова трябва да се зами-слим защо са от значение липсващите данни.

Данните са единственият начин, по който можем да разберем дали нещо действа – или не действа – в медицината. Ние процедираме, като тестваме нещата колкото се може внимателно в преки сравняващи изпитвания и събираме *всички* данни. Тази последна стъпка е решаваща: ако скрия от вас половината данни, ще ми е много лесно да ви убедя в нещо, което не е вярно. Ако например подхвърля една монета сто пъти, но ви кажа само за резултатите, когато се е паднало ези, мога да ви убедя, че това е монета с две страни ези. Но това не означава, че наистина имам такава монета: то означава, че ви подвеждам, а вие сте глупак, че ме оставяте да ми се размине. Точно такава е положението, което допускаме в медицината и винаги е било така. Изследователите са свободни да проведат толкова изпитвания, колкото си искат, а после да изберат кои да публикуват.

Последиците от това надхвърлят простото подвеждане на лекарите относно ползите и вредите на интервенциите върху пациентите, надхвърлят и сферата на изпитванията. Медицинските изследвания не са абстрактно академично занимание – те засягат хора, така че всеки път, когато пропускаме да публикуваме някакво проучване, ние излагаме истински, живи хора на излишно, предотвратимо страдание.

## TGN 1412

През март 2006 г. шестима доброволци пристигнали в една лондонска болница, за да вземат участие в изпитване. Това бил първият път, когато едно ново лекарство, наречено TGN1412, било изпробвано върху хора, и те щели да получат по 2000 лири на калпак.<sup>7</sup> След един час шестимата мъже усетили главоболие, болки в мускулите и прилошаване. По-нататък нещата се влошили още повече: висока температура, неспокойствие, периоди, в които забравяли кои са и къде са. Скоро те вече се тресали, пламнали, пулсът им се учестявал, кръвното им падало. И тогава – кризисен момент: един от тях изпад-



нал в дихателна недостатъчност, нивата на кислород в кръвта му падали бързо, докато белите му дробове се пълнели с течност. Никой не знаел защо. Кръвното налягане на друг паднало до 65/40, той престанал да диша нормално, бил откаран по спешност в интензивното, упоен, интубиран, механично вентилиран. В рамките на един ден състоянието на всичките шестима се влошило катастрофално: течност в белите дробове, мъчителна дишане, бъбречна недостатъчност, кръвта им се съсирвала неудържимо из цялото тяло, а белите им кръвни клетки изчезвали. Лекарите хвърлили всичко, което можели, за да ги спасят: стероиди, антихистамини, имунно-системни рецепторни антагонисти. Всичките шестима били вентилирани в интензивното отделение. Спрели да отделят урина; всичките били сложени на диализа; кръвта им била сменяна, отначало бавно, после бързо; имали нужда от плазма, червени кръвни клетки, тромбоцити. Треската продължавала. Един от тях развил пневмония. А после кръвта престанала да стига до краищата на крайниците им. Пръстите на ръцете и краката им почервенели, после покафенели, после почернели, а след това започнали да гният и да умират. С героични усилия всичките шестима оцелели – тоест поне останали живи.

Министерството на здравеопазването свика експертна научна група, за да се опита да разбере какво е станало, и така бяха повдигнати два въпроса.<sup>8</sup> Първо: можем ли да попречим подобни неща да се случат отново? Направо е глупаво ново експериментално лечение да се прилага едновременно върху всичките шестима участници в изпитване, особено ако е от напълно неизвестна величина. Новите лекарства трябва да се дават на участниците поетапно, бавно, в продължение на цял ден. Тази идея получи значително внимание от страна на регулаторните органи и медиите.

По-малко забелязан остана вторият въпрос: бихме ли могли да предвидим тази катастрофа? TGN1412 е молекула, която се свързва с един рецептор на белите кръвни клетки от имунната система, наречен CD28. Това било ново и експериментално лечение и то взаимодействало с имунната система по начини, които са малко познати и трудни за моделиране при животни (за разлика, да речем, от кръвното налягане, тъй

като имунните системи варират много между различните биологични видове). Но както установи окончателният доклад, подобна интервенция вече е била правена: тя просто не е била публикувана. Един изследовател предоставил на разследването непубликувани данни от изследване, което бил провел върху един човек цели десет години по-рано, използвайки анти тяло, което се свързвало с рецепторите CD3, CD2 и CD28. Въздействията на това анти тяло показвали прилика с онези на TGN1412, а състоянието на човека, върху когото то било тествано, се било влошило. Но никой не би могъл да знае това, защото тези резултати така и не били споделени с научната общност. Те си седели непубликувани, неизвестни, когато биха могли да помогнат да се спести на шестима мъже едно ужасяващо, пагубно, предотвратимо мъчение.

