

Бен Голдакр
Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний

Новый образ жизни –

Эта книга – объявление войны
фармацевтической индустрии

ВСЯ ПРАВДА О ЛЕКАРСТВАХ

МИРОВОЙ ЗАГОВОР ФАРМКОМПАНИЙ

НОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ



БЕН ГОЛДАКР

МИРОВОЙ БЕСТСЕЛЛЕР

«Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний»: РИПОЛ классик; М.; 2015
ISBN 978-5-386-08313-7

Аннотация

В медицине царит хаос. Нам хочется верить в то, что врачи опираются на результаты честных исследований, а на самом деле отрицательные результаты экспериментов скрываются фармкомпаниями. Нам хочется верить, что сертификаты получают только эффективные лекарства, но в реальности в аптеках появляются препараты, вызывающие тяжелые побочные эффекты.

Люди, которым вы должны доверять, обманывают вас! Но прочитав эту книгу, вы сможете противостоять мировому заговору фармкомпаний.

Эта книга – настоящее объявление войны фармацевтической индустрии.

Бен Голдакр

Вся правда о лекарствах. Мировой заговор фармкомпаний

© Ben Goldacre, 2012

© Перевод. Порошина Т. И., 2015

© Перевод. Черепанов В. В., 2015

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление.

ООО Группа Компаний «РИПОЛ классик», 2015

* * *

Всем, кого это касается

Введение

И я искренне убежден в том, что если бы пациенты и широкая общественность вдруг однажды поняли, как с ними обращаются врачи, ученые и госорганы, каких пределов достигла неразбериха при попустительстве последних, люди наверняка позеленели бы от злости. Так это или нет – судить только вам.

Нам хочется верить в то, что все врачи опираются на проверенные данные и результаты честных исследований. На самом же деле эти исследования часто проводятся с грубыми нарушениями. Нам хочется думать, что врачи ознакомлены с данными предыдущих исследовательских работ, но на самом деле большая часть данных скрывается от работников медицины фармацевтическими компаниями. Нам хочется думать, что врачи получили хорошее образование, а фактически за обучение многих студентов платят фармацевтические компании. Нам хочется верить, что госорганы по надзору за лекарственными препаратами выдают разрешение для продажи на рынке только на эффективные лекарства, а в реальности сертифицируются бесполезные средства, вызывающие тяжелые побочные эффекты, и эта информация часто утаивается от врачей и больных.

Я расскажу вам, как устроена система здравоохранения, и всего лишь одной страницы, одного абзаца будет достаточно, чтобы изложить данные, которые покажутся вам настолько абсурдными, настолько нелепыми и ужасными, что вы можете подумать, будто я преувеличиваю. Вы увидите, что во всех сферах медицины царит хаос, так как информация, которая используется для принятия решений, грубо и систематически искажается, и это вовсе не мелочь. Ведь в сфере медицины и врачи, и пациенты при принятии решений, относящихся к реальному миру, где живут люди из плоти и крови, опираются на

абстрактные данные. Если принятое решение необоснованно, то его последствия могут привести к страданиям, ухудшению состояния пациента и даже к смерти.

Это не очередная страшилка, и в мои намерения не входит раскрытие заговора. Фармацевтические компании вовсе не прячут от общественности тайное лекарство от рака и не убивают всех подряд при помощи вакцин. Такого рода истории в лучшем случае хороши для сценария остросюжетного фильма или художественной книги. По отдельным крупным фрагментам информации, которые мы собираем то тут, то там, мы интуитивно догадываемся, что в медицине происходит что-то неладное, но большинство из нас, включая врачей, пока что не поняли, что именно идет не так.

Существование таких проблем уже долгое время скрывают от широкой общественности, так как они слишком сложны и запутанны, чтобы их можно было изложить в течение одной трехминутной сводки новостей или даже в речи на 3 000 слов. Поэтому они остаются неразрешенными при попустительстве политиков или, по крайней мере, не без их участия, и именно поэтому вы держите в руках эту книгу, состоящую из нескольких сотен страниц. Люди, которым вы должны доверять, подвели вас, и теперь вам придется самим досконально изучить проблему, чтобы самим же и исправить ее. В этой книге вы найдете всю информацию, которая может вам понадобиться.

Чтобы быть до конца ясным, скажу вам сразу, что эта книга о методичной защите каждого из утверждений, представленных ниже.

Лекарства тестируются во время клинических исследований людьми, которые их производят. При этом планы проведения исследований разработаны плохо, количество пациентов ничтожно мало, их выборка нерепрезентативна, а результаты анализируются при помощи несовершенных по сути своей техник, и делается это таким образом, что достоинства лекарств преувеличиваются. Неудивительно, что во время таких исследований производители лекарств часто остаются довольны полученными результатами. Когда же исход таких исследований не устраивает фармацевтическую компанию, она всегда может воспользоваться возможностью утаить их от врачей и пациентов, поэтому истинные свойства препарата останутся нам неизвестными, а информация о его действии будет преподнесена нам в искаженном виде. Чиновники госорганов изучают большинство результатов клинических исследований, но только на ранних стадиях разработки лекарства, и даже они не раскрывают эти данные врачам или пациентам и не предоставляют их в другие ведомства правительства. Искорженная информация затем преподносится и применяется в искаженном же виде. После окончания обучения в течение 40 лет ведения практики врачи только и слышат о переходящих из уст в уста традициях, которым надлежит следовать в работе. О них говорят торговые представители фармацевтических компаний, их коллеги, издатели журналов. Однако такие коллеги могут получать гонорар из рук производителей лекарств, что часто негласно и происходит. То же самое можно сказать и про журналы, и про объединения пациентов. Наконец, научные статьи, о которых у всех сложилось мнение, будто бы там всегда приводится только объективная информация, часто тайно спланированы заранее и пишутся людьми, напрямую и тоже тайно работающими на фармацевтические компании. Есть даже научные журналы, целиком принадлежащие какому-нибудь одному производителю лекарств. Помимо всего вышесказанного следует добавить, что мы до сих пор понятия не имеем, как лечить ряд самых значительных и тяжелых заболеваний, потому что проводить лишние исследования совершенно не входит в интересы какой-либо из фармацевтических компаний. Эти проблемы остаются нерешенными десятилетиями, и хотя многие утверждают, что некоторые из них были успешно устранены, с большей частью все же не удалось справиться. Проблемы остаются и год от года только усугубляются, так как теперь люди притворяются, будто бы дела на самом деле идут как нельзя лучше.

Тяжелый груз накапливается, и подробности даже еще более ужасны, чем вы можете себе представить после прочтения первых строк этой книги. Вы услышите несколько историй из жизни пациентов, которые заставят вас сильно усомниться в честности людей, имеющих отношение к медицине. Некоторые из этих историй возмутят вас, а некоторые, я

думаю, могут расстроить. Однако я надеюсь, что вам удастся понять простую вещь: это не просто книга о мошенниках и негодях в сфере здравоохранения. В действительности часто складывается такая ситуация: когда честные люди работают в изначально неэффективно сконструированной системе, то они каждодневно калечат жизни незнакомых им людей, иногда даже не осознавая этого. Существующие уставы компаний и правила, которым должны подчиняться врачи и исследователи, создают ложные мотивации, и у нас больше шансов исправить эти несовершенные системы, пытаться победить алчность, правящую миром.

Некоторые могут сказать, что эта книга – объявление войны фармацевтической индустрии, и это, конечно, так. Но речь идет не только о войне. Во-первых, как вы вскоре увидите, имеющиеся на настоящий момент проблемы проникли во многие сферы нашей жизни, а за их возникновение несут ответственность все – врачи, чиновники госведомств, научные журналы, фармацевты, сами пациенты и многие другие люди. Во-вторых, война эта не тотальная и направлена против всех и каждого, кто связан с фармацевтикой. Я уверен в том, что большинство специалистов, занятых в сфере производства медикаментов, – добрые, порядочные люди и что не может быть медицины без лекарств. За последние 50 лет фармацевтические компании из разных стран выпустили ряд новых, действительно эффективных препаратов, благодаря которым были спасены миллионы людских жизней. Однако это не дает им право скрывать информацию, сбивать с толку врачей и калечить пациентов.

Сегодня, когда какой-нибудь ученый или врач говорят вам, что они работают на фармацевтическую индустрию, в их голосе часто можно уловить легкое смущение. Я хочу работать, чтобы создать мир, где ученые и врачи могли бы с радостью говорить о сотрудничестве с фармацевтическими компаниями для создания новых препаратов и лечения пациентов. Это потребует больших изменений, и некоторых из них мы ждем уже давно.

Для этой цели (поскольку истории, которые я собираюсь вам рассказать, очень волнуют меня) я попытался пойти немного дальше, чем простое документирование выявленных мною проблем. Если можно сделать что-то конкретное, я привожу пример, что именно и как. В конце каждой главы также приводятся предложения относительно того, как можно улучшить ситуацию. Кем бы вы ни были – врачом, политиком, исследователем, служащим фармацевтической компании, – вы найдете для себя советы. Больше, чем что бы то ни было, я хочу, чтобы вы не забывали, что это научно-популярная книга. Все уловки и хитрости, о которых говорится на этих страницах, запутаны и удивительны по сути своей. Истинный масштаб катастрофы проявляется в полной мере только тогда, когда лезешь в самые дебри и начинаешь копать в мелочах. Старая добрая наука извращается в глобальных масштабах, но к этому мир пришел не сразу. Все происходило медленно, эволюционировало естественным образом на протяжении долгого времени при пособничестве обычных людей, многие из которых могут даже не догадываться о том, что они сделали.

Я хочу, чтобы вы нашли их и рассказали им об этом.

О чем эта книга

Книга имеет простую структуру. Начнем с защиты нашего основного утверждения: исследования, оплаченные фармацевтическими компаниями, с большей степенью вероятности принесут результаты, свидетельствующие в пользу изучаемого лекарства, что, вне всякого сомнения, было уже сегодня подтверждено текущими исследованиями. В этом разделе мы также рассмотрим понятие систематического обзора. Систематический обзор – это непредвзятое изучение всех данных, относящихся к какому-либо вопросу. Это лучший способ доказательства, какой только можно найти, и при возможности систематические обзоры используются для подтверждения фактов на протяжении всей книги с приведением результатов отдельных исследований, описанных только для того, чтобы выработать у вас общее понимание того, как они проводятся или каким образом наносится вред.

Мы увидим, как фармацевтические компании контролируют проведение исследований с целью формирования результатов, свидетельствующих в пользу проверяемого лекарства. Первый пункт: изучение данных, показывающих, что фармацевтические компании могут просто скрывать от врачей и пациентов нелицеприятные результаты исследований. В идеале производители лекарств должны провести семь исследований, однако публикуются результаты только двух из них, и такая практика не является необычной. Более того, она принята на вооружение во многих отраслях науки и медицины. Так делают, начиная с основного лабораторного исследования, при котором в печать попадают только лишь отдельные, специально отобранные работы, где приводятся ложные положительные данные, сбивающие всех с толку. Так поступают и во время исследовательских экспериментов, когда факты, свидетельствующие об опасности лекарства, просто утаиваются, и далее – во время главных исследований, нужных для подтверждения выводов каждодневной клинической практики.

Из-за того что так много результатов исследований скрывается от врачей и пациентов, у нас нет четкого понимания о том, как на самом деле действует лекарство, которое каждый день прописывается многими врачами огромному числу больных. Истории, приведенные в этом разделе, охватывают лекарства от антидепрессантов, статинов, противораковых препаратов до таблеток для похудения и «Тамифлю». Правительства разных стран потратили миллиарды долларов на создание резервного фонда этого препарата на случай возникновения пандемии, однако доказательства того, действительно ли он сокращает количество случаев пневмонии и летальных исходов, остаются неопубликованными до сих пор.

Затем мы отойдем на шаг назад и посмотрим, откуда берутся лекарства. Мы изучим весь процесс создания препаратов от момента получения новой молекулы до исследований в лаборатории на животных, первых исследований на людях и затем – ранних исследований, необходимых для того, чтобы показать, что лекарство действует на реальных пациентов. И здесь вас ожидает ряд сюрпризов. Рискованные опыты с участием людей впервые проводятся на бездомных, и более того – многие клинические исследования проводятся в масштабах всей планеты. Это новая тенденция, которая появилась спонтанно в течение последних нескольких лет, и ее возникновение поднимает важную этическую проблему, так как участники исследований в развивающихся странах часто не выигрывают от появления новых дорогих лекарств. При этом возникают также новые проблемы, касающиеся доверия к данным.

Мы ознакомимся с законодательством и изучим все барьеры, которые нужно преодолеть, чтобы вывести лекарство на рынок. Мы увидим, что планка очень низка, и фармацевтической компании нужно всего лишь доказать, что ее лекарство лучше, чем отсутствие какого бы то ни было лечения, даже если на рынке уже есть высокоэффективные препараты. Это означает, что настоящим пациентам без всякой на то причины дают пустышки, таблетки плацебо, а на рынке появляются лекарства, которые обладают худшими свойствами, чем те, что уже имеются в наличии. Мы увидим, что компании нарушают свои обещания относительно проведения дополнительных исследований и что госорганы попустительствуют им. Мы также увидим, как от госслужащих утаиваются данные об эффективности лекарства и его побочных эффектах, а госорганы в свою очередь сами одержимы желанием скрыть имеющиеся у них данные от глаз врачей и пациентов. Наконец, мы увидим, какой вред приносит эта секретность: часто присутствие большего числа наблюдателей благоприятно сказывается на своевременном выявлении проблем с лекарствами, но некоторые из самых ужасных препаратов успешно прошли сертификацию в госведомствах, а их пагубное воздействие на пациентов было выявлено только учеными, которым пришлось выстоять в упорной борьбе за получение доступа к данным исследований.

Затем мы проведем обзор плохо организованных исследований. Нам хочется думать, что простое клиническое исследование – это честный способ проверки эффективности

лечения, и если они проводятся должным образом, то так оно и есть. Однако в процессе их проведения организаторы пользуются уловками, которые придумывались на протяжении многих лет и которые позволяют исследователям преувеличивать и завышать достоинства проверяемых лекарств. Когда мы начнем изучать эту проблему ближе, вы можете подумать, что некоторые из приведенных случаев – всего лишь невинные ошибки. Честно говоря, я сомневаюсь в этом и больше думаю о том, до чего же хитры специалисты, занимающиеся фальсификацией исследований. Мы также увидим, как очевидны их уловки и как люди, которые должны лучше знать каждое звено цепочки, от комитетов по этике до научных журналов, позволили компаниям и исследователям втянуть себя в постыдные аферы, устроенные с целью вопиющего искажения фактических данных.

После краткого экскурса, посвященного тому, как можно решить некоторые проблемы, касающиеся фальсификации и сокрытия результатов исследования, мы поговорим о маркетинге. Именно на нем было сконцентрировано внимание авторов многих книг о фармацевтических компаниях.

Мы увидим, что фармацевтические компании тратят десятки миллионов каждый год, пытаясь повлиять на выбор способа лечения, прописываемого врачами. Фактически они тратят вдвое больше на маркетинговые мероприятия и рекламу, чем на исследования и разработку новых лекарств, поскольку мы все хотим, чтобы врачи прописывали нам лекарства, эффективность которых подтверждена фактами, а факты – универсальное доказательство. Есть только одна причина, почему производители лекарств тратят такие большие деньги: для изменения сложившейся практики в свою пользу. Источником этих денег являются пациенты и правительство, таким образом, мы сами платим за привилегию быть обманутыми. Врачи работают в профессии по 40 лет и часто после окончания университета почти не занимаются переподготовкой и не проходят дополнительное обучение. За 40 лет медицина уходит далеко вперед, и пока доктора пытаются поспеть за изменениями, на них обрушивается огромный поток информации: и реклама, которая извращает достоинства и недостатки новых медикаментов, и торговые представители, которые суют нос в личные карточки пациентов, и коллеги, получающие гонорар от фармацевтических компаний, и образовательные организации, финансируемые теми же фармацевтическими компаниями, и якобы независимые научные журналы, где печатаются статьи авторства работников производителей лекарств, и еще много кто.

Наконец, мы посмотрим, что можно сделать для решения всех этих проблем. В то время как честный врач может раскрыть обман специалистов по маркетингу и рекламщиков, от проблемы с искажением данных не уйти никому, и они касаются всех без исключения. Самые дорогие врачи в мире могут принимать решения относительно вашего лечения только на основе данных, к которым у них есть доступ, и вряд ли у кого-то из них есть особые способы получения специальной информации, открытой не для всех. Если находящиеся в открытом доступе данные искажаются, то мы все обречены на страдания, боль и смерть. Всю систему нужно отлаживать, и до тех пор, пока это не сделано, все мы, несомненно, ее заложники.

Как читать эту книгу

Я решил раскрыть людям глаза на недостатки нашей системы оценки эффективности лекарств, а также обнародовать факты, которые были собраны. Очень часто какой-то конкретный препарат берется в качестве примера при объяснении какой-либо более общей проблемы всей системы, однако книгу нельзя рассматривать как справочник, в котором приводятся списки плохих и хороших лекарств, и конечно же не следует самостоятельно заменять одно лекарство другим, основываясь на прочитанной информации. Если вас беспокоят изложенные факты, в конце книги приводятся рекомендации, что можно сделать для исправления ситуации и для улучшения качества жизни как вашей собственной, так и других людей. В большинстве случаев мы страдаем из-за того, что не сделали то, что могли и

должны были сделать, а вовсе не потому, что нам продают бесполезные и даже вредные лекарства. Если вы разочарованы и хотите услышать больше захватывающих историй, то я советую вам пойти в книжный магазин и купить там сочинения какого-нибудь знахаря.

При объяснении каждого медицинского термина я намеренно старался быть кратким, чтобы сэкономить место и избавиться от ненужной, отвлекающей информации, но это не значит, что читатель упустит что-либо из виду. Если, например, симптом не объясняется и ему не дается определения, это означает, что такие подробности для понимания сути истории вам в данном случае не нужны. Но я оставил некоторые длинные описания, чтобы врачи и ученые смогли почувствовать под ногами твердую почву и понять, о какой именно отрасли медицины идет речь. Аббревиатуры и сокращения расшифровываются по мере употребления и используются далее несколько бессистемно, потому что именно так их употребляют все люди в обычной жизни. В конце книги есть глоссарий, где объясняются общие понятия, на случай, если вы начали читать главы не по порядку, однако в нем нет ничего такого, что не встречалось бы в тексте книги.

Подобным же образом я не приводил полные названия клинических исследований, так как они обычно известны под аббревиатурами, на пояснение которых не тратят времени даже авторы большинства учебников по медицине: ISIS исследования (международные исследования выживаемости от инфаркта) и CAST исследования (подавление сердечной аритмии) – для большинства врачей и ученых действительные названия опытов. Если вам так уж интересно, вы можете найти их описание в Интернете или сносках, однако эта дополнительная информация ничего не добавит к вашему понимаю аргументов, изложенных в этой работе. С названиями лекарств дело обстоит по-другому, так как у них их два: общее название, являющееся правильным научным термином для молекулы лекарства, и название торговой марки (бренда), используемое производителями лекарств на упаковке и при рекламе средств, поэтому оно обычно более запоминающееся.