Този първопроходник не е могъл да предвиди конкретната вреда, за която е щял да допринесе, и е трудно да го обвиняваме него лично, защото той е действал в рамките на академична култура, в която да се оставят данните непубликувани се смята за нещо напълно нормално. Същата култура съществува и днес. Окончателният доклад за TGN1412 заключи, че оповестяването на резултатите от всички изследвания „за пръв път върху хора“ е от съществено значение – те следва да бъдат публикувани – абсолютно всичките – като рутинна практика. Но резултатите от фаза 1 тогава не бяха публикувани и все още не са. През 2009 г. за пръв път беше публикувано проучване, занимаващо се изрично с това колко от тези изпитвания „за пръв път върху хора“ се публикуват и колко остават скрити.<sup>9</sup> Авторите му взели всички такива изпитвания, одобрени от комисията по етика в рамките на една година. След четири години девет от десет изпитвания оставали непубликувани; след осем години четири от пет все още не били публикувани.

В медицината, както ще видим отново и отново, изследването не е нещо абстрактно – то е пряко свързано с живот, смърт, страдание и болка. С всяко едно от тези непубликувани проучвания ние сме потенциално изложени, съвсем излишно, на нов TGN1412. Дори и една колосална международна новинарска история с ужасяващи снимки на млади мъже, размахващи почернели крака и ръце от болничните легла, не

беше достатъчна, за да доведе до раздвижване, защото въпросът с липсващите данни е прекалено сложен, за да се побере в едно изречение.

Когато не оповестяваме резултатите от базови изследвания, като например някое малко проучване „за пръв път върху хора“, ние излагаме на излишни рискове хората в бъдеще. Краен пример ли беше това? Ограничава ли се проблемът до експерименталните нови лекарства в начален стадий, изпитвани върху малки групи участници? Не.

През 80-те години лекарите започнали да дават антиаритмични лекарства на всички пациенти, претърпели инфаркт. Тази практика изглеждаше напълно разумно на теория: знаели сме, че антиаритмичните лекарства спомагат за предотвратяването на абнормения сърдечен ритъм; знаели сме също, че често пъти той остава незабелязан, недиагностициран и нелекуван. Да се дават антиаритмични лекарства на всеки, който е претърпял инфаркт, било проста, разумна профилактична мярка.

За нещастие, оказало се, че грешим. Тази рецептурна практика с най-добри намерения въз основа на най-добри принципи всъщност убивала хора. И понеже инфарктите са много разпространени, тя ги убивала в много голям брой – много над 100 000 души починали излишно, преди да бъде осъзнато, че при пациенти без доказан абнормен сърдечен ритъм тънкото равновесие между ползата и риска било съвсем различно.

Можело ли е някой да го предвиди? За жалост, да, можело е. Едно изпитване през 1980 г. тествало едно ново антиаритмично лекарство, лоркаинид, върху малък брой мъже, които били прекарвали инфаркт – по-малко от стотина, – за да провери дали има някаква полза. Девет от 48 мъже на лоркаинид починали в сравнение с един от 47 на плацебо. Лекарството било още в началото на развойния си цикъл и не след дълго проучването било изоставено по търговски причини. Тъй като то не било в продажба, на никого и през ум не му минало да публикува изпитването. Изследователите приели, че това е идиосинкразия на тяхната молекула, и не се замислили повече. Ако бяха го публикували, щяхме да сме много по-предпазливи при изпробването на други антиаритмични лекарства

върху хора с инфаркти, и тази феноменална смъртност – над 100 000 души преждевременно в гроба – можеше да бъде възпряна по-рано. Над десетилетие по-късно изследователите най-после публикували резултатите си, с признанието *теа силра*, давайки си сметка за вредата, която били нанесли, като не ги съобщили по-рано:

Когато провеждахме проучването си през 1980 г., си мислехме, че увеличената смъртност, получила се в групата на лоркаинид, е случаен ефект. Разработката на лоркаидина беше изоставена по търговски причини и съответно това проучване изобщо не беше публикувано; сега това е добър пример за „селективно публикуване“. Описаните тук резултати са можели да послужат като ранно предупреждение за предстоящите неприятности.<sup>10</sup>

Както ще видим след малко, този проблем с непубликуваните данни е широкоразпространен навсякъде в медицината, а и в цялата научна сфера, въпреки че мащабите на проблема и вредата, която нанася, са били документирани отвъд всякакво съмнение. Ще разгледаме истории за базови противоракови изследвания, „Тамифлу“, холестеролни блокбастъри, лекарства против затлъстяване, антидепресанти и много други, с данни, които датират от зората на медицината до ден днешен, и данни, които все още остават скрити, дори и сега, докато пиша, за широко прилагани лекарства, които мнозина от вас, които четете тази книга, сте взели тази сутрин. Ще видим и как регулаторните органи и академичните организации многократно са се проваляли в решаването на проблема.

Тъй като изследователите са свободни да погребат който си искат резултат, пациентите са изложени на вреди в потресаващ мащаб из цялата медицина – от изследванията до практиката. Лекарите нямат представа за истинските ефекти на леченията, които назначават. Наистина ли това лекарство действа най-добре, или просто съм бил лишен от половината данни? Никой не може да каже. Струва ли си парите това скъпо лекарство, или данните са били нагласени? Никой не може да каже. Ще убива ли пациенти това лекарство? Има ли данни, че е опасно? Никой не може да каже.

Странно е подобна ситуация да възникне в медицината, една дисциплина, в която се предполага, че всичко се основава на факти, и където всекидневната практика е тясно свързана с медицинско-юридически тревоги. В една от най-регулираните области на човешкото поведение ние сме отклонили поглед от терена и сме позволили фактите, определящи практиката, да бъдат замърсени и изкривени. Това изглежда невероятно. Сега ще видим колко дълбоко стига проблемът.

### **ЗАЩО ОБЕДИНЯВАМЕ ДАННИ?**

Липсващите данни са били пространно изучавани в медицината. Преди обаче да ви изложа фактите, трябва да разберем точно защо това е от значение от научна гледна точка. А за тази цел трябва да разберем систематичните обзори и „метаанализите“. Взети заедно, това са две от най-могъщите идеи в съвременната медицина. Те са невероятно елементарни, но са били измислено изумително късно.

Когато искаме да открием дали нещо действа или не, правим изпитване. Това е много елементарен процес, а първият записан опит за някакъв вид изпитване се среща в Библията (Даниил 1:12, ако се интересувате). Първо, трябва ви въпрос, който още няма отговор, например: „Дали даването на стероиди на жена, раждаща недоносено бебе, увеличават шансовете на бебето за оцеляване?“ След това намирате подходящи участници, в случая – бременни, които ще родят недоносени бебета. Ще ви трябват някакво прилично количество от тях, да речем двеста за това изпитване. После ги разделяте на две групи на случаен принцип, давате на бременните от едната група настоящото най-добро средство (каквото и да е то във вашия град), а на бременните от другата група давате настоящото най-добро средство плюс малко стероиди. Най-накрая, след като всичките двеста жени са минали през изпитването, ви, броите колко бебета са оцелели във всяка група.

Това е съвсем реален въпрос и по темата са били проведени много изпитвания, започвайки още от 1972 г.: две из-

питвания показали, че стероидите спасяват бебета, но пет не показали значима полза. Често ще чуете, че докторите имат разногласия, когато данните са разнопосочни, и това е тъкмо такава ситуация. Един лекар със силно предварително убеждение, че стероидите действат – може би запален по някакъв теоретичен молекулен механизъм, чрез който лекарството би могло да свърши нещо полезно в тялото, – може да се изстъпи и да каже: „Погледнете тези две положителни изпитвания! Разбира се, че трябва да даваме стероиди!“ Друг лекар със силна предварителна интуиция, че стероидите са безсмислица, може да посочи петте отрицателни резултата и да каже: „Като цяло данните не показват ползи. Защо да поемаме риска?“