В целом врачи и ученые считают, что всем следует всегда использовать научный термин, так как он хоть немного говорит о классе молекулы и несет в себе меньшую двусмысленность, в то время как журналисты и пациенты чаще используют торговые названия лекарств. Однако и те, и другие непоследовательны при употреблении названий, и в этой книге я придерживаюсь того же подхода. И снова такое отношение просто отражает действительное положение дел: именно так, бессистемно, люди используют названия лекарств в обычной жизни. Все описанные целевые исследования приведены в конце книги. Там, где был выбор, я попытался указать статьи из журналов, находящихся в открытом доступе, так что их может каждый прочитать бесплатно. Я также попытался ссылаться на научные статьи, в которых дается обзор какой-то области, или хорошие книги по предмету, поэтому вы можете прочитать больше по интересующему вас вопросу, если у вас возникнет желание.

Наконец, стоит сказать, что медицина – это такая область, где вам нужно понимать все до определенного предела и знать, как оно действует на все остальное. Я начал издавать, чтобы изложить все свои мысли по порядку, но если весь материал абсолютно новый для вас, тогда вы можете попробовать прочитать книгу во второй раз с раздражением или с радостью от того, что понимаете больше, чем в первый. Я не рассчитывал на наличие у читателей каких-то первичных знаний по медицине. Но я все же надеялся, что люди захотят использовать свои интеллектуальные способности, чтобы понять рассматриваемые в книге вопросы. Кое-что будет трудным для понимания. Именно по этой причине на многие проблемы закрывают глаза, и именно поэтому я решил сообщить о них в этой книге. Если вы хотите застать кого-то со спущенными штанами, вам нужно проникнуть к нему в дом.

Читайте и получайте удовольствие.

*Ваш Бен Голдакр
Август 2012 года*

В это издание, вышедшее в 2013 году, я кое-где внес небольшие изменения. Многие из них появились благодаря ценным комментариям, присланным читателями. Изменения были призваны устранить двусмысленность в толковании некоторых фраз, улучшить содержание глав и исправить небольшие ошибки, встречающиеся в тексте, например, такие как n/3 вместо 3/n (когда я узнал об этом, меня чуть удар не хватил). В течение прошедшего года были опубликованы новые факты, имеющие отношение к нерешенным проблемам и вопросам, описываемым в этой книге. Я устоял перед соблазном расширить каждую главу, однако часть новых данных приведена в новом послесловии «Что было дальше?». Что касается основной проблемы – сокрытия данных, – могу сказать, что в течение 2013 года была проведена международная кампания, в результате которой наметились небольшие подвижки в решении наболевших вопросов. Кампания также описана в конце книги, и я надеюсь, что изложенные факты подвигнут и вас к активным действиям.

*Ваши Бен Голдакр
Август 2013 года*

Глава 1 Пропавшие данные

Спонсоры всегда получают ответы, которые им нужны

Перед тем как мы начнем, нужно выделить один факт, который не вызывает никаких сомнений: исследования лекарств, оплаченные фармацевтическими компаниями с большей вероятностью принесут положительные, благоприятные результаты, чем независимые исследования, профинансированные из других источников. Это наша ключевая предпосылка, а эта глава очень короткая, поскольку озвученный факт – одно из самых хорошо задокументированных явлений в сфере все чаще проводимых «исследований об исследованиях». В последние годы стало также гораздо легче учиться, так как декларируемые правила выделения фондов в фармацевтике стали немного понятнее.

Мы можем начать с одной из недавних работ. В 2010 году три исследователя из Торонто и Гарварда собрали все исследования, в которых рассматривались пять основных классов лекарств: антидепрессанты, препараты против язвы и пр. Затем они попытались ответить на два основных вопроса: 1) были ли результаты исследований положительными и б) финансировались ли они фармацевтическими компаниями?¹ Всего было найдено свыше 500 исследований: 85 % из тех, что финансировались компаниями, производящими лекарства, дали положительные результаты, но только 50 % исследований, на которые деньги были получены из правительственных источников, были успешными. Разница значительная.

В 2007 году исследователи изучили опубликованные материалы о проведенных исследованиях, во время которых изучались положительные свойства статинов.² Это группа препаратов для снижения уровня холестерина, которые также снижают риск возникновения сердечного приступа. Врачи прописывают их в очень больших количествах, о чем будет говориться далее на страницах этой книги. В этом исследовании обнаружилось всего 192 клинических эксперимента, где сравнивались либо различные статины между собой, либо статины с другим лекарством. Когда ученые **взглянули на остальные факторы** (мы объясним, что это значит, немного позже), они обнаружили, что спонсированные фармкомпаниями исследования в 20 раз чаще давали результаты в пользу проверяемого лекарства. Снова разница очень большая.

Еще один пример. В 2006 году исследователи просмотрели данные клинических исследований всех лекарств от психических расстройств, опубликованные в четырех

научных журналах за десятилетний период, обнаружив в целом результаты 542 работ. Производители лекарств, спонсировавшие исследования, получали положительные результаты на собственные лекарства в 78 % случаев. Если бы вы решили выдвинуть свое конкурирующее лекарство против нового детища фармкомпания, вам предстояло бы выдержать нелегкую гонку: ваши шансы выиграть составили бы всего лишь 28 %.³

Это тревожные и пугающие факты, но они были добыты в результате специальных исследований. Когда проводится много исследований в клинике, всегда существует возможность, что какой-нибудь врач, например я, отберет нужные ему результаты и представит данные односторонне. Я мог бы в принципе использовать тот же самый подход, в применении которого обвиняю фармакологическую индустрию, и сообщать вам только о тех исследованиях, которые подтверждают правоту моих слов, умалчивая о прочих.

Чтобы предохраниться от такого риска, исследователи придумали так называемый систематический обзор. Далее мы поговорим об этом виде исследования более подробно, поскольку он лежит в основе всей современной медицины. По сути своей систематический обзор прост: вместо того чтобы копаться в исследовательской литературе, сознательно или бессознательно выбирая оттуда и отсюда статьи, подтверждающие правильность ваших уже существующих убеждений, целесообразнее придерживаться во время поиска научных данных систематического научного подхода, тем самым гарантируя, что ваши доказательства будут настолько полными и репрезентативными, насколько это возможно, а все исследования, которые когда-либо были проведены, будут приняты во внимание в вашей работе.

Проведение систематических обзоров – очень и очень изнурительное занятие. В 2003 году по случайному совпадению было опубликовано два подобных обзора, и оба были посвящены вопросу, рассмотрением которого мы занимаемся. Были изучены все когда-либо опубликованные исследования, имевшие целью выяснить, связано ли финансирование фармацевтическими компаниями с получением результатов в пользу производителей лекарств. При каждом исследовании использовался немного разный подход к поиску исследовательских статей, и оба систематических обзора выяснили, что финансируемые фармацевтическими компаниями исследования медикаментов в общем приносили положительные результаты в четыре раза чаще, чем прочие.⁴ В следующем обзоре от 2007 года были рассмотрены новые исследования, которые были опубликованы через четыре года после двух предыдущих обзоров. Было найдено еще 20 работ, и все за исключением двух доказывали, что профинансированные производителями лекарств исследования с большей долей вероятности приносили положительные результаты.⁵

Я так подробно останавливаюсь на этом, потому что хочу подчеркнуть, что в данном факте сомневаться не приходится. Профинансированные производителями лекарств исследования дают благоприятные результаты, и это не мое личное мнение или же предположение, сделанное во время проходного случайного исследования. Это хорошо задокументированная проблема, которая всесторонне изучалась, однако, как мы увидим, никто так и не решился выступить вперед и предпринять какие-нибудь значимые действия, чтобы изменить ситуацию.

Есть еще одно исследование, о котором я хотел бы вам рассказать. Оказывается, что ту же самую схему, при которой оплаченные фармацевтическими компаниями исследования чаще обеспечивают положительные результаты, можно обнаружить не только в опубликованных научных работах, но и в отчетах о клинических исследованиях с научных конференций, где данные часто появляются впервые (на самом деле, вы увидите это далее, иногда результаты исследований преподносятся на научных конференциях в урезанном виде: очень мало информации относительно того, как было проведено исследование).

Фриз и Кришнан изучили все выдержки из отчетов о клинических исследованиях, представленные на конференции по ревматологии, проведенной в 2001 году Американским колледжем, где сообщалось о проведении исследований и признавалось спонсорство производителей лекарств, чтобы узнать, в какой пропорции распределялись результаты,

устраивавшие спонсора, и те, которые не удовлетворили его. И тут самое время пошутить на этот счет, но чтобы понять, после какого слова смеяться, нужно сначала рассказать, как выглядит научная статья. Чаще всего раздел, в котором приведены результаты, довольно большой: для каждого эффекта лекарства и для каждого возможного причинного фактора приведены не просто значения. Указаны диапазоны, возможно, исследованы подгруппы пациентов, проведены статистические тесты, и каждый даже незначительный результат приведен в таблице и описан кратко в тексте, где объясняется большинство важнейших результатов. Описание всего процесса обычно занимает несколько страниц.

Фризу и Кришнану (2004) такой уровень детализации был не нужен. В их работе раздел с результатами всего один, он прост, и, как мне хочется думать, его суть можно выразить одним предложением, которое звучит достаточно агрессивно:

Результаты всех рандомизированных клинических исследований (45 из 45) свидетельствовали в пользу лекарства, произведенного компанией, финансирующей проведение проверки.

Такой бескомпромиссный вывод имеет очень интересный побочный эффект для тех, кто ищет легких путей для экономии времени. Поскольку каждое исследование, оплачиваемое фармацевтическими компаниями, дает положительные результаты, все, что вам нужно знать о научной работе, чтобы предсказать ее исход, – была ли она спонсирована компанией, производящей лекарства. После этого вы можете с абсолютной уверенностью сказать, что лекарство просто замечательное.

Как же так происходит? Почему при проведении исследований, профинансированных фармацевтическими компаниями, почти всегда получаются положительные результаты? А это происходит, как легко можно будет понять, благодаря целому набору факторов. Бывает так, что компании с наибольшей долей вероятности возьмутся за проведение исследований, если есть уверенность, что их лекарство успешно пройдет проверку. Это звучит разумно, однако даже этот подход входит в конфликт с этическим принципом медицины: исследования должны проводиться только тогда, когда есть искренняя неуверенность относительно того, какое лекарство лучше. В противном случае половине ваших пациентов будет оказываться некачественное лечение, и вы это прекрасно знаете.

Иногда шансы одного лекарства успешно пройти проверку могут быть увеличены благодаря изменению методики проведения исследований, что является грубым нарушением правил научных изысканий. Можно сравнить новое лекарство с каким-нибудь заведомо негодным препаратом либо же сопоставить исследуемое средство с аналогичным, взяв его в неправильных дозах, или с плацебо, от которого нет вообще никакого эффекта. Можно тщательно отобрать пациентов таким образом, чтобы они вероятнее всего продемонстрировали положительную динамику. Можно прервать анализ результатов на полпути и остановить исследование на ранних стадиях, пока показатели выглядят удовлетворительно (что является, по ряду интересных причин, о которых речь пойдет далее, ядом для статистики). И так далее.

Но прежде чем мы доберемся до этих искусных и изощренных методологических вывертов и уловок, этих намеренно созданных трудностей, которые нивелируют суть клинических исследований, призванных оценить эффективность лекарства, нужно сначала рассмотреть другой, более простой вопрос.

Иногда фармацевтические компании проводят много исследований, и если их результаты оказываются неудовлетворительными, они просто не публикуют их. Эта проблема не нова, и она не ограничена одной лишь сферой медицины. На самом деле пропажа отрицательных результатов без вести – это болезнь, которая проникла почти в каждую отрасль науки. Она искажает результаты исследований одинаково сильно как при моделировании работы мозга, так и в экономике. Она сводит на нет все наши усилия, направленные на исключение предвзятости при проведении опытов, и, несмотря на все это, госорганы, фармацевтические компании и даже некоторые ученые скажут вам, что эта

проблема остается нерешенной на протяжении вот уже многих десятилетий.

Она пустила корни так глубоко, что даже если мы исправим все сегодня же, сию же минуту, навсегда, отныне и во веки веков сделаем наше законодательство совершенным, исключив всякую возможность обойти или нарушить закон, это все равно не поможет. Ведь мы все равно будем лечить людей, сравнивать лекарства и принимать решения на основе медицинских фактов, собранных в течение прошлых десятилетий, а эти данные – как вы смогли убедиться – в значительной мере искажены.

Но нам есть куда двигаться.

Почему пропавшие данные имеют значение

Ребоксетин – препарат, который я прописывал сам. Другие лекарства не помогли моему пациенту, поэтому нам захотелось попробовать что-нибудь новое. Прежде чем делать назначение, я ознакомился с результатами клинических исследований ребоксетина и обнаружил, что были проведены только хорошо спланированные, честные тесты, показавшие чрезвычайно положительные результаты. Ребоксетин был лучше плацебо и таким же эффективным, как любой другой антидепрессант, если сравнить все их свойства. Он был одобрен к использованию Агентством Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров (MHRA), которое следит за выпуском всех медикаментов на рынке в нашей стране. Каждый год по всему миру выписываются миллионы рецептов. Ребоксетин был, без сомнения, безопасным и эффективным лекарством. Я вместе со своим пациентом изучил результаты исследований и пришел к выводу, что данный препарат стоит попробовать в качестве очередного способа лечения.

Однако мы оба оказались обманутыми. В октябре 2010 года группа исследователей смогла, наконец, свести вместе результаты всех клинических исследований, которые когда-либо проводились для проверки свойств ребоксетина.⁶ В ходе длительного процесса исследования, поисков в научных журналах, а также активной подачи запросов на предоставление данных от производителей и сбора документов из правительственных органов ученые смогли собрать данные как клинических исследований, опубликованных в научных журналах, так и тех, которые никогда не освещались в научных работах. Когда данные свели вместе, результаты всех ошеломили. В семи проведенных исследованиях ребоксетин сравнивался с плацебо. Только одно клиническое исследование, где участвовали 254 пациента, принесло безупречные положительные результаты, и именно они были опубликованы в научном журнале, где с ними смогли ознакомиться врачи и исследователи. Но шесть других исследований, где принимали участие почти в десять раз больше пациентов, показали, что ребоксетин был не лучше обыкновенной пилюли с сахаром. Результаты ни одного из этих исследований не были опубликованы. Я и понятия не имел, что они вообще существуют.

Однако дела обстояли гораздо хуже, чем можно было предположить. Клинические исследования, в которых ребоксетин сравнивался с другими препаратами, продемонстрировали ту же самую картину: три коротких исследования, где участвовало в общей сложности 507 пациентов, подтвердили, что ребоксетин был таким же эффективным, как и любое другое средство. Все они были опубликованы. Но данные по 1 657 пациентам, стоившие внимания, остались необнародованными, и эти неопубликованные данные показывали, что больным от ребоксетина становилось хуже, чем людям, принимавшим другие лекарства. Если картина получается недостаточно мрачной, то можно еще добавить, что имелись также данные по побочным эффектам. Во время исследований, описание которых появилось в научной литературе, лекарство проявило себя просто отлично, однако когда мы ознакомились с материалами исследований, результаты которых не были опубликованы, обнаружилось, что у принимавших в них участие больных чаще проявлялись побочные эффекты, они чаще переставали принимать лекарство и чаще выбывали из процесса исследования из-за побочных эффектов, если принимали ребоксетин, а не один из

аналогичных ему препаратов.

Если вы сомневаетесь в том, рассердился ли я в связи со всеми этими случаями – а я вам обещаю, что бы ни случилось, я буду придерживаться реальных данных и стремиться нарисовать объективную картину всего, о чем мы знаем, – вам нужно всего лишь изучить факты этой истории. Я сделал все, что должен был сделать врач. Я прочитал все работы, я критично оценил их, я обсудил их со своим пациентом, и мы вместе приняли решение на основе имеющихся фактов. В соответствии с опубликованными данными ребоксетин был безопасным и эффективным препаратом. В действительности же он был ничуть не лучше, чем пилюля-пустышка и, что хуже всего, приносил больше вреда, нежели пользы. Мои действия, основанные на взвешивании и анализе всех данных, принесли вред моему пациенту просто потому, что нелицеприятные данные остались неопубликованными. Если вы скажете, что все это просто удивительно или возмутительно, то могу успокоить вас: наше путешествие еще только начинается. Дело в том, что в данной ситуации никто не нарушил закон, поэтому ребоксетин до сих пор на рынке, а система, благодаря которой все вышеописанное стало возможным, до сих пор действует во всех странах мира и продолжает сертифицировать все новые лекарства. Негативные результаты исследований пропадают при проверке всех медикаментов и во всех отраслях науки. Госведомства и профессиональные органы, от которых мы ждем осуждения такой практики, подвели нас.

Через некоторое время я расскажу о публикациях, авторы которых доказывают следующее: нет никакого сомнения в том, что предвзятость в публикациях – процесс, когда отрицательные результаты не публикуются, – приобрела масштабы повальной болезни во всех сферах медицины и науки.

Госведомства ничего не делают для исправления ситуации, несмотря на то что данные, собранные в их архивах в течение десятилетий, показывают масштаб наболевшей проблемы. Но перед тем как мы доберемся до таких исследований, я хочу, чтобы вы почувствовали, к чему они могут привести, и здесь нам надо подумать о том, почему пропавшие данные имеют значение.

Предоставление подтверждающих данных – единственный способ, чтобы решить, работает что-либо или нет в медицине. Мы продолжаем проверять все тщательно, насколько это возможно при проведении прямых исследований, и собираем вместе все факты. Последний шаг самый важный: если я утаю половину данных от вас, то мне будет легко убедить вас в правильности любого ложного утверждения. Если я подброшу монетку сто раз, но буду сообщать вам о результатах, только когда выпадает орел, я смогу убедить вас, что у меня в руке монета с двумя орлами. Но это не значит, что у меня действительно есть такая монета: это означает, что я ввожу вас в заблуждение, а вы дурак, потому что позволяете мне это делать. Примерно с такой ситуацией нам приходится мириться в медицине сегодня, и такой она была всегда. Исследователи могут проводить столько клинических исследований, сколько хотят, а затем просто выбирают, какие из результатов опубликовать, а какие – нет.

Последствия таких действий еще более серьезны, чем можно себе предположить: у врачей создается неправильное представление относительно достоинств и вредных свойств лекарств, которые они прописывают пациентам, суть исследований искажается, но на этом дело не заканчивается. Медицинское исследование – не просто абстрактное научное изыскание. В его центре находятся люди, и поэтому каждый раз, когда мы не публикуем какую-либо часть результатов, мы подвергаем реальных живых пациентов ненужным страданиям, которых они могли бы избежать.