До съвсем неотдавна това бил начинът, по който в общи линии напредвала медицината. Хората пишели дълги, разлети обзорни статии – есета, преглеждащи литературата, – в които цитирали данните от изпитванията, които са срещнали, напълно безсистемно, често пъти отразявайки собствените си предразсъдъци и ценности. И тогава, през 80-те, започнали да правят нещо, наречено „систематичен обзор“. Това е ясен систематичен преглед на литературата с цел да се съберат всички данни от изпитвания, които сте в състояние да откриете по темата, без да проявявате пристрастие към някой конкретен набор резултати. В систематичния обзор описвате точно как сте търсили данните: кои бази данни се претърсили, кои търсачки и индекси сте ползвали, дори кои думи сте търсили. Определете предварително типовете изследвания, които могат да бъдат включени в обзора ви, а после представяте всичко, което сте открили, включително статиите, които сте отхвърлили, с обяснение защо. По този начин гарантирате, че методите ви са напълно прозрачни и открити за критика, снабдявайки читателя с ясна и пълна картина на данните. Това може да звучи като проста идея, но систематичните обзори са изключително редки извън клиничната медицина и са негласно една от най-важните и прекращаващи пределите идеи от последните четиридесет години.

Когато имате всички данни на едно място, можете да проведете нещо, наречено метаанализ, при който събирате всичките си резултати в една грамадна таблица, обединява-

те всички данни и получавате едно-единствено сборно число, най-точното обобщение на всички данни по даден клиничен въпрос. Резултатът от това нещо се нарича „блобограма“ и можете да видите една такава на следващата страница в логото на „Кокран Кълабърейшън“, световна научна организация с нестопанска цел, която произвежда образцови обзори на данните по важни въпроси в медицината от 80-те години насам.

Тази блобограма показва резултатите от всички изпитвания на стероиди, давани, за да помогнат за оцеляването на недоносени бебета. Всяка хоризонтална линия означава изпитване – ако линията е по-наляво, значи изпитването е показало, че стероидите имат полезно действие и спасяват бебета. Централната вертикална линия е „линията на нулевия ефект“: а ако хоризонталната линия на изпитването докосва линията на нулевия ефект, значи изпитването не е показало статистически значима полза. Някои изпитвания са изобразени с по-дълги хоризонтални линии – това са по-малки изпитвания, с по-малко участници, което значи, че са по-уязвими за грешки, така че в оценката на ползата има повече несигурност и следователно хоризонталната линия е по-дълга. И накрая, ромбът долу по-



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

казва „сборния ефект“ – обобщената полза от интервенцията, в която са събрани резултатите от всички отделни изпитвания. Той е много по-къс от линиите на отделните изпитвания, защото оценката е много по-точна – тя обобщава ефекта от лекарството при много повече пациенти. На тази блобограма можете да видите – защото ромбът е доста отдалечен от линията на нулевия ефект, – че даването на стероиди има огромно положително въздействие. Всъщност то намалява почти наполовина вероятността едно недоносено бебе да умре.

Невероятното в тази блобограма е, че тя е трябвало да бъде измислена и това се е случило много късно в историята на медицината. В продължение на много години сме разполагали с цялата информация, която ни е била нужна, за да разберем, че стероидите спасяват бебета, но никой не е знаел, че те са ефикасни, защото никой не бил направил систематичен обзор чак до 1989 г. В резултат на това лечението не било широко прилагано и огромен брой бебета са умрели, а това е можело да се предотврати; не защото не сме имали информацията, а просто защото не сме я синтезирали по подходящия начин.

Ако мислите, че това е изолиран случай, струва си да се проучи колко разпокъсана е била медицината до плашещо скоро време. Диаграмата на следващата страница съдържа две блобограми, или „лесовидни диаграми“, които показват всички изпитвания, провеждани някога с цел да се види дали стрептокиназата, лекарство, разграждащо съсиреците, повишава оцеляемостта при пациенти, претърпели инфаркт.<sup>11</sup>

Погледнете първо лесовидната диаграма вляво. Това е традиционна лесовидна диаграма от научно списание, така че е малко по-претрупана от стилизираната диаграма в логото на „Кокран“. Принципите обаче са съвсем същите. Всяка хоризонтална линия е изпитване и виждате, че е налице мишмаш от резултати, като някои изпитвания показват полза (те не докосват вертикалната линия на нулевия ефект, обозначена с „1“), а други не показват полза (те пресичат линията). Долу обаче виждате сборния ефект – на тази старомодна блобограма това е точка, а не ромб. И виждате съвсем ясно, че като цяло стрептокиназата спасява хора.