TGN1412

В марте 2006 года в одну из больниц Лондона прибыли шесть добровольцев для участия в клиническом исследовании. Впервые новый препарат под названием TGN1412 должен был быть опробован на людях. Каждому из них было заплачено 2 000 фунтов стерлингов за участие в эксперименте.⁷ Через час после принятия лекарства у всех шести начались головные и мышечные боли, сопровождавшиеся чувством беспокойства. Далее

состояние подопытных ухудшилось: у них поднялась температура, усилилось возбужденное состояние, порой они не понимали, кто они и где находятся. Вскоре у них появилась дрожь, наблюдалось покраснение кожи, частота пульса возросла до критических значений, а кровяное давление упало. Затем возникли более серьезные осложнения: у одного появилась респираторная недостаточность, концентрация кислорода в крови быстро падала, а легкие наполнились жидкостью. Никто не знал почему. У другого кровяное давление упало до 65/40, возникли нарушения дыхания. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии, где потерял сознание, был интубирован и подключен к аппарату искусственной вентиляции легких. В течение дня все шестеро вдруг превратились в тяжелобольных людей: у всех в легких была жидкость, все испытывали трудности с дыханием, у всех отмечались нарушения в работе почек, неконтролируемая свертываемость крови, а количество лейкоцитов сокращалось. Врачи делали все, что только можно: применяли стероиды, антигистамины, блокаторы рецепторов иммунной системы. Все шестеро были подключены к аппарату искусственной вентиляции легких и переведены в отделение интенсивной терапии. После того как у пациентов перестала вырабатываться моча, их подключили к аппарату диализа. Было произведено переливание крови с медленной, а потом и быстрой заменой. Пациентам требовалась плазма, эритроциты, тромбоциты. Температура у всех продолжала сохраняться. У одного развилась пневмония. Затем кровь перестала поступать к периферийным отделам тела. Пальцы на руках и ногах пациентов покраснели, потом стали коричневыми, затем черными, стали гнить и отмирать. Благодаря героическим усилиям все больные остались живы.

Департамент здоровья созвал заседание группы научных экспертов, чтобы попытаться понять, что случилось. Во время него было рассмотрено два вопроса.⁸ Первое: можно ли сделать так, чтобы подобное не повторилось? Глупо давать новое экспериментальное лекарство одновременно всем шести участникам во время первого исследования на людях, если дозировка препарата неизвестна. Новые лекарства должны даваться участникам поэтапно, медленно, в течение дня. Этот вопрос привлек внимание госорганов и СМИ. Менее освещен был второй вопрос: можно ли было предотвратить трагедию? TGN1412 – это молекула, которая взаимодействует с рецептором лейкоцитов иммунной системы под названием CD28. Это был новый и экспериментальный препарат, и его способы взаимодействия с иммунной системой были плохо известны и трудно моделируемы на животных (в отличие, например, от кровяного давления, так как иммунные системы очень различны у разных видов). Но в соответствии с последним отчетом, врачи уже проводили эксперимент с лекарством подобного рода, просто данные по нему не были опубликованы. Один исследователь предоставил материалы с неопубликованными данными по исследованию, которое он провел на одном испытуемом целых десять лет назад с использованием антител, взаимодействовавших с рецепторами CD3, CD2 и CD28. Эффект от этих антител был похож на действие TGN1412, а испытуемый, принимавший участие в клиническом исследовании, заболел. Однако никто этого знать не мог, потому что об этих результатах не сообщали научным сообществам. Они оставались неопубликованными и неизвестными, в то время как могли бы помочь спасти шестерых человек от ужасных и длительных мучений.

Первый исследователь не мог предвидеть, к чему приведет его поступок, и его сложно упрекнуть в чем-либо, потому что он действовал согласно традициям научной среды, где не публиковать данные считается абсолютно нормальным явлением. Такая точка зрения остается распространенной в науке и по сей день. В заключении конечного отчета по TGN1412 говорится, что делиться результатами всех исследований, впервые проводимых на людях, очень важно: их нужно публиковать, все вплоть до последнего, в рамках обязательных ежедневных мероприятий. Но результаты первого этапа исследований так и не были опубликованы и до сих пор остаются необнародованными. В 2009 году впервые было опубликовано исследование, в ходе которого специально было изучено, результаты скольких первых исследований на людях доводились до сведения общественности и сколько

было сокрыто.⁹ Исследователи проверили данные по всем экспериментам, согласованным одним комитетом по этике в течение года. Через четыре года материалы по 9 из 10 исследований оставались неопубликованными. Через 8 лет данные по 4 из 5 исследований были до сих пор не обнародованы. В медицине – и мы будем убеждаться в этом раз за разом – исследование не что-то абстрактное, оно имеет прямое отношение к жизни, смерти, страданиям и боли. С каждым неопубликованным исследованием потенциальный шанс каждого из нас стать жертвой другого TGN1412 возрастает. И это никому не нужно. Даже получившая международный резонанс история в новостях с ужасными фото молодых людей с почерневшими ступнями и кистями на больничных койках не заставила никого предпринять хоть какие-либо меры для изменения ситуации, так как вопрос о пропавших данных слишком сложен, чтобы его можно было изложить быстро и в двух словах.

Когда мы не делимся результатами основных исследований, к которым относятся и первые исследования на людях, мы подвергаем испытуемых бесполезному риску в будущем. Был ли это крайний случай? Относится ли данная проблема лишь к недавним, экспериментальным, новым лекарствам, и касается ли она лишь к участникам малых групп, набираемых для исследования лекарств? Нет.

В 1980 годах врачи начали давать лекарства от аритмии всем пациентам при сердечном приступе. Эта практика выглядела очень обоснованно на бумаге: мы знаем, что препараты против аритмии помогали предотвратить нарушения ритма сердцебиения. Мы также знали, что после сердечного приступа у многих часто наблюдаются нарушения в частоте биения сердца. Мы также знали, что чаще всего такие нарушения незаметны, а аритмия не диагностируется и не лечится. Давать препараты против нарушения ритма сердцебиения каждому, у кого был сердечный приступ, было простой, обоснованной превентивной мерой.

К сожалению, оказалось, что мы ошибались. Такая практика лечения, продиктованная лучшими намерениями и воплощаемая по лучшим принципам, в действительности убивала людей. А поскольку сердечный приступ – вещь распространенная, препарат убивал людей в больших количествах: свыше 100 000 человек умерло, прежде чем мы поняли, что хрупкое равновесие между благом и вредом для пациентов без доказанных проблем с нарушением сердечного ритма было абсолютно другим, чем мы себе представляли.

Мог ли это кто-нибудь предсказать? Грустно признавать, но всех трагедий можно было избежать. В 80-х годах во время клинических исследований проверяли новый препарат против аритмии под названием лоркаинид. Он испытывался на небольшой группе людей, которые пережили сердечный приступ – менее 100 человек – с целью проверки полезных свойств препарата. 9 из 49 человек, принимавших лоркаинид, умерли, в то время как всего 1 участник из 47 скончался в группе, принимавшей плацебо. Препарат все еще находился в стадии разработки, и вскоре после проведения исследования от него было решено отказаться по коммерческим причинам. Из-за того что лекарство даже не было выпущено на рынок, никто и не подумал опубликовать результаты. Исследователи полагали, что наблюдалась идиосинкразия молекулы, и не стали исследовать воздействие препарата дальше. Если бы они опубликовали полученные данные, мы были бы более осторожными при попытках давать другие лекарства против аритмии людям, у которых был сердечный приступ. Феноменально длинный список умерших – свыше 100 000 человек оказались преждевременно в могиле – мог бы быть гораздо короче. Более чем через 10 лет исследователи, наконец, опубликовали свои результаты с извинениями, признавая вред, который они нанесли, не обнародовав данные своей работы ранее:

Когда мы проводили наше исследование в 1980 году, мы думали, что повышенная смертность, которая наблюдалась в группе пациентов, принимавших лоркаинид, была случайностью. От разработки лоркаинида отказались по коммерческим причинам, и поэтому результаты этого исследования не были опубликованы. Это хороший пример предвзятого отношения к публикации. Результаты, описанные здесь, могли бы заблаговременно послужить хорошим предостережением для многих врачей и предотвратить беду.¹⁰

Как мы вскоре увидим, проблема неопубликованных данных широко распространена в медицине и во всех научных кругах, несмотря на то что масштаб проблемы и вред от нее, вне всякого сомнения, были подтверждены и хорошо задокументированы. Мы ознакомимся с результатами фундаментального исследования противораковых препаратов, «Тамифлю», лидеров продаж препаратов для снижения уровня холестерина, таблеток от ожирения, антидепрессантов и многих других лекарственных средств. Данные по этим препаратам появились еще во времена рассвета медицины и копились до сегодняшнего дня, но они держатся в тайне и сейчас, когда я пишу эти строки. А ведь речь идет об информации по наиболее часто используемым лекарствам, которые большинство из читающих эту книгу принимает каждое утро. Мы также увидим, как госведомства и научные органы постоянно терпят неудачи при решении этой проблемы.

Так как исследователи могут по желанию запереть любые результаты в ящике стола, пациентам наносится вред в ужасающих масштабах на каждом этапе разработки лекарства – от исследования до выпуска на рынок. Врачи могут и понятия не иметь об истинных свойствах лекарства, которое они прописывают пациентам. На самом ли деле это лекарство работает лучше всего или же от нас просто скрыли половину данных? Никто не может сказать. Стоит ли это дорогое лекарство тех денег или просто имела место манипуляция с данными? Никто не знает. Убивает ли это лекарство пациентов? Есть ли данные, что оно опасно? Никто не ответит.

В медицине, в той отрасли науки, где все должно основываться на фактах и где каждодневная практика тесно переплетена со страхом судебного преследования, сложилась странная ситуация. В одной из сфер, где действия отдельных людей строго контролируются, мы отвлеклись от самого важного и позволили извратить практику получения подтверждающих фактов. Это кажется невероятным и невообразимым. Сейчас мы посмотрим, как глубоко проникают корни проблемы.

Для чего мы делаем сводку данных

Отсутствующие данные изучались в медицине на протяжении долгого времени. Но перед тем как я докажу вам это, нам нужно до конца понять, почему данное обстоятельство имеет значение с научной точки зрения. И для этого нам нужно понять, что такое систематический обзор и мета-анализ. В совокупности это два из наиболее действенных методов исследования в современной медицине. Они невероятно просты, но при этом были изобретены чрезвычайно поздно.

Когда нам нужно узнать, действует какой-либо препарат или нет, мы проводим клинические исследования. Это очень простая процедура, и впервые о попытке провести что-то подобное упоминается в Библии (Даниил 1:12, если кому-то интересно). Перед тем как начать, нужно задать себе вопрос, на который мы будем искать ответ. Например: «Если давать стероиды женщине при преждевременных родах, повышает ли это шансы недоношенного ребенка на выживание?» Затем нужно найти несколько подходящих участников, в нашем случае матерей, которые вот-вот родят до срока. Для этого исследования нужно набрать побольше таких женщин, скажем, около двухсот. Затем мы разделяем наших подопытных на две группы произвольным методом. Женщинам из одной группы даем лучшее лекарство, какое только есть в нашем городе, а во второй матери получают это же лекарство вместе со стероидами. Наконец, когда все 200 женщин родят, мы подсчитываем, сколько детей выжило в каждой группе.

Это конкретный вопрос, и начиная с 1972 года было проведено много исследований для проверки действия препаратов данной группы. Результаты двух показали, что стероиды спасают жизни, но пять из них не подтвердили ярко выраженной эффективности стероидов. Когда данные, полученные в ходе разных проверок, отличаются друг от друга, а это как раз именно такой случай, среди врачей происходит раскол на два лагеря. Врач, убежденный в

том, что стероиды оказывают действие (возможно, такой медик, одержим идеей о некоем теоретическом механизме межмолекулярного взаимодействия, благодаря которому лекарство оказывает положительный эффект на организм пациента), будет утверждать: «Посмотрите! Есть два исследования с положительными результатами. Конечно, нам следует давать стероиды!» Врач же, который, возможно, интуитивно догадывается, что стероиды бесполезны, может указать на пять исследований с негативными результатами и сказать:

«В целом данные не подтверждают эффективность лекарства. Зачем рисковать?»

До недавнего времени именно так велись дебаты в медицине. Люди писали длинные, скучные обзорные статьи – эссе об исследовании научных трудов, – где они цитировали данные исследований лекарств, которые им удалось найти, и все это делалось очень несистематично, а пишущий часто опирался на собственные предрассудки и ценности. Затем в 80-х годах начали делать то, что потом получило название систематического обзора. Это прозрачное систематическое исследование литературы с целью сбора данных всех экспериментов, которые только можно найти по интересующей теме, которое проводится без настроения исследователя найти определенный набор фактов, свидетельствующий в пользу его точки зрения. При систематическом исследовании вы подробно описываете, как вы нашли информацию, в какой базе данных искали, какую поисковую систему и индексы вы использовали, и даже указываете, по каким словам велся поиск. Вы предварительно перечисляете типы исследований, которые могут быть включены в ваш обзор, и затем предъявляете все, что вы нашли, включая отвергнутые вами работы с предоставлением объяснения, почему вы это сделали.

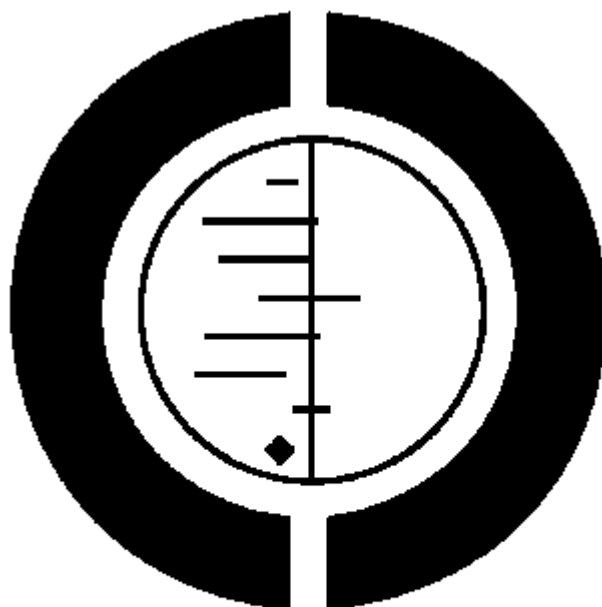
При таком подходе гарантируется, что ваши методы полностью прозрачны, результаты проведенного с их помощью исследования можно воспроизвести, а сами сведения открыты для критики. Таким образом, читателю предоставляется ясная и полная картина изученных фактов. Возможно, на словах составление такого исследования выглядит просто, но систематические обзоры – большая редкость за пределами клинической медицины. Они негласно считаются одним из самых важных методов, появившихся в течение последние 40 лет, благодаря которым произошла настоящая революция в медицине.

Когда у вас собраны данные всех исследований в одном месте, вы можете провести так называемый мета-анализ, где вы сводите все результаты в одной гигантской таблице, складываете все данные и получаете одну-единственную суммарную цифру, наиболее точное итоговое значение по одному клиническому вопросу. Результатом этого действия становится составление так называемой блок-граммы. Вы можете увидеть ее на следующей странице в логотипе Cochrane Collaboration, всемирной некоммерческой научной организации, которая с 1980 года занимается проведением профессиональных обзоров фактов, имеющих отношение к самым важным вопросам медицины.

На этой блок-грамме показаны результаты всех исследований на определение эффективности стероидов, которые давались для того, чтобы помочь недоношенным детям выжить. Каждая горизонтальная линия обозначает исследование. Если линия уходит влево, то результаты исследования выявили положительный эффект от стероидов и спасли много жизней. Центральная вертикальная линия – отсутствие эффекта, и если горизонтальная линия исследования соединяется с ней, то проверка не показала статистически значимой пользы. Некоторые исследования обозначены более длинными линиями. Это менее масштабные исследования с меньшим количеством участников, что означает, что они более склонны к ошибке, так что оценка их положительного эффекта менее значима, хотя горизонтальная линия длиннее. Наконец, ромбик внизу обозначает суммарный эффект. Это общая эффективность от медицинского вмешательства, где сведены вместе результаты всех отдельных исследований. На этой блок-грамме вы можете увидеть, что давать стероиды чрезвычайно полезно, так как ромбик далеко отстоит от вертикальной линии отсутствия эффекта. Стероиды уменьшают вероятность смерти недоношенного ребенка почти вдвое.

Самое удивительное в блок-грамме – это то, что она просто должна была быть изобретена, но в истории развития медицины это случилось очень поздно. На протяжении

многих лет у нас была вся информация, которая нам требовалась, чтобы сделать простой вывод – стероиды спасают жизни, однако никто не знал, что они эффективны, так как никто не проводил систематического обзора до 1989 года. В результате нужное лечение не распространялось широко и много младенцев умерло напрасно не потому, что у нас не было нужной информации, а просто от того, что мы не проводили должным образом ее синтез. Если вы думаете, что это отдельный случай, вам стоит посоветовать изучить эту проблему ближе, тогда вы поймете масштабы хаоса, который царил в медицине до страшно сказать какого недавнего времени. Таблица, данная ниже, состоит из двух блочграмм или форест-диаграмм, показывающих все когда-либо проведенные исследования с целью выяснения, понижает ли прием стрептокиназы (тромболитика) число смертельных случаев среди пациентов, переживших сердечный приступ.¹¹ Взгляните сначала на форест-диаграмму слева. Это традиционная форест-диаграмма, взятая из научного журнала, поэтому она немного сложнее, чем стилизованный график на логотипе компании Cochrane, но она построена по тому же самому принципу. Каждая горизонтальная линия обозначает исследование, и вы можете увидеть здесь мешанину из результатов, которые показывают, что отдельные исследования были успешными (такие линии не доходят до вертикальной линии отсутствия эффекта под заголовком «1»), а другие – нет (они пересекают эту линию). Внизу, однако, вы можете увидеть суммарный эффект – точку на этой старомодной блочграмме, а не ромбик. Как ясно видно, в целом стрептокиназа спасала жизни людей.

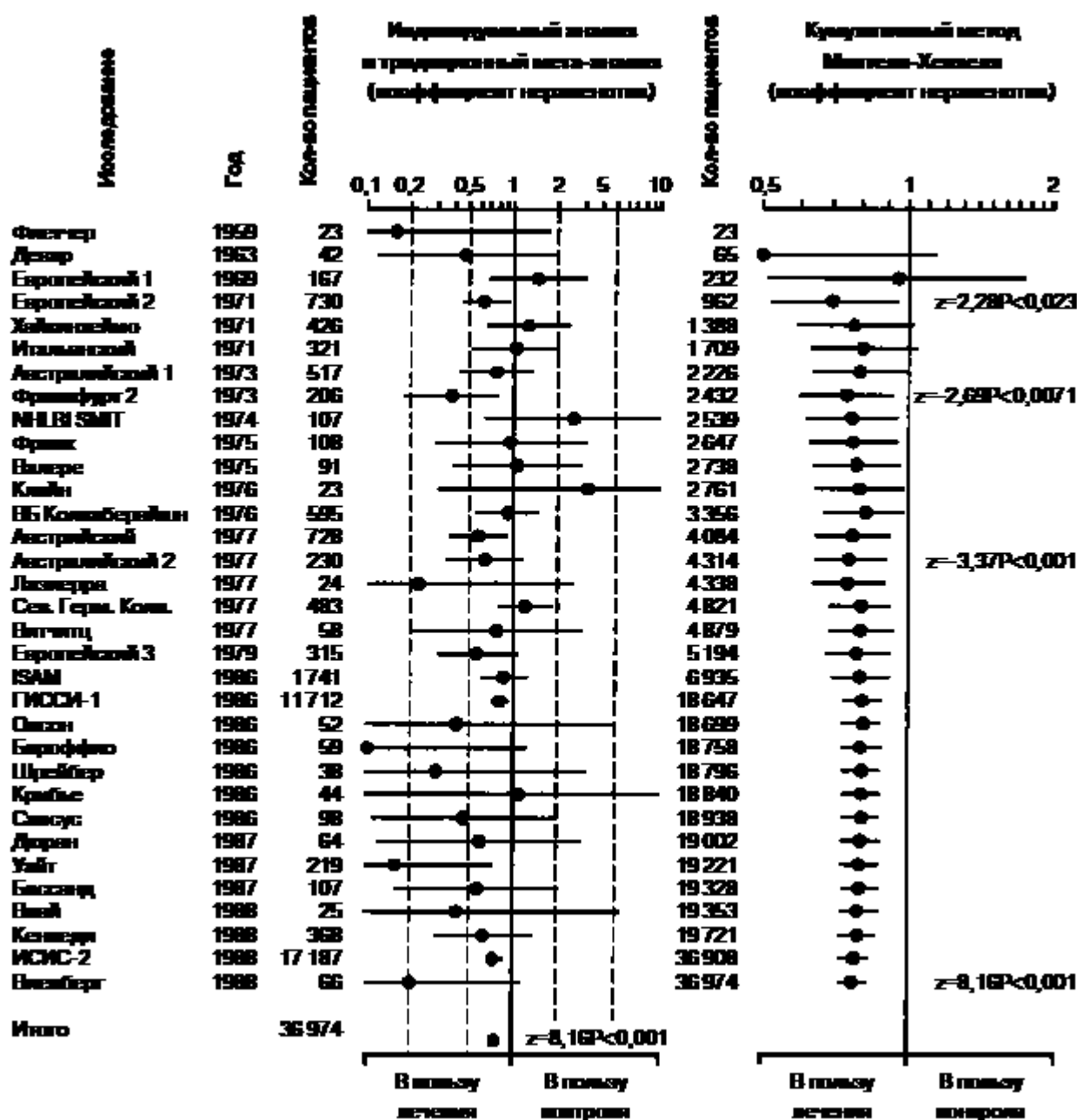


THE COCHRANE COLLABORATION®

А что же за таблица справа? Это так называемый кумулятивный мета-анализ. Если вы посмотрите на список исследований слева от диаграммы, вы увидите, что они ранжированы по датам. Кумулятивный мета-анализ справа добавляет к каждой записи результаты нового исследования, когда они появлялись в истории. Это дает возможность проводить наилучшую текущую оценку каждый год. С ее помощью можно посмотреть, как выглядели бы данные в определенный момент, если бы кто-нибудь решил провести мета-анализ всех данных, доступных на тот момент. Из этой сводной блочграммы можно увидеть, что горизонтальные линии, суммарные эффекты, сужаются со временем по мере того, как накапливается все больше данных, поэтому оценка общей эффективности лечения становится более точной. Вы также можете увидеть, что эти горизонтальные линии

прекращают доходить до вертикальной линии отсутствия эффекта уже давно и – что удивительно – это происходит задолго до начала принятия стрептокиназы пациентами с сердечным приступом в истории болезни.

На случай, если вы сами еще не заметили – честно говоря, вся профессия врача постигается медленно, – эта диаграмма раскрывает глаза на многое. Сердечный приступ – необычайно распространенная причина смерти. У нас было лекарство, которое действовало; у нас была вся необходимая информация, которая помогла бы нам понять, что это лечение действует, но, еще раз повторюсь, мы не сводили ее вместе систематически для получения правильного ответа. Половине людей, выделенных методом случайного отбора, в таких исследованиях (внизу блотограммы) не давали стрептокиназы, что, по моему мнению, является не вполне этичным, потому что мы обладали всей информацией, которая помогла бы нам определить степень эффективности стрептокиназы. Получается, что людей лишили эффективного лечения. Но такая участь постигла не только участников исследований. В тоже самое время не получили должного лечения и большинство других пациентов по всему миру.



Традиционный и кумулятивный мета-анализ 33 исследований внутривенного введения стрептокиназы против острого инфаркта миокарда. Коэффициент неравенства и 95 %-й

доверительный интервал по влиянию лечения на смертность показаны на логарифмической шкале.

Я надеюсь, эти истории объясняют, почему систематические обзоры и мета-анализы так важны: нам нужно свести вместе всю информацию по вопросу, а не просто выбрать те фрагменты, на которые мы наткнулись или которые нам просто интуитивно понравились. Медицина начала признавать этот факт лишь через 20 лет, и систематические обзоры с мета-анализами теперь используются почти повсеместно, чтобы обеспечить наличие наиболее точных сводных данных по всем исследованиям, которые были проведены для изучения конкретной медицинской проблемы.

Все эти истории показывают, почему так опасно не предоставлять результаты других исследований. Если какой-то исследователь или врач при анализе существующих фактов выбирают нужные данные и смотрят только на те исследования, которые свидетельствуют в пользу их догадки, то у читателя научной работы может создаться ложное впечатление. Использование тенденциозного подхода при научных изысканиях – личная проблема такого исследователя, но она также касается всякого, кто оказался недостаточно мудрым или удачливым, чтобы позволить ввести себя в заблуждение. Но если у всех нас, у всего медицинского и научного сообщества по всему миру, отсутствуют результаты негативных исследований, то когда мы сведем все факты вместе, чтобы получить наилучшее возможное представление о действии какого-либо лекарства – как и следует делать, – мы составим искаженную картину, совершенно несоответствующую действительности. У нас создается ложное впечатление об эффективности лекарства, достоинства препарата будут необоснованно преувеличены, в результате чего мы, вероятно, сделаем неправильный вывод, что лекарство принесет пользу больному, в то время как на самом деле оно только навредит.

Теперь, когда я рассказал вам о важности систематических обзоров, вы понимаете, почему недостающие данные так важны. Вам также ясно, для чего во время освещения вопроса, касающегося недостатка данных исследований, я даю точный обзор научных статей: ведь я буду интерпретировать факты при помощи систематических обзоров.

Сколько данных не хватает?

Если вы хотите доказать, что результаты проведенных клинических исследований остались неопубликованными, вы столкнетесь с интересной проблемой: вам придется доказать существование исследования, к которому у вас нет доступа. Чтобы обойти это препятствие, был выработан следующий подход: вы обозначаете группу исследований, которые, как вы знаете, были проведены и завершены, а затем проверяете, были ли их результаты опубликованы. Найти список проведенных клинических исследований – задача нелегкая, и для ее выполнения исследователи прибегают к различным стратегиям. Они, например, просматривают список исследований, согласованных к проведению комитетами по этике (или Наблюдательным советом института в США), или отслеживают исследования, обсуждаемые на конференциях.

В 2008 году группа исследователей решила проверить, сколько результатов было опубликовано после проведения исследований антидепрессантов, попавших на рынок в период между 1987 и 2004 гг.¹², о которых когда-либо заявлялось в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ. Это было нелегким делом. В архивах вышеозначенного правительственного ведомства Америки содержится много информации по всем исследованиям, результаты которых были предоставлены в госорган для получения лицензии на новое лекарство. Но даже в архивах такого ведомства нет полного списка исследований, так как информация о тех, что были проведены уже после выпуска лекарства на рынок, так никогда и не дошла до государственных органов. К тому же большой объем информации, хранящейся в архивах ведомства, затрудняет поиск, а самих данных порой бывает очень мало. Однако в наличие уже есть важная выборка исследований,

и этого более чем достаточно для нас, чтобы начать выяснять, как часто пропадают без вести результаты исследований и почему это происходит. Эти данные также можно считать репрезентативным срезом исследований всех крупных производителей лекарств.

Исследователи нашли в общей сложности 74 эксперимента, заслуживающих внимания, где принимали участие 12 500 пациентов. 38 из этих исследований дали положительные результаты, которые подтверждали эффективность препарата, а результат 36 был отрицательным. В итоге данные по негативным и положительным эффектам распределились поровну. Затем исследователи занялись поиском информации об этих клинических экспериментах в научной литературе, опубликованных материалах, открытых для врачей и пациентов. Картина получилась совсем другой. По 37 исследованиям, принесшим положительные результаты, то есть по всем, кроме одного, результаты были опубликованы полностью, часто с хвалебными отзывами. Однако у исследований, показавших отрицательные данные, была другая судьба: было опубликовано только три из них. 22 эксперимента были просто потеряны в анналах истории и не появлялись больше нигде, кроме как в тех пыльных, неряшливо организованных папках, собранных в архиве Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ. Информация об остальных 11 исследованиях, принесших негативные результаты и хранившихся в сводках ведомства, тоже появилась в научных изданиях, но статьи были написаны так, как будто исследования лекарства закончились успешно. Если вы посчитаете, что все изложенное звучит абсурдно, я соглашусь с вами. В главе 4 «Обман в исследованиях» мы увидим, как результаты исследований могут быть переработаны и «приглажены» так, чтобы можно было исказить их и преувеличить успех.

Это была великолепная работа, в ходе которой было изучено 12 препаратов всех крупных производителей лекарств без выделения какого-либо одного «плохого парня». Они ясно показали расшатанность и хаотичность системы: в действительности было 38 исследований с положительными результатами и 36 с отрицательными, в то время как в научной литературе было найдено 48 статей об успешных исследованиях и 3 о неудавшихся. Потрудитесь остановиться и сравнить эти два соотношения: 38 положительных против 36 отрицательных и 48 положительных против 3 отрицательных.

Если бы речь шла об одном-единственном исследовании, проводившемся одной группой ученых, решивших утаить половину данных, так как они не вписывались в общую картину, которую они хотели получить, тогда вполне уместно было бы назвать произошедшее нарушением правил проведения исследований, должностным преступлением. Однако если подобное творится руками сотен и тысяч ученых по всему миру, в результате чего исчезают целые исследования, финансируемые как государством, так и частными компаниями, это воспринимается как нормальное явление.¹³ Все это безнаказанно совершается под носом у бдительных государственных ведомств и профессиональных органов надзора, которые годами не предпринимают ничего, несмотря на явный вред, который приносит пациентам утаивание информации.

Еще одно даже более странное наблюдение: о проблеме сокрытия отрицательных данных исследований было известно уже тогда, когда наукой начали заниматься серьезно.

Данный феномен был впервые формально задокументирован психологом Теодором Стерлингом в 1959 году.¹⁴ Он просмотрел каждую работу, опубликованную в четырех крупных журналах по психологии того времени, и обнаружил, что результаты 286 из 294 исследований были статистически значимыми. Такие данные, заявил он, неубедительны. Они не могут говорить о беспристрастии всех проведенных исследований, так как, если мы поверим таким результатам, нам придется поверить и в то, что почти каждая теория, проверяемая психологами экспериментальным путем, оказалась верной. Если бы психологи на самом деле умели так блестяще предсказывать результаты проверки своих гипотез, то не было бы почти никакого смысла в проведении каких бы то ни было экспериментов. В 1995 году в конце своей карьеры любопытный психолог снова вернулся к изучению того же вопроса и обнаружил, что почти ничего не изменилось.¹⁵

Стерлинг был первым, кто изложил свои подозрения официально и по-научному, однако эта горькая правда научному миру была известна уже на протяжении многих столетий. Френсис Бэкон писал в 1620 году, что мы часто вводим в заблуждение сами себя, когда вспоминаем моменты, когда что-то работало, и забываем случаи, когда оно не работало.¹⁶ Фаулер в 1786 году составил список болезней, которые он лечил мышьяком, и подчеркнул, что он мог бы умолчать о своих неудачах, как наверняка захотели бы сделать другие ученые, но несмотря на соблазн включил также в отчет и нелюбимые данные.¹⁷ Он объяснил, что сделать по-другому означало бы ввести в заблуждение читателя.

Однако только 30 лет назад люди начали осознавать, что сокрытие результатов представляет огромную проблему для медицины. В 1980 году Элина Хеммински обнаружила, что почти половина всех клинических исследований, проведенных в Финляндии и Швеции в 70-х годах, осталась неопубликованной.¹⁸ Позже, в 1986 году, американский исследователь Роберт Саймс решил проанализировать клинические исследования, проведенные для проверки эффективности нового препарата от рака яичников. Это было важное исследование, так имело отношение к вопросу жизни и смерти. Комбинированная химиотерапия от этого вида рака приводила к очень тяжелым побочным эффектам, и, зная это, многие исследователи надеялись, что можно будет использовать сначала один алкилирующий препарат, перед тем как переходить к полномасштабной химиотерапии. Саймс изучил все исследования, опубликованные по этому вопросу в научных изданиях, читаемых врачами и учеными. На основе прочитанного создавалось впечатление, что прописывать одно лекарство было целесообразнее: женщины с обширным раком яичника (очень неблагоприятный диагноз), которые принимали один лишь алкилирующий препарат, значительно чаще показывали положительную динамику, а продолжительность их жизни была дольше. Затем у Саймса возникла блестящая идея. Он знал, что иногда данные исследований не публикуются, и слышал, что работы, принесшие менее привлекательные результаты, чаще всего пропадают без следа. Однако доказать это было очень сложно: нужно было найти честную, репрезентативную выборку данных всех исследований, которые были проведены, и затем сравнить их результаты с малым набором данных, которые были опубликованы, чтобы увидеть разницу. Получить такую информацию из государственных ведомств по контролю за лекарствами было нелегко (мы обсудим эту проблему далее), и вместо этого он обратился в Международный банк данных по исследованию рака. В нем хранился журнал регистрации всех примечательных клинических исследований, которые проводились в США, включая большинство тех, что спонсировало правительство и другие организации всего мира. Список, попавший к нему в руки, конечно же был неполным, но в нем была одна важная особенность: исследования регистрировались до того, как по ним подавались результаты, и поэтому любой список, составленный при помощи этого источника, должен был представлять, по меньшей мере, репрезентативный срез всех исследований, которые когда-либо были проведены. Кроме того, список был составлен независимо от того, были ли результаты исследований положительными или отрицательными.

Когда Саймс сравнил результаты опубликованных исследований с данными предварительно зарегистрированных исследований, результаты его ошеломили. При изучении научных статей – работ, которые исследователи и редакторы журналов отбирали к публикации, – создавалось впечатление, что применение одних только алкилирующих препаратов было обосновано, так как благодаря им значительно сокращалась частота летальных исходов от рака яичника. Но если посмотреть на результаты только предварительно зарегистрированных исследований, представлявших собой объективную, непредвзятую выборку из всего количества исследований, когда-либо проведенных, то становилось понятно, что новое лечение было ничуть не лучше, чем консервативная химиотерапия.

Саймс тут же сделал вывод (и я надеюсь, что вы согласитесь с ним), что вопрос, являлся ли один метод лечения от рака лучше, чем другой, был слишком незначительным по

сравнению с глубинной бомбой, которую закладывали медики, публикуя статьи в медицинских журналах. Мы думали, что знаем все о том, какое лечение было эффективным, а какое нет, однако представленная информация была искажена до такой степени, что сложно было понять, где ложь, а где правда. Но мы точно знали, что такая информация точно окажет значительное влияние на лечение пациентов. Мы смотрели на одни лишь только положительные результаты, не зная об отрицательных. Очевидно, что нужно сделать одну простую вещь: ввести регистрацию всех клинических исследований, требовать, чтобы все регистрировали исследования до того, как начать их, и настаивать на публикации результатов по окончании.

Это было в 1986 году. С тех пор, через поколение, мы мало продвинулись. Я обещаю, что в этой книге не буду перегружать вас данными. Но в то же самое время я не хочу, чтобы какая-либо фармацевтическая компания, правительственное ведомство, профессиональный орган или кто-нибудь еще усомнились в правдивости всей истории и имели возможность уйти от ответственности. Поэтому я перечислю все доказательства сокрытия данных о клинических исследованиях, стараясь быть как можно лаконичнее, и покажу основные подходы, которые были использованы мною. Все, что вы собираетесь прочитать, было добыто благодаря проведению самого последнего систематического обзора проблемы, поэтому вы можете быть уверены, что я предлагаю вам честную и непредвзятую сводку результатов.

Один из исследовательских подходов – взять все исследования, зарегистрированные в журнале госведомства по надзору за медикаментами, проводившиеся с целью получения лицензии на новый препарат, начиная от самых ранних, и затем проверить, встречаются ли сообщения о таких исследованиях в научной литературе. Как мы видели, именно такой метод использовался при проверке, описанной выше, когда исследователи разыскали каждую научную статью о 12 антидепрессантах и обнаружили, что соотношение между положительными и отрицательными результатами 50/50 превратилось в другую пропорцию: 48 положительных и 3 отрицательных исследования. Этот метод широко использовался в других сферах медицины.

- Ли вместе с коллегами, например, нашел отчеты обо всех 909 клинических исследованиях, поданные вместе с заявками на сертификацию 90 новых лекарств, которые попали на рынок с 2001 по 2002 год. Они обнаружили, что были опубликованы сведения о 66 % исследований с положительными результатами и только о 36 % всех остальных.¹⁹

- Меландер в 2003 году отыскал все 42 исследования по пяти антидепрессантам, заявка на которые была подана в госведомство по надзору за медикаментами в Швеции в процессе получения сертификата для выпуска на рынок. Данные по всем исследованиям (всего 21), принесшим значимые результаты, были опубликованы, и только 81 % результатов экспериментов, свидетельствовавших о неэффективности, попал в научные статьи.²⁰

- Райзинг и прочие в 2008 году нашли больше искаженных сведений, которые мы разберем позже. Они изучили все исследования лицензированных лекарств, проведенные в течение прошлых двух лет. В анналах сводных результатов Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, как только их удалось найти, было обнаружено 164 исследования. Те из них, что принесли положительные результаты, публиковались в научных изданиях в четыре раза чаще, чем прочие, с отрицательными результатами. Кроме того, данные по четырём из исследований с отрицательными результатами были изменены таким образом, чтобы после их публикации в статьях они свидетельствовали в пользу препарата.²¹

Если у вас есть желание, можете ознакомиться с презентациями конференций. Во время конференций делается огромное число презентаций об исследованиях, но по нашей наилучшей текущей оценке только половина сведений с таких мероприятий появляется в научных изданиях.²² Исследования, о которых докладывают на конференциях, почти невозможно найти или процитировать. К ним также сложно получить доступ, потому что по

специфическим методам, использованным во время исследования, имеется так мало информации (порой их описание занимает всего один абзац). И, как вы вскоре увидите, не каждое исследование представляет собой честную проверку свойств препарата. Структура некоторых такова, что они становятся пристрастными, поэтому даже такие мелочи имеют значение.

Наиболее свежий систематический обзор исследований, направленных на отслеживание судьбы докладов с конференций, был сделан в 2010 году. В ходе его было найдено 30 различных исследований, изучавших, сколько сделанных на конференциях презентаций, сообщавших о негативном опыте во время клинических исследований, исчезло до того, как стать полноценными научными работами.²³ Удивительно, но исследования с нелицеприятными результатами исчезали гораздо чаще.

Если вам повезет, можете отследить исследования по специальному списку, куда они были занесены еще до того, как начались. Обычно такие данные заносят в журнал, который создается специально для ведения контроля за опытами фармакологических компаний. Если говорить о фармацевтической индустрии, то до недавнего момента вам понадобилась бы большая удача, чтобы найти такой список в открытом доступе. С исследованиями, финансируемыми из общественных фондов, ситуация несколько другая, и тут нам предстоит усвоить еще один урок: хотя подавляющее большинство клинических исследований проводится фармацевтическими компаниями, а на их результаты ориентируются все остальные, это явление не ограничено пределами коммерческого сектора.

- К 1997 году имелось уже 4 исследования предвзятого, выборочного подхода, сделанных в форме систематического обзора. Они показали, что исследования со значимыми результатами публиковались в два с половиной раза чаще, чем те, что принесли отрицательные результаты.²⁴

- В работе, выполненной в 1998 году, описывались все эксперименты из двух групп исследований, проведение которых на протяжении прошедших 10 лет финансировали Национальные институты здоровья США. Снова было обнаружено, что исследования со значимыми результатами публиковались чаще.²⁵

- В другой работе анализировались клинические исследования препаратов, зарегистрированные в Национальном агентстве Финляндии. Обнаружилось, что было опубликовано 47 % исследований с положительными результатами и только 11 % с отрицательными.²⁶

- В рамках еще одной работы изучались все клинические исследования, которые прошли через регистратуру фармацевтического департамента офтальмологической клиники с 1963 года. Было опубликовано 93 % данных исследований с положительными результатами и только 70 % с отрицательными.²⁷

Этот список данных приводится с одной-единственной целью: показать, что предмет нашего разговора не является неисследованной областью. У нас уже давно есть все доказательства, и их нельзя назвать ни противоречивыми, ни двусмысленными.

Два исследования, проведенные во Франции в 2005–2006 гг., имели в своей основе новый подход: ученые обратились в комитет по этике и получили списки всех исследований, проведение которых тот согласовал. После этого они узнали у исследователей, какие результаты принесли эксперименты – положительные или отрицательные, перед тем как произвести конечное отслеживание опубликованных научных статей.²⁸ Во время первого исследования выяснилось, что значимые результаты публиковались в два раза чаще. Второе дало другую цифру: в четыре раза чаще. В Великобритании двое ученых выслали специальную анкету всем главным исследователям 101 проекта, оплаченного NHS R&D (Траст Национальной системы здравоохранения по исследованию и развитию). Это было исследование не фармацевтических компаний, но о нем все равно стоит рассказать. Результаты получились необычными: не было статистически значимой разницы в частоте публикаций работ с позитивными и негативными результатами.²⁹ Но недостаточно просто

привести список исследований. Что мы можем увидеть в целом, систематически отбирая факты, которые имеются в наличии на сегодняшний день?

Нельзя считать идеальным подход, когда исследователи собирают данные каждого эксперимента подобного типа вместе в одной гигантской таблице, чтобы затем вывести суммарную цифру, отражающую количество выборочных публикаций. Ведь все исследования очень разнятся между собой, так как проведены в разных отраслях и разными методами. В том и состоит проблема с проведением мета-анализа. Хотя преувеличивать не стоит: если есть много исследований, сравнивающих одно лекарство, например с плацебо, и во время их всех используется один и тот же метод оценки результатов, тогда можно с чистым сердцем свести их в одну таблицу.

При этом можно на основе аналитического и разумного подхода объединить несколько исследований в группы. Самый последний систематический обзор проблемы избирательного подхода к публикациям данных от 2010 г., из которого взяты примеры выше, сводит вместе факты из различных областей.³⁰ Двенадцать сопоставительных исследований были проведены на основе презентаций на конференциях. Взятые вместе, они показывают, что исследование со значимыми данными публикуется чаще в 1,62 раза. По данным четырех исследований, во время которых изучались списки экспериментов, зарегистрированных до их начала, в целом значимые результаты публиковались в 2,4 раза чаще. Мы привели наиболее оптимистичные оценки масштабов проблемы. Это данные текущего периода, и представленные цифры говорят сами за себя.

Все исчезнувшие данные представляют не просто абстрактный научный интерес: в материальном мире медицины опубликованные данные используются для принятия решений по лечению пациентов. Сокрытие информации отражается на всем, что делают врачи, поэтому стоит оценить точно, насколько сильно она влияет на качество оказываемых медицинских услуг. Во-первых, как мы увидели в случае с ребоксетином, у врачей и пациентов создается неправильное представление о положительном и отрицательном эффекте прописываемого лекарства, в результате чего может быть принято решение, которое приведет к ненужным мучениям или даже смерти больного. Мы можем также выбрать необоснованно дорогие лекарства, если нас убедили, что они более эффективны, чем их более дешевые аналоги. Это приведет к напрасной трате денег и лишению пациентов возможности покупать другие медикаменты, так как бюджет на здоровье никогда не бывает бесконечным.

Также стоит отметить, что информация скрывается и от работников медицины, находящихся на самых разных уровнях служебной пирамиды – снизу доверху. NICE (Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи), например, создан британским правительством для проведения точной, объективной оценки всех новых лекарств. А между тем это ведомство неспособно ни выявить, ни получить доступ к данным по эффективности препаратов, которые скрывают от него исследователи или компании. У NICE есть больше юридических прав на получение этих данных, чем у меня или у вас, тем более что это ведомство принимает решение об эффективности и рентабельности лекарства от лица Национальной системы медобслуживания населения Великобритании. На самом деле, как мы увидим, Агентство Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров и Европейское медицинское агентство – органы, которые решают, какой препарат попадет на рынок в Великобритании, – часто имеют доступ к такой информации, но не делятся ею с широкими слоями населения, врачами или даже с NICE. Это необычная и ненормальная ситуация.

Итак, пока врачи находятся в неведении, пациентам проводят некачественное лечение, прописывают ненужные лекарства и необоснованно дорогие препараты, которые ничуть не лучше их дешевых аналогов. Правительства разных стран платят за бесполезное и дорогое лечение, умножая стоимость вреда, который приносит неправильное и опасное лекарство. Отдельные участники клинических исследований, такие как люди, принимавшие участие в тестировании TGN1412, подвергаются ужасным исследованиям, угрожающим их жизни,

уродующим тело. А ведь всего этого можно избежать.

В то же самое время вся отрасль проектирования исследований в медицине недоразвита, так как важные отрицательные результаты скрываются от тех, кто мог бы извлечь из них пользу. Эта проблема касается каждого человека, но особенно она важна для пациентов, страдающих редкими заболеваниями, недугами, которые поражают ограниченное число людей, так как средств на их лечение выделяется мало, а представители исследовательских департаментов фармацевтических компаний обычно не занимаются разработкой препаратов от таких недугов: ведь возможностей для получения прибыли здесь гораздо меньше. Специалисты, занимающиеся созданием лекарств для лечения редких заболеваний, часто имеют дело с уже разработанными средствами, которые испытывались ранее и доказали свою бесполезность при определенных условиях, однако теоретически все же обладают определенным потенциалом для лечения редких болезней. Если результаты ранних работ по этим лекарствам, применявшимся для лечения одной группы заболеваний, отсутствуют, тогда работа по исследованию их пригодности для лечения редких заболеваний становится и труднее, и опаснее. Возможно, уже было выяснено, что такое лекарство эффективно, или были обнаружены другие его свойства, которые могут помочь ускорить исследование. Возможно, уже кто-то выявил, что препарат вреден при лечении других заболеваний, и уже есть важные тревожные сигналы, которые помогут уберечь будущих участников исследования от ненужного риска. Никто не может сказать этого точно.

Наконец, я должен упомянуть, возможно, о наиболее постыдном факте: когда мы позволяем исследователям не публиковать отрицательные данные, мы предаем пациентов, которые участвовали в экспериментах. Эти люди пожертвовали своим здоровьем, а иногда даже жизнями, безотчетно, неосознанно веря, что они совершают благое дело. Они верили, что благодаря их согласию участвовать в эксперименте медики смогут больше узнать о свойствах нового лекарства и это принесет пользу другим пациентам, которые могут попасть в такое же отчаянное положение, что и они, в будущем. На самом деле эту веру нельзя назвать неосознанной: часто об этом прямо говорим им именно мы, исследователи. Мы лжем им, потому что данные могут быть скрыты, и мы знаем об этом.

Так чья же это вина?

Почему исчезают плохие результаты исследований?

Немного позже мы рассмотрим более очевидные случаи сокрытия фармацевтическими компаниями важных данных, которые иногда происходят при содействии госорганов. В изложенных ниже историях можно будет даже установить личности людей, участвующих в процессе. Когда мы дойдем до них, я надеюсь, вы рассердитесь еще больше от того, что прочитаете. Но сначала имеет смысл сделать короткую передышку и признать, что пристрастный подход к публикации статей имеет место и за пределами разработки коммерческих лекарств, в том числе в совершенно неродственной ей отрасли научных исследований, где людей волнует лишь собственная репутация и преследуются только личные интересы.

По большому счету во многих отношениях пристрастный подход к публикации данных – явление, объяснимое человеческой природой. Если вы провели исследование и не получили блестящих положительных результатов, вы можете сделать неверный вывод, что ваш эксперимент не заинтересует других исследователей. Имеет также значение и наличие стимула к публикации: вес ученого в научных кругах часто измеряется, хоть это и абсолютно неправильно, при помощи сухих цифр, таких как количество ссылок на статьи и число «влиятельных» исследований, упоминаемых в гляцевых журналах, которые читают широкие слои населения. Если отрицательные результаты труднее опубликовать в крупных журналах и на них реже будут ссылаться другие ученые, тогда автор исследования в меньшей степени мотивирован распространять информацию о неудавшейся работе. А вот при получении положительного результата у вас возникает чувство, что вы открыли что-то

новое. Друзья и коллеги в восторге, так как ваши достижения неоспоримы.

Один из случаев, который хорошо иллюстрирует эту проблему, имел место в 2010 году. Известный американский исследователь-психолог Дэрил Бем опубликовал в журнале с хорошей репутацией авторитетную научную работу об исследовании возможности человека предвидеть будущее, сообщив о доказанных фактах предвидения событий его испытуемыми¹. Исследование было грамотно спланировано и проведено, а результаты были статистически значимыми, однако для большинства людей они выглядели неубедительно по тем же самым причинам, что и для вас. Если бы люди действительно могли предвидеть будущее, мы бы, вероятно, уже давно знали об этом. Громкие заявления требуют весомых подтверждающих фактов, а не единичных результатов.

В действительности же исследование было повторено, но с другими результатами, отличными от тех, что получил Бем. По крайней мере две группы ученых повторили несколько экспериментов Бема, используя те же самые методы, и в обоих случаях фактов предсказания будущего подопытными зафиксировано не было. Одна из групп предоставила результаты в «Журнал исследования личности и социальной психологии», в то самое издание, которое опубликовало работу Бема в 2010 году, но на этот раз журнал сходу отверг статью исследователей.

К авторам даже вышел сам редактор и заявил, что они никогда не публикуют исследования, которые дублируют другие работы. Тут мы наблюдаем ту же самую проблему, что и в медицине: положительные результаты публикуются чаще, чем отрицательные. То и дело положительный результат какого-нибудь глупого эксперимента тут же публикуется в статье, где доказывается, например, что люди могут предвидеть будущее. Кто знает, сколько психологов на протяжении многих лет пыталось найти доказательства существования экстрасенсорных способностей, проводя долгие, сложные эксперименты на десятках, может быть, даже сотнях испытуемых, и не находило подтверждения своим догадкам. Любой ученый, пытающийся опубликовать результаты исследования, основной вопрос которого «А что если?», должен будет постараться, чтобы в лучшем случае его не подняли на смех прямо в редакции журнала. Даже несмотря на наличие ясной цели в исследовании Бема, которое широко освещалось в серьезных газетах по всей Европе и США, научные журналы, подтвердившие интерес к вопросу предвидения будущего, просто отказались публиковать статью о работе с отрицательными результатами. Однако воспроизведение этих результатов крайне важно, как сказал сам Бем в своей работе, поэтому отслеживание неудач при попытках получить такой же результат также имеет значение.

Люди, работающие в научных лабораториях, скажут вам, что порой эксперименты много раз заканчиваются неудачей и только после ряда попыток вдруг появляется результат, который исследователь и хотел получить. Что это означает? Иногда неудачи вызваны юридическими или техническими проблемами, но иногда они формируют ряд важных статистических данных, которые даже могут ставить под сомнение правильность основных результатов исследования. Помните, что результаты многих исследований не всегда свидетельствуют строго в пользу того или иного предположения. Большинство из них представляют собой хрупкие статистические корреляции. В рамках существующей системы

¹ Вместо разработки новых методов исследований для поиска ответа на вопрос, могут ли люди осознанно предсказывать будущее, Бем просто провел несколько классических экспериментов по психологии, только изменил порядок действий. Так, например, он осуществил хорошо известный опыт по изучению влияния подсознания на осознанный выбор: людям показывают два зеркальных изображения одной и той же картинки и просят выбрать ту, которая им больше нравится, но перед тем как они скажут свое конечное слово, им в течение долей секунды демонстрируют какое-нибудь неприятное изображение, спрятанное под одной из картинок. При обычном ходе такого опыта демонстрация скрытого изображения заставляла людей реже выбирать ту картинку, под которой оно было спрятано. В исследовании Бема неприятные изображения показывались уже после того, как испытуемый выбирал понравившуюся ему картинку. Как бы это ни звучало неправдоподобно, но Бем обнаружил, что и тогда демонстрация скрытых образов все равно оказывала влияние на выбор подопытных.

большинство вспомогательной статистической информации о количестве неудач просто заматывается под ковер, что очень отражается на стоимости исследования, во время которого пытаются воспроизвести результаты первого эксперимента. Зависимость может быть неявной и не сразу проявиться. Например, исследователи, которым не удалось воспроизвести результаты первоначального опыта, могут и не знать, с чем связана такая неудача. Возможно, при первом опыте им просто повезло, а может быть, они допустили методическую ошибку.

В действительности на поиск доказательств ошибочности результатов тратится гораздо больше времени, средств и усилий, чем на их воспроизведение. Ведь исследователю нужно провести эксперимент много раз, чтобы доказать отсутствие результатов: так работает статистика обнаружения слабых эффектов. И вам нужно быть абсолютно уверенным в том, что вы исключили все технические неполадки, чтобы не попасть впросак, если данные окажутся воспроизведены неправильно. Эти препятствия при поиске опровергающей информации частично объясняют, почему проще уклониться от публикации данных, которые в конечном счете окажутся неправильными.³¹

Пристрастный отбор результатов для публикации – проблема, возникающая не только при проведении далеких от жизни психологических экспериментов. В 2012 году группа ученых сообщила в журнал Nature, как они попытались воспроизвести результаты 53 ранних лабораторных исследований, направленных на изучение возможностей разработки перспективных препаратов для лечения рака. В итоге 47 из 53 результатов не были воспроизведены.³² Это исследование имело серьезные последствия для разработки новых лекарств в медицине, так как невозможность воспроизведения данных не просто абстрактный научный вопрос: исследователи строят теории на их основе, верят в их правильность и исследуют тот же самый феномен, используя другие методы. Если же их просто водили за нос, заставляли воспроизвести случайно полученные неверные данные, то получается, что весомая часть выделенных на проведение исследований денег и усилия ученых были потрачены зря, а прогресс в открытии новых медикаментов в значительной мере замедлился.

Авторы исследования ясно подчеркивали и причину, и решение проблемы. По их мнению, случайно полученные положительные данные чаще высылаются для публикации в журналах и чаще издаются, чем скучные цифры отрицательных исследований. Нужно больше стимулировать ученых к публикации отрицательных результатов, но мы должны предоставлять им также и больше возможностей. Другими словами нам нужно изменить манеру поведения сотрудников научных журналов, и здесь мы сталкиваемся с еще одним затруднением. Несмотря на то что работающие в таких изданиях люди часто сами являются учеными, редакторы журналов ориентируются на свои интересы и приоритеты при публикации статей. В этом отношении они больше похожи на обычных журналистов и редакторов простых газет, что многие из них вряд ли согласятся признать, и пример с экспериментом по предвидению будущего, приведенный выше, хорошо доказывает это. Могут ли журналы, подобные такому, служить примером идеальной площадки для обнародования результатов исследований в принципе – жарко обсуждаемый вопрос в научных кругах, но такова текущая ситуация. Редколлегия журналов – это фильтраторы. Редакторы выносят суждения о том, что существенно и интересно для их аудитории. Они борются за читателей. Это может заставить их действовать в ущерб интересам науки, потому что личное желание редактора журнала наполнить издание привлекательным содержанием может войти в конфликт с объективной необходимостью предоставить исчерпывающую и полную картину исследования. В журналистике распространен хорошо известный афоризм: «Если собака укусила человека, это не новость. Но если человек укусил собаку...» Критерии, определяющие, что стоит публиковать в колонке новостей популярных изданий, даже были выражены количественно. Одно исследование, проведенное в 2003 году, например, на протяжении нескольких месяцев отслеживало способ подачи новостей о здоровье на канале BBC. Было подсчитано, скольким людям нужно умереть от какой-либо болезни, чтобы сообщение об этом появилось в новостях. Так, в каждом сюжете о курении сообщалось о не

менее чем 8 571 умершем в среднем, но появилось по одному сообщению о каждом смертельном случае от новой разновидности коровьего бешенства (всего их было три).³³ В другой работе от 1992 года исследователи изучили способ подачи печатными изданиями сообщений о смерти от лекарственных препаратов. Они обнаружили, что для появления сообщения в газете об отравлении парацетамолом нужно было зафиксировать 265 случаев смерти, но на каждый случай смерти от экстази в среднем появлялось по одному сообщению в новостях.³⁴

Если такая оценка событий оказывает влияние на содержание научных журналов, тогда мы столкнулись с еще одной проблемой. Могло ли произойти так, что научные журналы превратились в крепость, а охраняющие ее часовые не дают врачам и ученым получить доступ к информации об исследованиях с отрицательными данными, о безопасности и эффективности лекарств, которые ежедневно прописывают медики? Этот аргумент часто используется представителями фармакологической индустрии в качестве оправдания, да и сами исследователи тоже склонны обвинять журналы в массовом отказе печатать их статьи с отрицательными результатами. К счастью, эта проблема уже была изучена, и на сегодня можно сказать, что в целом журналы пока невиновны в том грехе, в котором их обвиняют. Нельзя утверждать, что именно они являются источником серьезных проблем в сфере медицинских услуг и общественного здоровья. Это утверждение звучит особенно правдиво, если вспомнить, что есть специализированные научные журналы, занимающиеся публикацией данных клинических исследований, а обязательство публиковать отрицательные результаты прописано в уставе таких СМИ.

Но справедливости ради, для обеспечения полноты и еще потому, что фармацевтические компании и исследователи так любят сваливать вину на научные СМИ, мы можем проверить правдивость их заявлений.

Во время проведения одного из исследований авторов неопубликованных работ спросили, высылали ли они материалы своих работ для публикации. Было выявлено 124 исследования с необнародованными результатами, проведение каждого из которых было согласовано и контролировалось группой представителей комитета по этике США. Когда исследователи связались с авторами неопубликованных работ, оказалось, что только шесть из них подавались на публикацию и были отвергнуты.³⁵ Возможно, скажете вы, это странный результат. Другой подход – отследить все работы, поданные в один журнал, и проверить, действительно ли статьи об исследованиях с отрицательными результатами отвергались чаще. И даже после этого те журналы, которые были проверены, похоже, трудно было обвинить в этом грехе: были отслежены 745 работ, присланных в редакцию журнала Американской медицинской ассоциации (JAMA). Оказалось, что не было разницы в частоте принятия в публикацию статей об исследованиях со значимыми или незначимыми данными.³⁶ Такую же проверку работ провели в журналах «Британский медицинский журнал» (BMJ), «Ланцет» (Lancet), «Анналы внутренней медицины» и «Журнал костной и суставной хирургии».³⁷ И снова не было выявлено никакой разницы. Некоторые могут возразить, что это все равно может являться свидетельством пристрастного отношения редакторов, если ученые знают, что плохие результаты исследований должны предоставляться в более качественном виде, чтобы можно было победить предвзятое отношение редакторов. Возможно, журналы вели честную игру, так как знали, что за ними следят? Однако быстро перестроить всю систему ради публикации нескольких статей было бы сложно. В ходе этих исследований авторы наблюдали за тем, что происходило в редакциях журналов ежедневно. Осталось только провести эксперимент и выслать идентичные работы в различные журналы, указав в статьях различные результаты, как отрицательные, так и положительные, и посмотреть, будет ли наблюдаться разница в частоте принятий к публикации в зависимости от исхода исследования. На самом деле подобного рода опыты проводятся нечасто, так как это приводит к потере времени многих людей, но коль уж пристрастный подход к публикации научных статей имеет значение, данный эксперимент расценили как оправданное вторжение в жизнь редакций. В 1990 году

исследователь по фамилии Эпштейн скомпилировал ряд поддельных работ со сходными методами и презентациями, которые отличались друг от друга лишь тем, что в одних сообщалось о положительных результатах, а в других – об отрицательных. Работы были высланы в 146 выбранных наугад журналов, пишущих о социальных проблемах: работы с положительными результатами принимались в 35 % случаев, а с отрицательными – в 26 %. Разница была совсем небольшой, чтобы считаться статистически значимой.³⁸

Авторы других исследований попытались сделать нечто подобное в меньших масштабах. Они не предлагали статей для публикации в журнал, а с его помощью высылали поддельные научные работы различным ученым для экспертной оценки. Эти люди не принимали окончательного решения по публикации, но давали советы редакторам, поэтому учитывать значимость их мнения было бы тоже полезно. Такие исследования принесли более смешанные результаты. В одном из них, проведенном в 1977 году, поддельные статьи с одинаковыми методами, но разными результатами были высланы 75 экспертам на рассмотрение. Было отмечено пристрастное отношение рецензентов к результатам, которые не совпадали с их собственным взглядом на рассматриваемый вопрос.³⁹

В рамках другого исследования, проведенного в 1994 году, были изучены мнения экспертов об устройстве для чрескожной электростимуляции нервов – довольно-таки сомнительные приспособления для облегчения боли. Было найдено 33 эксперта, имевших твердое мнение относительно полезности либо бесполезности данных устройств. И снова было обнаружено, что отношение к научной работе сильно зависело от уже сформировавшихся убеждений авторов, несмотря на то что исследование было небольшим.⁴⁰ В другой статье подобным образом поступили с работами по изучению гомеопатических средств. Исследование выяснило, что качество результатов не оказало никакого эффекта на решение экспертов из ведущих медицинских журналов принять их к публикации или нет.⁴¹

Одно из последних исследований методом случайной выборки было проведено в 2010 году в больших масштабах для проверки, действительно ли рецензенты отвергают идеи, исходя из своих убеждений (хороший показатель пристрастного отношения журналов к результатам, в то время как они должны просто следить за тем, правильно ли спланировано исследование и грамотно ли оно проведено). Поддельные работы были высланы более чем 200 экспертам. Все работы были похожи, за исключением результатов, о которых они сообщали. Половина из экспертов получила статьи с результатами, которые не должны были им понравиться, а половина – те, что должны были быть приняты ими благосклонно. Рецензенты чаще рекомендовали статью к публикации, если получали ту версию отчета, где были нравившиеся им результаты (80 % против 70 %), чаще выявляли ошибки в работе, результаты которой им не нравились, и оценивали методы более высоко, если им нравились результаты исследования.⁴²

В целом же, даже если были заметны явные перекосы в некоторых случаях, полученные результаты не свидетельствовали о том, что журналы – основная причина проблемы исчезновения материалов исследований с неудовлетворительными результатами. В экспериментах, изолирующих экспертов, эти независимые рецензенты относились пристрастно к некоторым работам, но их слово не было последним при решении вопроса о публикации. И во всех исследованиях, изучавших путь работ с отрицательными результатами, факты говорят о том, что они проходили в печать без всяких проблем. Возможно, журналы иногда и склонны отказывать авторам в публикации. В статье «Проблемы медицинских журналов» Ричард Смит, в прошлом редактор «Британского медицинского журнала» (BMJ), приводит прекрасный обзор недостатков, которыми грешат разные издания⁴³; и позднее мы увидим, что они закрывают глаза даже на важные и очевидные изъяны в методике исследования. Однако было бы несправедливо обвинять в ограничении доступа к информации только их одних.

В свете всего вышесказанного данные о том, что говорят исследователи о своих собственных поступках, являются весьма красноречивыми. При проведении различных

исследований во время опросов они признавались, что думали, будто не было никакого смысла предоставлять к публикации работы с отрицательными результатами, потому что статьи якобы были бы все равно отвергнуты журналами. Так заявили 20 % исследователей в области медицины в 1998 году⁴⁴, 1 % исследователей в области психологии и образования в 1991 году⁴⁵, и так далее⁴⁶. Если бы их спросили, почему они не послали данные исследований для публикации, наиболее распространенными причинами, которые назвали бы авторы, стали бы неудовлетворительные результаты, отсутствие интереса или недостаток времени.

Это более абстрактные задачи академической науки, в высшей степени далекой от мира клинических исследований, но кажется, ученые ошибаются относительно причин, почему отрицательные результаты пропадают. Журналы могут чинить препятствия и не публиковать материалы исследований с отрицательными результатами, но их едва ли можно назвать главными виновниками сокрытия информации от публики. Большая часть вины за это лежит на плечах ученых, а причина кроется в неправильном восприятии реалий окружающего мира и в отсутствии у них мотивации.

Более того, в последние годы наступает эра научных журналов с открытым доступом. Теперь их несколько, и один из них *Trials*, к которому легко получить доступ, а политика редакции этого издания такова, что обязывает принять любой отчет о клиническом исследовании независимо от результата, поэтому работники издания будут даже активно просить предоставить им отрицательные данные исследований для публикации. В онлайн-журналах регистрации исследований, таких как *clinicaltrials.gov*, также будут публиковать результаты. При наличии такого привлекательного предложения сложно будет поверить, что кому-нибудь действительно придется сражаться за обнародование данных с отрицательными результатами. И все же, несмотря на это, отрицательные результаты продолжают пропадать, так как большие транснациональные компании просто продолжают утаивать информацию о тестировании их лекарств, даже если ученые и врачи горят желанием получить их.

Можно задаться вопросом, есть ли такие люди, в обязанность которых входит следить за тем, чтобы компании предоставляли всю имеющуюся у них информацию. Например, сотрудники университетов, где проводятся исследования, служащие госорганов или члены комитетов по этике, которые наделены полномочиями защищать пациентов, участвующих в клинических исследованиях. К сожалению, мы начинаем рассказ о темных сторонах мира медицины. Мы увидим, что ряд людей и организаций, от которых мы ожидаем защиты пациентов от вреда, проистекающего от сокрытия данных, вместо этого манкируют своими обязанностями. Хуже того – многие из них активно участвуют в заговоре, помогая компаниям скрывать данные от пациентов. Мы скоро вскроем ряд больших проблем, изобличим несколько «плохих парней» и предложим несколько простых решений.

Как комитеты по этике и университеты подвели нас

К этому моменту, я надеюсь, вы уже разделяете мое мнение, что скрывать результаты клинических исследований неэтично по той простой причине, что утаивание данных подвергает пациентов ненужным страданиям, а ведь их можно избежать. Однако этические соображения по данному вопросу выходят за рамки обыкновенного вреда, который еще только будет причинен здоровью сотен новых пациентов в будущем.

Пациенты и общество участвуют в клинических исследованиях и по-своему расплачиваются за это. Они соглашаются терпеть дополнительные неудобства и вмешательство врачей в их жизнь, потому что клинические исследования почти всегда требуют большего контроля и частых проверок параметров организма: чаще производится забор крови, больше проводится исследований, но помимо этого участники подвергаются большему риску или могут получить неадекватное лечение. Люди соглашаются на участие в медицинских экспериментах, руководствуясь альтруистическими мотивами, априори предполагая, что полученные благодаря им результаты помогут узнать новую информацию о

полезных и вредных свойствах лекарств, что облегчит жизнь другим больным в будущем. На самом деле такая уверенность имеет под собой почву. Во время многих клинических исследований пациентам при подписании согласия на участие прямо говорят, что данные будут использованы в дальнейшем и помогут врачам принимать более правильные решения. Если это не так, и данные могут утаиваться по прихоти исследователя или компании, тогда пациентов намеренно вводят в заблуждение. Не очень приятная новость для всех нас.

Так какие же формально существуют отношения между пациентами, исследователями и спонсорами? Поскольку мы живем в материальном мире, мы ждем от наших партнеров подписания универсальных договоров, где будет ясно сказано, что все исследователи обязаны публиковать полученные результаты и что спонсирующие эксперименты фармацевтические компании, которые чрезвычайно заинтересованы в положительном исходе, не должны распоряжаться данными. Но, несмотря на нашу осведомленность относительно систематических искажений при проведении исследований, оплачиваемых производителями лекарств, никто не подписывает подобного рода договоры. На самом деле происходит совсем противоположное: для ученых, проводящих исследования за счет фармацевтических компаний, уже вошло в нормальную практику подписывать другие документы с дополнительными условиями, которые запрещают им публиковать, обсуждать или анализировать данные, полученные в ходе проведенных ими исследований, без согласия на то спонсора. Создалась весьма щекотливая ситуация, окутанная к тому же еще и завесой секретности, в результате даже попытка рассказать о ней публично может быть расценена как мошенничество, как мы вскоре увидим.

В 2006 году в JAMA была опубликована работа, где говорилось, что подобного рода ограничения на исполнение права публиковать данные были обычным делом для исследователей, проводящих эксперименты по заказу фармацевтических компаний.⁴⁷ Так, в исследовании компании Nordic Cochrane Centre ставилась цель проверить все клинические эксперименты, проведение которых было согласовано в Копенгагене и Фредериксберге. Если у вас возник вопрос, почему были выбраны именно эти два города, то спешу заверить вас, что такой выбор был сделан исходя из практических соображений и невозможности приоткрыть странную завесу таинственности, окутывающую остальной мир: исследователи безуспешно подавали заявки на проведение такого рода проверок везде, где только можно, но в Великобритании им везде отказывали в предоставлении доступа к данным.⁴⁸ Все эти исследования щедро спонсировались фармацевтическими компаниями (98 %), а по мотивам правил, регламентирующих обращение с результатами, можно написать историю, балансирующую между фильмом ужасов и спектаклем театра абсурда.

В список условий 16 из 44 исследований входило требование компании-спонсора предоставлять данные по мере их сбора, а в случае с другими 16 исследованиями фирма имела право остановить их проведение в любой момент по любым причинам. Это означает, что компания могла проверить качество проведения исследования на предмет соответствия ожиданиям и вмешаться в ход эксперимента. Как мы увидим позже (ранние остановки, нарушение положений договора), вмешательство компании искажает результаты исследований, которые пристрастно толкуются и произвольно изменяются. Например, остановив исследование раньше времени после просмотра предварительных результатов, вы можете либо преувеличить значимость скромных показателей, либо избавиться от плохих данных, ухудшающих статистику. Удивительно и возмутительно то, что о наличии возможности у компании, спонсировавшей исследования, исказить результаты эксперимента в свою пользу не было упомянуто ни в одной из опубликованных научных статей, сообщавших о результатах этих исследований, поэтому никто из читателей не мог даже и предположить, что в методике проведения этих исследований, по сути, изначально присутствовал такой значительный изъян.

Даже если компания и позволяла закончить исследование, все равно данные могли быть сокрыты. Такие ограничения на права публикации результатов действовали в 40 из 44 случаев. В половине контрактов было отдельно оговорено, что либо спонсор являлся

владельцем всех данных (а как же пациенты? – спросите вы), либо с ним надлежало согласовывать их публикацию, либо в договоре было и то, и другое условие. Ни об одном из этих ограничений не было упомянуто в какой-либо из опубликованных научных работ. Ни в одном протоколе проведения исследований или другом документе не было сказано, что спонсор имеет полный доступ ко всем данным клинических исследований или же обладает правом решать, опубликовать их или нет.

Стоит сделать небольшую передышку и подумать, что это значит. Результаты всех этих исследований подвергались пристрастной оценке, в результате чего искажались научные данные, попадавшие в печать. При ранних признаках плохих показателей или неудовлетворительных результатах в целом упоминания о таких исследованиях могли быть удалены из научных записей, но никто и предположить не мог, что такая возможность цензора вообще существовала.

Статья о проведении только что описанной мною проверки была опубликована в JAMA, одном из самых крупных медицинских журналов в мире. Вскоре после этого в «Британском медицинском журнале» (BMJ) опубликовали статью об агрессивной реакции фармацевтических компаний.⁴⁹ Датская фармацевтическая ассоциация Lif опубликовала открытый ответ на работу, объявив в «Журнале медицинской ассоциации Дании», что представители этой компании, производящей лекарства, «потрясены и возмущены критикой, для которой не может быть никаких оснований». Компания потребовала провести расследование в отношении ученых, но не указала, что именно нужно расследовать и кто этим должен заниматься. Затем Lif написала письмо в Датский комитет по фальсификациям в науке, обвиняя исследователей Cochrane в нарушении правил проведения научных исследований. Нам не удалось ознакомиться с текстом письма, но исследователи из компании Cochrane утверждают, что претензии были достаточно серьезными. Их обвиняли в намеренном искажении данных, но в сделано это было в пространной форме и без предоставления подтверждающих документов или фактов.

Тем не менее, расследование длилось около года, так как в науке все любят делать основательно, а ученые исходили из допущения, что жалобы были поданы из лучших побуждений компании. Питер Геттше, директор центра Cochrane, рассказал BMJ, что только в своем третьем письме, через 10 месяцев после начала процесса, компания Lif выдвинула конкретные претензии, которые комитет мог начать рассматривать. Через два месяца обвинения были сняты. Исследователи Cochrane не сделали ничего плохого. Но прежде чем они были оправданы, Lif выслала копии писем с обвинениями в подлоге научных данных в больницы, где работали все четверо ученых, и в администрацию организации, которая управляла больницей. Такие же письма были высланы в Медицинскую ассоциацию Дании, Министерство здравоохранения, Министерство науки и другие учреждения. Геттше и его коллеги говорили, что их запугивали и третировали обвинениями Lif. Компания Lif продолжала настаивать, что исследователи были виновны в подлоге, даже после завершения расследования. Как видите, проводить изыскания в этой области непросто: сложно получить средства, а сами компании постараются сделать вашу работу невыносимой, и вы будете чувствовать себя как человек, разворошивший осиное гнездо.

Несмотря на то что наличие проблемы было признано широкими кругами ученых и врачей, попытки исправить что-либо провалились.⁵⁰ Международный комитет редакторов медицинских журналов, например, в 2001 году выступил за то, чтобы ведущий автор любого исследования, которое он публикует, подписывал документ, подтверждающий, что исследователь имел полный доступ ко всем данным и обладал полным правом их публиковать. Исследователи из Университета Дьюка (Северная Каролина) затем изучили ряд контрактов, заключенных между медицинскими институтами и фармацевтическими компаниями, спонсировавшими проведение исследований. Они обнаружили, что это правило постоянно попиралось, поэтому рекомендовали составлять шаблонные договоры, для регулирования отношений между фармацевтическими компаниями и научными организациями. Было ли это требование введено? Нет. Спонсоры исследований все так же

осуществляют контроль данных.

Через пять лет Медицинский журнал Новой Англии провел масштабное исследование, чтобы проверить, изменилось ли что-либо.⁵¹ Администраторов всех 122 аккредитованных медицинских институтов США опросили на предмет сути контрактов, которые те заключали с фармацевтическими компаниями. Точнее выражаясь, это было исследование не того, что они делали, а того, что бы они хотели сказать на публике. Большинство администраторов заявили, что переговоры по заключению контракта на право публикации данных протекали «сложно». Встревожило то, что 62 % опрошенных сказали, что они согласны с тем, чтобы соглашение между учеными и спонсорами исследований было конфиденциальным. Такое заявление говорит о наличии серьезной проблемы. Это означает, что при изучении результатов исследования нельзя понять, до каких пор распространялось влияние спонсора, а это очень важное обстоятельство для читателя, желающего интерпретировать результаты исследования. Половина всех центров согласилась, чтобы спонсор набросал черновик научной статьи, что говорит о наличии другой интересной и скрытой проблемы в медицине. Таким образом, можно незаметно навязать свою точку зрения и расставить нужные акценты (как это делается, мы рассмотрим более детально в главе 6). Половина заявила, что они согласны с пунктом договора, запрещающим исследователям делиться данными после того, как эксперимент закончен, а его результаты опубликованы, что снова создает серьезное препятствие для ученых. Четверть заявила, что считает приемлемым для спонсора вставлять свои собственные статистические данные в черновик статьи. Отвечая на вопрос о спорах, 17 % администраторов заявили о том, что действия компаний, контролировавших данные в прошлом году, были обоснованными.

Иногда споры за право доступа к таким данным могут привести к серьезным проблемам на кафедре, где среди членов всегда наблюдается различие в точке зрения на то, что этично, а что нет. Обри Блумсон был старшим лектором в Университете Шеффилда и работал над проектом по исследованию лекарства от остеопороза под названием ризедронат.⁵² Он спонсировался компанией Procter & Gamble. Целью исследования было проведение анализа образцов мочи и крови, взятых во время прошлых экспериментов, которыми руководил глава департамента Блумсона профессор Ричард Истелл. После подписания договора Procter & Gamble выслала несколько выдержек из научных работ, краткие сводки с результатами (имя Блумсона стояло на них первым в ряду авторов) и несколько сводных таблиц с результатами. «Отлично! – сказал Блумсон, – но ведь это я исследователь, и я хочу увидеть исходные данные и проанализировать их лично». Компания отказала, сославшись на свою политику. Блумсон стоял на своем. Работа осталась неопубликованной. Однако затем Блумсон увидел, что Истелл опубликовал другую работу с Procter & Gamble, где заявлялось, что все исследователи «имели доступ к данным и результатам анализов». Он подал жалобу, зная, что это неправда. Администрация Университета Шеффилда отстранила Блумсона от работы и предложила ему 145 000 фунтов стерлингов в обмен на обязательство не разглашать информацию, а впоследствии принудила его уволиться. Генеральный медицинский совет вынес Истеллу выговор, но только спустя несколько лет и с сохранением рабочего места за профессором.

Таким образом, заключение договоров, которые позволяют компаниям и исследователям скрывать или контролировать данные, не редкость, и это тревожное известие для нас. И не просто потому, что такое поведение сбивает с толку врачей и пациентов и вводит их в заблуждение относительно действия лекарств. Это также нарушает другой важный договор – между исследователями и пациентами, участвующими в клинических исследованиях.

Люди, участвующие в клинических исследованиях, верят, что результаты эксперимента помогут в будущем улучшить лечение болезней, от которых они страдают. Это не просто догадка. Во время одного из исследований пациентов спрашивали, почему они согласились участвовать в эксперименте. Выяснилось, что 90 % верили, что они делали «весомый» или «умеренный» вклад в общественно важное дело, а 84 % заявили, что были горды

возможностью принести пользу науке.⁵³ Пациенты не настолько глупы или наивны, чтобы выдумать нечто подобное сами. Просто именно об этом пишется в формах согласия на участие в исследовании, которые они подписывают, прежде чем лечь в клинику. Но они ошибаются, веря в то, что приносят пользу обществу, так как результаты исследований часто остаются неопубликованными и скрываются от врачей и пациентов. Поэтому при подписании согласия на участие в эксперименте на себе людей обманывают дважды. Во-первых, потенциальным участникам клинических исследований не говорят всей правды: человек, проводящий исследование, или тот, кто дает деньги на него, могут решить не публиковать результаты в зависимости от того, какими они будут в конце исследования. И что хуже всего, исследователи также открыто лгут в глаза пациентам, когда говорят, будто бы их участие в опытах – залог получения знаний, которые будут использованы для улучшения лечения болезней в будущем, хотя медикам известна другая правда. В большинстве случаев такие результаты никогда не будут опубликованы.

Из всего этого можно сделать лишь один вывод: в договорах на согласие участвовать в исследованиях излагается ложная информация, которая сбивает испытуемых с толку. Это исключительное положение вещей, и оно становится еще более необычным из-за большого числа бюрократических формальностей, которые приходится обсуждать всем участвующим в клинических исследованиях лицам. Они же должны внимательно следить за бесконечно огромным объемом бумажной работы и контролировать, чтобы пациентов полностью информировали о всех особенностях их лечения. Мало того, что государственные надзорные органы чинят препятствия ученым и постоянно мешают проведению исследований, так мы еще позволяем обманывать пациентов и писать в договорах на согласие участвовать в исследованиях явную ложь о том, кто будет контролировать данные, и пренебрегаем одним из наиболее важных этических аспектов во всей медицине. Ложная информация в договорах на согласие участвовать в исследованиях, по моему мнению, хорошо иллюстрирует, каких масштабов достиг хаос и как устарела система регулирующих мер в медицине. Это также заставляет задуматься о будущем исследований.

Нам очень нужно, чтобы пациенты продолжали верить, что они делают полезный вклад в общественно значимое дело, потому что система набора добровольцев для проведения клинических исследований испытывает кризис: становится все труднее и труднее убедить больных участвовать в подобного рода экспериментах. Одно из последних исследований выяснило, что для трети всех экспериментов не удалось набрать нужного количества пациентов, а более половины пришлось продлить.⁵⁴ Если станет известно, что клинические исследования проводятся больше с целью продвижения, а не для науки, набирать людей станет еще труднее. Решение напрашивается само собой: нужно не прятать эту проблему, а исправлять ее.

Пусть университеты и комитеты по этике и не встали на нашу сторону, однако есть организации, на которые мы надеемся и ждем от них первых шагов, которые помогут решить вопрос исчезающих данных. Это медицинские и научные профессиональные органы, Королевский колледж общей практики, хирургии и терапии, Генеральный медицинский совет, Медицинская ассоциация Великобритании, организации фармацевтов, комитеты врачей узких специальностей, Академия медицины и науки и так далее.

У этих организаций есть возможность задавать тон в научной и клинической медицине. В соответствии с кодексом поведения их сотрудников, их целями и намерениями, а также правилами внутреннего распорядка, некоторые из этих организаций могут накладывать определенного рода санкции; у них всех есть возможность исключать тех, кто не смог соблюсти основные этические нормы. Мы установили (надеюсь, ни у кого не осталось в этом сомнения), что утаивание результатов клинических исследований на людях является нарушением правил проведения исследования, которое ведет по неверному пути врачей и приносит вред здоровью пациентов всей планеты. Воспользовались ли вышеперечисленные организации имеющимися у них полномочиями? Выступила ли хотя бы одна из них с заявлением, что всему этому должен быть положен конец и что необходимые действия в

скором времени будут предприняты?

Лишь одна группа смельчаков решилась вступить в открытую конфронтацию. Факультет фармацевтической медицины, маленькая организация, насчитывающая в своих рядах 1 400 членов, большинство из которых – врачи, работающие в фармацевтической промышленности. Все остальные продолжают отмалчиваться.

Все до единой.

Что можно сделать

Есть несколько простых решений этих проблем, которые подразделяются на три категории. Я не знаю ни одной причины, которая мешала бы нам внедрить какое-либо из представленных ниже предложений. Решение проблемы сокрытия данных вот уже много лет затягивается из-за бездействия государственных органов, пренебрегающих выполнением своих обязанностей, и нежелания научных работников старшего звена вступать в конфликт с фармацевтическими компаниями. Их уклонение от конкретных действий изо дня в день вредит здоровью пациентов.

Обязательства о неразглашении информации

Если в статье договора о неразглашении информации нет ничего такого, чего можно было бы стыдиться, если компании, госорганы, ученые и договорные департаменты университетов полагают, что такие условия приемлемы, текст таких договоров должен находиться в открытом доступе для ознакомления с ним широкого круга общественности, чтобы каждый находящийся вне этих систем мог решить, согласен ли он с такими условиями или нет.

1. До тех пор пока нельзя будет избавиться от них полностью, в случае если пункт об обязательстве не разглашать информацию включен договор, пациентов следует предупреждать во время приглашения к участию в клинических исследованиях, что компания, оплачивающая их проведение, имеет право утаить результаты, если они ей не понравятся. В форме согласия на участие пациента в исследовании также должно быть ясно прописано, что утаивание отрицательных результатов приводит к формированию у пациентов и врачей неправильного представления об эффективности испытываемого лекарства, что приносит ненужный вред здоровью людей. Пусть участники исследований сами решают для себя, приемлемы ли для них такие условия договора.

2. Там, где компания-спонсор имеет по договору право наложить вето на публикацию, даже если она не пользуется этим правом, о факте существования положения об обязанности не разглашать информацию об исследованиях должно быть ясно упомянуто в научной работе, в протоколе клинических исследований и в открытом для публичного доступа журнале регистрации исследований, куда заносятся все данные об экспериментах еще до их начала. Люди, которые изучают результаты исследований, могут потом сами решить, верят ли они в беспристрастность этого спонсора и исследовательской группы, и интерпретировать все предоставленные положительные данные в этом свете.

3. Все договоры с университетами должны составляться по одинаковому шаблону, из которого должны быть исключены статьи о нераскрытии информации. Если это требование не соблюдено, все университеты нужно обязать сообщать о том, заключение каких договоров с оговоркой о неразглашении информации они санкционировали, и опубликовать тексты таких статей онлайн, чтобы все были предупреждены, что организация систематически выполняет исследования, данные которых могут быть интерпретированы в пользу спонсора, а не устраивающая его информация может быть скрыта от общественности.

4. В законодательстве статьи, обязывающие какую-либо из сторон не разглашать информацию, должны быть объявлены незаконными, без оговорок, исключений или другой возможности каким-либо образом вставить пункт подобного рода в договор. При возникновении споров относительно результата анализа или интерпретации данных между

проводящими эксперимент исследователями и теми, кто его оплачивает, дискуссия должна быть отражена в опубликованных научных статьях или на общественных форумах. Разногласия не должны держаться в тайне.

Профессиональные органы

1. Все профессиональные органы должны занимать стойкую позицию в отношении неопубликованных результатов исследований, объявить открыто факт их сокрытия нарушением правил проведения исследований и уведомить всех, что такого рода инциденты будут рассматриваться как любая другая форма серьезного административного правонарушения, которая ведет к созданию у врачей и пациентов ложной картины. Утаивание информации и отказ публиковать ее накладывают пятно на репутацию соответствующих организаций и на их сотрудников старшего звена.

2. Весь исследовательский персонал, принимающий участие в любых исследованиях лекарств на людях, должен как совместно, так и по отдельности нести ответственность за обеспечение публикации результатов эксперимента в полном объеме в течение года после его завершения.

3. Имена всех лиц, ответственных за сокрытие результатов, должны быть занесены в единую базу данных, чтобы другие исследователи были осведомлены о риске при работе с ними либо при вверении им группы пациентов для исследования медикаментов в будущем.

Комитеты по этике

1. Исследователю не должно выдаваться санкции на проведение экспериментов на людях, если данные клинических исследований по проекту, в котором он принимал участие ранее, не были опубликованы на текущий момент и такой период длится более одного года после завершения работ. Если в послужном списке ученого, занятого в каком-либо проекте, имеется запись о задержке публикации результатов клинических исследований, комитет по этике должен быть уведомлен об этом и принять данный факт во внимание, относясь к нему так, как если бы исследователь был виновен в грубом нарушении правил проведения научного эксперимента.

2. Ни одно клиническое исследование не должно согласовываться к проведению без предоставления твердых гарантий опубликовать его результаты в течение года после завершения.

Как нас подвели госорганы и журналы

Итак, мы выяснили, что комитеты по этике, университеты и профессиональные органы исследователей в области медицины не могут защитить здоровье пациентов от вреда, который наносят частичное утаивание информации и выборочная публикация данных. Мы знаем, что сокрытие результатов исследований искажает и нивелирует суть любого решения, которое принимают врачи, исследователи и пациенты, а в результате больные подвергаются ненужным страданиям и даже умирают. Существование проблемы не отрицается почти никем, поэтому есть все основания полагать, что правительство, госорганы и медицинские журналы – все должны были попытаться сделать хоть что-либо.

Они и в самом деле попытались, но потерпели поражение. Хуже всего, что последствия такого поражения были гораздо весомей, чем результаты простой неудачи, так как следствием действий вышеозначенных ведомств стало возникновение такого явления, которое можно назвать мнимыми корректировками. Мы увидели, как о незначительных изменениях в законодательстве и практике ведения дел сообщалось с большой радостью и воодушевлением, но выполнение требований, которые предписывали введенные изменения, либо игнорировалось, либо обходилось законным путем. Это способствовало созданию у врачей, ученых и общественности чувства ложной уверенности, что проблему решили. Далее речь пойдет об этих самых мнимых корректировках.

Журналы регистрации исследований

Одним из первых и самых простых шагов для решения проблемы было предложение ввести открытые журналы регистрации исследований. Если всех заставить публиковать информацию об исследованиях полностью до того, как начнутся работы, тогда, по крайней мере, у нас будет возможность проверить, были ли опубликованы данные всех проведенных исследований. Данное решение резонно по ряду причин. В протоколе проведения исследований описывается все, что исследователи намереваются сделать во время эксперимента, с приведением большого числа технических подробностей: сколько пациентов будет набрано, откуда они придут, каким образом они будут разделены на группы, какое лекарство будет назначено каждой группе и какие параметры будут измеряться для определения эффективности лечения. Благодаря этому по журналу можно будет проверить не только факт публикации данных, но и наличие фактов искажения заявленных методов во время проведения исследований с целью преувеличить значимость результатов (как будет описано в главе 4).

Первая значимая работа, в которой уделялось внимание журналам регистрации протоколов клинических исследований, была опубликована в 1986 году⁵⁵ и вызвала большой резонанс. В 1990 году Иэн Чалмерс (если вам хочется, мы можем называть его сэр Иэн Чалмерс²) опубликовал классическую работу под названием «Утаивание данных исследования как нарушение правил этики научного исследования»⁵⁷, в которой изучалась запутанная история журналов регистрации клинических исследований в Великобритании.⁵⁸

В 1992 году, когда Cochrane Collaboration начала приобретать влияние, представители Ассоциации британской индустрии фармацевтики (АВПИ) попросили о встрече с Чалмерсом.⁵⁹ После краткого обзора целей и задач Cochrane Collaboration и рассказа о том, как важно собрать результаты всех исследований по каждому лекарству в одном месте, он популярно объяснил всем собравшимся, какой вред наносит пациентам неполное обнародование результатов экспериментов. Представители фармацевтических компаний были тронуты речью и вскоре начали действовать. Майк Уоллас, президент компании Schering и член делегации АВПИ, согласился с Чалмерсом, что утаивание данных непростительно с этической и научной точки зрения. Он сказал, что планирует предпринять конкретные шаги для исправления недостатков системы, лишь бы только избежать ситуации, когда производителям лекарств навязывают подобные правила в менее приемлемой форме. Уоллас выделился из ряда своих коллег и заявил, что обязуется регистрировать каждое клиническое исследование, проводимое его компанией совместно с Cochrane. Это заявление было принято без воодушевления, а Уолласу был вынесен выговор со стороны его коллег, особенно из числа работавших в других компаниях.

Однако вскоре примеру Schering последовала и компания GlaxoWellcome, а в 1998 году

² Иэну Чалмерсу был пожалован рыцарский титул за создание организации Cochrane Collaboration. Будучи очень практичными людьми, исследователи из компании захотели узнать, была ли какая-нибудь реальная польза от полученного звания, поэтому было решено провести исследования по методу случайной выборки. Будет ли наблюдаться разница в количестве откликов на письма в зависимости от подписи. «Иэн Чалмерс» или «сэр Иэн Чалмерс» – как лучше? Была создана простая система: перед отправкой часть наугад выбранных писем была подписана «сэр Иэн Чалмерс», а другая – просто «Иэн Чалмерс». Затем исследователи сравнили количество полученных ответов на каждое из посланий, подписанных двумя разными способами. Оказалось, что приставка «сэр» вообще не оказала на людей никакого воздействия. Это исследование было опубликовано полностью, несмотря на получение негативных результатов, в журнале Королевского общества медицины, и это вовсе не несерьезный предмет исследования. В медицине встречается много людей, обладающих титулом рыцаря. Многие готовы на ряд сомнительных и даже опасных вещей, чтобы увеличить шансы получения заветной регалии. Большинство думает: «Если бы у меня был рыцарский титул, люди воспринимали бы все мои идеи более серьезно». Работа была озаглавлена «Да, сэр. Нет, сэр. Без разницы, сэр».⁵⁶ После ее прочтения вы можете снизить уровень ваших амбиций.

ее президент Ричард Сайкс написал для BMJ статью под названием «В обязанности современной фармацевтической компании входит предоставление информации о программах клинических исследований».60 Ключевым словом было «программы», потому что, как вы уже видели и как увидите еще более ясно далее, понять суть результатов отдельных исследований можно, только если оценивать их в связи с данными всех других исследований, которые были проведены по этому лекарству ранее.

GlaxoWellcome завела журнал регистрации клинических исследований, а Элизабет Вагер, начальник группы составителей текстов компании, набрала членов своей команды из всех уголков фармакологической индустрии, чтобы те разработали руководство для составления презентации исследования, соблюдая при этом этические принципы. ABPI, видя, что отдельные компании берут инициативу в свои руки, усмотрела в этом сигнал к действию и решила распространить политику GlaxoWellcome на всю фармацевтическую индустрию, о чем и объявила на пресс-конференции, где Чалмерс, суровый критик всех производителей лекарств, сидел на одной стороне стола вместе со своими оппонентами. Компании AstraZeneca, Aventis, MSD, Novartis, Roche, Schering Healthcare и Wyeth начали регистрировать некоторые из своих исследований, но только те, в которых принимали участие пациенты из Великобритании, и только в ретроспективе, однако дело, наконец, сдвинулось с мертвой точки.

В то же самое время зашевелились и производители лекарств из Америки. В 1997 году Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ выпустило «Закон о модернизации», где шла речь о создании сайта www.clinicaltrials.gov, журнала регистрации под управлением Национального института здоровья правительства США. Данный закон вменял в обязанность компаниям регистрировать клинические исследования, но только если они проводились для получения сертификата для выпуска лекарства на рынок и только для тех препаратов, что предназначались для лечения серьезных и опасных для жизни заболеваний. Журнал открылся в 1998 году, а сайт www.clinicaltrials.gov заработал онлайн в 2000 году. Критерии регистрации исследований были расширены в 2004 году.

Но вскоре все началось разваливаться. GlaxoWellcome слилась с SmithKline Beecham и стала называться GlaxoSmithKline (GSK), а новый логотип компании тотчас появился рядом с записями о предыдущих клинических исследованиях. Иэн Чалмерс выслал письмо Жану-Полю Гарнье, президенту новой компании, в котором благодарил его за соблюдение необходимой прозрачности, но не получил никакого ответа. Затем регистрационный сайт закрылся, а информация с него была утеряна, несмотря на то что GSK позднее заставили открыть новый журнал в рамках улаживания разногласий с правительством США. Компанию обвинили в причинении вреда здоровью пациентов вследствие утаивания данных клинических исследований новых лекарств двумя годами ранее. Элизабет Вагер, автора «Руководства по публикации научных данных» компании GSK, уволили, так как отдел медицинских текстов компании был упразднен. Изложенные в ее статьях указания перестали соблюдать.⁶¹

С того момента, как были учреждены, а затем и созданы журналы регистрации, по умолчанию подразумевалось, что компания, предварительно зарегистрировавшая исследования, при отказе от публикации результатов столкнется с достаточно серьезными неприятностями, и это станет гарантией соблюдения ею всех правил. Однако первой же проблемой с журналом регистрации в США, который мог бы использоваться всюду, стало нежелание компаний пользоваться им вообще. Правила обязывали вносить в реестр лишь узкий спектр исследований, а другие фирмы не торопились регистрировать эксперименты, если их к этому ничего не обязывало.

В 2004 году Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE), ассоциация глав самых влиятельных журналов мира, опубликовал официальное заявление об изменении в политике публикации статей, где говорилось, что ни одно из изданий, входящих в комитет, не опубликует результаты клинических исследований после 2005 года, если

только такие исследования не были предварительно зарегистрированы до их начала.⁶² Это было сделано главным образом для того, чтобы поддержать решение фармацевтической индустрии и исследователей: если исследования принесли положительные результаты, тогда все хотят опубликовать их в самых престижных журналах, какие только можно найти. Несмотря на то что данное заявление не имело юридической силы, у всех редакторов журналов было то, чего так хотят больше всего и компании, и исследователи: они предоставляли возможность напечатать статью в крупном журнале. Настояв на предварительной регистрации исследований, они сделали все, что только могли, чтобы заставить исследователей и спонсоров из числа фармацевтических компаний зарегистрировать свои эксперименты. Все возрадовались: проблема была решена.

Если вы считаете, что все это выглядит странным и, возможно, даже нереалистичным, когда устранением самого важного недостатка в системе информирования индустрии с оборотом 700 млрд долларов занялось неофициальное объединение, состоящее из нескольких редакторов журналов, не обладающее юридическими полномочиями, то вы, наверное, правы: это и в самом деле выглядит необычно. Хотя все начали говорить о пристрастном отборе информации для публикации и утаивании данных в прошедшем времени, в действительности же все продолжалось так же, как и раньше, поскольку редакторы журналов просто не выполняли собственных угроз и не сдерживали обещаний. Позднее мы увидим, какими весомыми побуждающими финансовыми стимулами сопровождали представители компаний свои просьбы к редакторам опубликовать работы с позитивными данными. Размеры стимулов доходили до нескольких миллионов долларов, которыми измерялся доход от печатных изданий и рекламы. Но сначала нам нужно посмотреть, что сделали редакторы после того, как они торжественно и прилюдно дали такое громкое обещание в 2005 году.

В 2008 году группа исследователей просмотрела материалы каждого клинического исследования, опубликованного в первой десятке медицинских журналов, каждый из которых был членом ICMJE, после истечения срока предварительной регистрации. Из 323 исследований, опубликованных в течение 2008 года в этих чрезвычайно авторитетных и весомых научных изданиях, только половина была зарегистрирована должным образом (перед началом проведения, с правильно описанными методами оценки результатов), а более четверти всех исследований вообще не было зарегистрировано.⁶³ Редколлегия ICMJE просто не сдержала своего обещания.

Тем временем в Европе происходили странные события. С необычной помпой и шумихой Европейское медицинское агентство создало журнал регистрации клинических исследований под названием EudraCT. Законодательство Евросоюза требует, чтобы в этот журнал заносились все исследования, если в них участвуют пациенты из Европы, и большинство компаний скажет вам, что они выполнили свои обязательства по обеспечению прозрачности, регистрируя проводимые ими мероприятия. Однако информация, содержащаяся в этом самом журнале, была полностью засекречена. Я могу лишь сказать вам, что в нем содержатся записи примерно о 30 000 исследований, так как эта цифра находится в открытом доступе, но это буквально все, что мне известно, а большего не дано узнать никому. Несмотря на то что по законодательству Евросоюза общественности должен быть предоставлен доступ к этому журналу, он остается закрытым для публики. Создается поистине какой-то невообразимый парадокс: журнал регистрации клинических исследований в Евросоюзе, инструмент прозрачности, засекречен и закрыт для доступа. С марта 2011 года после шквала недовольных статей в СМИ (по крайней мере, я их писал) публике была открыта информация из одной подгруппы исследований, с которой можно было ознакомиться через веб-сайт EudraPharm. На лето 2012 года, несмотря на то что агентство утверждает, будто бы журнал теперь открыт для всех, отсутствуют данные по крайней мере 10 000 исследований, а поиск по сайту работает очень плохо.⁶⁴ Это одна из самых странных вещей, с которыми мне когда-либо приходилось сталкиваться, и никто, кроме чиновников Евросоюза, никогда не относился к данному сайту как к журналу регистрации клинических

исследований. Я уж точно не считаю его таковым. Надеюсь, что и вы тоже. А вот ICMJE и ВОЗ открыто заявили, что EudraCT не является информационным журналом регистрации и не содержит значимой информации.

Однако в США проводятся новые мероприятия, которые выглядят важными и необходимыми. В 2007 году в парламенте прошел закон, выпущенный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов лекарственных веществ. В этот раз все было гораздо серьезнее: ведь новый закон требовал регистрировать все клинические исследования любого лекарства или прибора на любой стадии разработки, кроме первого опробования на людях, если они проводятся в США или подразумевают получение какого-либо сертификата для выпуска на рынок нового препарата. В законе также содержится пугающее новое требование: все результаты исследований должны быть опубликованы на сайте www.clinicaltrials.gov в форме краткой сводной таблицы в течение одного года после завершения экспериментов. Данное требование относится к каждому исследованию любого сертифицируемого для выпуска на рынок лекарства, которое завершается после 2007 года.

Еще раз – всеобщее ликование и восторг. Снова все поверили, что проблема решена. Но она вовсе не была решена по двум очень важным причинам.

Во-первых, к сожалению, даже если и внести в закон несомненно полезное требование, обязывающее публиковать все результаты исследований, начиная с текущего момента, это никак не отразится на состоянии дел в медицине сегодня. Нигде в мире нет такой клиники, где прописывались бы только лекарства, исследования которых были проведены в течение прошедших трех лет, и где используют только препараты, поступившие на рынок с 2008 года. На самом деле все наоборот: большая часть лекарств, используемых в медицине в настоящий момент, попала на рынок в течение предыдущих 10, 20 или 30 лет. Одна из наиболее трудных задач, стоящих перед фармацевтическими компаниями сегодня, – как создавать лекарства, которые будут новыми по своей сути, подобно тем, что появились в период, называемый теперь «золотым веком» фармацевтических исследований, когда были разработаны все самые популярные средства от наиболее распространенных болезней. Возможно, их создание и было чем-то вроде срывания давно созревшего плода, висящего на низкой ветке дерева исследований, но в любом случае именно эти таблетки мы принимаем сегодня.

Важнее всего то, что нам необходимо получить информацию именно по этим препаратам, то есть результаты тех клинических исследований, которые завершились в 2005 или 1995 году. Ведь именно их мы прописываем сегодня совершенно вслепую, наугад, будучи обманутыми с пристрастием выбранными данными результатов исследований, частично опубликованной информацией, в то время как нелицеприятные результаты хранятся в надежном подземном архиве.

Но есть и вторая, более весомая причина, почему такие законы должны восприниматься с известной долей сомнения: их выполнение повсеместно проигнорировали все производители лекарств. В работе, опубликованной в январе 2012 года, был изучен первый срез исследований, которые должны были быть обязательно зарегистрированы. Обнаружилось, что только по одному исследованию из пяти выполнялись требования касательно публикации результатов.⁶⁵ Возможно, многих это совсем не удивит. Штраф за несоблюдение требований законодательства 10 000 долларов в день выглядит солидным и весомым стимулом, пока вы не осознаете, что при такой ставке выплаты составляют всего лишь 3,5 млн в год – мелочь по сравнению с прибылью, которую приносит продажа лекарства, равной 4 млрд долларов в год. Кроме того, за всю историю существования закона о штрафах, в полном размере он еще не был взыскан ни разу.

И поэтому в целом я называю утверждения Евросоюза, ICMJE, Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ о том, будто бы все эти проблемы были решены, сообщениями о мнимых корректировках. На самом деле, последствия от них оказались даже хуже, чем неудавшиеся попытки исправить имеющиеся недочеты: они дали нам ложное чувство уверенности, что проблема была устранена, а на

самом деле наше внимание просто переключилось с одного вопроса на другой.

Вот уже больше пяти лет работники медицины и ученые говорят о выборочной публикации данных так, как если бы это была проблема вчерашнего дня, обнаруженная в 90-х и в начале 2000-х гг., но удачно решенная. Но проблема пропавших результатов никуда не делась, и вскоре мы увидим, с какой наглостью и вероломством действуют некоторые компании и госорганы, пытаясь сделать все возможное, лишь бы не предоставлять нужную информацию ученым и общественности.

Что можно сделать?

ИСМЖЕ должна сдерживать обещания. Евросоюз должен перестать смешивать людей глупыми заявлениями. Законодательство о внесении поправок от 2007 года Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ должно выполняться, а его соблюдение контролироваться. Однако нас ждут другие разочарования, поэтому я придержу список мероприятий, направленных на предотвращение сокрытия данных, до конца главы.

Кот заплакал: попытки получить данные от госорганов

К этому моменту мы установили, что врачи и пациенты были брошены на произвол судьбы рядом должностных лиц и организаций, которые по нашим ожиданиям должны были занять нашу сторону и решить проблему пропавших данных, так как их отсутствие приносит большой вред здоровью пациентов всего мира. Мы увидели, что правительства разных стран не предпринимают никаких действий против тех, кто отказывается публиковать результаты проведенных исследований, притворяясь, будто они уже обнародованы. Также не предпринимается никаких действий на государственном уровне против компаний, которые не регистрируют клинические исследования. Мы увидели, что редакторы медицинских журналов продолжают публиковать данные незарегистрированных исследований, притворяясь, будто бы эта регистрация имела место. Мы увидели, что комитеты по этике не настаивают на публикации всех данных, несмотря на то что их декларируемая цель – защищать пациентов. И мы увидели, что профессиональные органы не предпринимают никаких действий против того, что явно выглядит как нарушение правил проведения исследований, несмотря на наличие фактов, доказывающих, что проблема сокрытия информации разрослась до масштабов эпидемии.⁶⁶

В то время как публикуемые научные данные грубо искажаются, хотелось бы надеяться, что есть хотя бы один орган, куда могут обратиться пациенты и врачи, чтобы получить доступ к результатам: правительственные ведомства по надзору за распространением медикаментов. Они получают большие объемы данных от фармацевтических компаний во время сертификации их препаратов, и в число их обязанностей уж точно входит защита интересов пациентов и обеспечение их безопасности. Разве не так? Однако, как это ни грустно признавать, поведение служащих правительственных ведомств являет собой еще один пример нежелания помочь нам, так как в защите наших интересов отказали даже те, кто по закону обязан защищать их. В этом разделе мы рассмотрим три основных нарушения. Во-первых, госведомства не первые, кто получает информацию. Во-вторых, процесс передачи информации врачам и пациентам организован из рук вон плохо, а данные передаются не в полном объеме, лишь крупинцы. Наконец, если вы пытаетесь получить всю информацию, которую предоставила фармацевтическая компания в госведомство – все документы, длинные больничные формы, за каждой из которых стоит чья-то жизнь, – чиновники начинают чинить вам препятствия, блокируют доступ и тянут время по нескольку лет, даже если речь идет о лекарстве, которое оказалось вредным и неэффективным. Ни один из фактов, которые я изложу далее, никому не прибавит надежды и оптимизма.

Первое: информация утаивается от госведомств

Пароксетин – широко используемый антидепрессант из класса лекарств, известных под названием селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Вы узнаете больше об этом классе препаратов немного позже, но здесь я привел пароксетин в качестве примера для того, чтобы показать, как компании воспользовались предоставленной им вседозволенностью, начали утаивать информацию и нашли бреши в нашем несовершенном законодательстве, требующем раскрытия информации об экспериментах. Мы увидим, как GSK утаивает данные, которые раскрывают истинную сущность этого антидепрессанта, и даже факты, подтверждающие наличие у него вредных побочных эффектов, но, что важнее всего, мы увидим, что все эти действия компании абсолютно законны.

Чтобы понять, почему так происходит, сначала нам нужно изучить все уловки, используемые компаниями во время процесса получения сертификата на лекарство. Медицинские средства, попадающие на рынок, не применяются бессистемно при всяких расстройствах: для каждого конкретного случая использования лекарства, для лечения определенной болезни нужно получать отдельный сертификат на одно и то же средство. Так препарат может быть сертифицирован для лечения, например, рака яичника, но не иметь сертификата, разрешающего его использование при раке груди. Это не означает, что он неэффективен при лечении этого заболевания. Компания может располагать достоверными фактами, подтверждающими действенность препарата для лечения рака груди, но, возможно, она просто не стала тратить средства и усилия на получение официального сертификата, санкционирующего его использование при лечении еще одного заболевания. Однако врачи могут и без этого прописывать средство при раке груди, если уж им так хочется, так как лекарство имеется в наличии для выписки по рецепту, а на аптекарских складах лежат сотни коробок с таблетками, которые только и ждут своего часа. При этом в строгом понимании на препарат имеется только один маркетинговый сертификат, санкционирующий его использование лишь при раке яичника. В такой ситуации врач будет прописывать лекарство законно, но что называется «не по показаниям».

Очень распространена ситуация, когда получение сертификата на лекарство против конкретной болезни для выпуска препарата на рынок превращается в долгий и дорогой процесс. Если врачи знают, что есть средство, подтвердившее свою эффективность против какой-либо болезни в ходе грамотно проведенных клинических исследований, было бы глупо и жестоко с их стороны не прописать его просто потому, что компания не подала официальной заявки на сертификацию данного препарата против и другой болезни. Я опишу все основы этого процесса подробно чуть позже. Сейчас вам нужно знать лишь то, что использование любого препарата при назначении детям должно расцениваться как отдельный случай назначения, который официально разрешается после получения отдельного маркетингового сертификата, отличного от того, который регламентирует использование того же самого лекарства при лечении взрослых людей.

Такое требование обосновано во многих случаях, так как дети могут реагировать на лекарства иначе, чем взрослые, поэтому побочные и положительные эффекты могут быть очень разными, а значит, необходимо проводить отдельные исследования лекарства на более молодых пациентах. Но этот юридический казус имеет и свои недостатки. Получать сертификат на использование лекарства при каждой конкретной болезни – длительный и сложный процесс, который требует выполнения огромного объема бумажной работы и проведения ряда специальных исследований. Часто они бывают такими дорогими, что компании не тратят средств на получение лицензии, разрешающей назначать препарат детям, так как этот рынок обычно гораздо меньше.

Однако, как мы видели выше, как только лекарство появилось в аптеках страны для лечения какого-то одного конкретного заболевания, его можно прописывать абсолютно против чего угодно и кому угодно. Поэтому препарат, на который получена лицензия для использования при лечении взрослых, потом прописывается детям интуитивно, исходя из

предположения, что он, по крайней мере, не принесет им вреда, или на основании результатов исследований, косвенно подтверждающих его эффективность при лечении детей. Но таких данных, очевидно, будет недостаточно для прохождения официальной процедуры для получения отдельного маркетингового сертификата на его использование при лечении болезней у детей. К тому же если речь идет о препарате, рынок которой так мал, компания не может тратить средства для получения отдельного сертификата, позволяющего прописывать лекарство детям.

Госведомства уже признали, что прописывание лекарств детям «не по назначению», без должного исследования, представляет собой серьезную проблему, и поэтому недавно они начали искать стимулы, которые подстегнули бы компании проводить дополнительные исследования и официально получать необходимые лицензии. Одним из таких стимулов может стать продление действия патента, что очень выгодно для производителей лекарств. Все лекарства переходят в разряд всеобщего достояния через 10 лет после появления на рынке и становятся чем-то вроде парацетамола – все могут их купить очень дешево. Если компания получает полугодовое продление патента на лекарство на каждый случай его использования, тогда с этого препарата можно будет получить большую прибыль. Это хороший пример прагматичного отношения госведомств к проблеме и образец творческого подхода к формированию предложений. Одно лишь лицензирование использования лекарства для лечения детей не принесет компании больших дополнительных средств, так как врачи уже и так прописывают им этот препарат даже без сертификата и наличия надежных подтверждающих данных, просто потому что других вариантов нет. Между тем шесть дополнительных месяцев патентного срока для популярного лекарства – значительный плюс, если «взрослый» рынок лекарства достаточно обширен.

Много споров возникает относительно того, ведут ли фармацевтические компании честную игру в торге с госорганами. Например, с тех пор как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ предложило компаниям такую сделку, был выдан ряд педиатрических лицензий примерно на 100 лекарств, однако большинство из них применяются от болезней, которые не очень распространены у детей, такие как язва желудка или артрит. При этом было гораздо меньше заявок для менее выгодных препаратов, которые могут прописываться детям, таких как более современные лекарства, называемые «биологическими макромолекулярными соединениями». Вот такой вышел парадокс.

Когда GSK подала заявку на лицензированное использование пароксетина для лечения детей, необычная ситуация привлекла внимание общественности и властей, что вылилось в проведение самого долгого в истории Великобритании расследования в фармацевтической индустрии. О расследовании стало известно в 2008 году. Во время него выяснялось, можно ли привлечь компанию к уголовной ответственности.⁶⁷ Оказалось, что деяние компании – сокрытие важных данных, относящихся к безопасности и эффективности, которые врачи и пациенты должны были увидеть, – было просто неэтичным поступком и подвергало риску детей во всем мире, однако наше законодательство в этом отношении было настолько слабым, что GSK нельзя было обвинить в каком-либо преступлении.

Между 1994 и 2002 годами компания провела 9 исследований пароксетина на детях.⁶⁸ Первые два не выявили никакой эффективности, но компания не предприняла попыток проинформировать об этом покупателей при помощи внесения поправок в памятку на лекарство, которая высылалась всем врачам и пациентам. На самом деле после того как исследования были завершены, в документе, предназначенном для внутреннего использования управленческого персонала компании, говорилось: «Было бы неприемлемым с коммерческой точки зрения выступить с заявлением, что эффективность препарата не была продемонстрирована, так как это повредило бы репутации пароксетина». Через год после составления этой внутренней служебной записки было сделано 32 000 назначений на пароксетин для лечения детей в одной только Великобритании. В то время как компания знала о неэффективности лекарства при лечении маленьких пациентов, она не торопилась

сообщать об этом врачам, хоть и была в курсе относительно того, что его принимает большое количество детей. В течение последующих нескольких лет было проведено еще несколько исследований (9 в общей сложности), и ни одно из них не доказало эффективности лекарства при лечении депрессии у пациентов младших возрастов.

В дальнейшем положение только усугубилось. Дети не просто принимали препарат, который не оказывал на них никакого действия (и компания знала об этом), но и страдали от ряда побочных эффектов. Их наличие должно подразумеваться как само собой разумеющееся, так как любое действенное лечение оказывает побочные эффекты, и врачи принимали это в расчет наряду с предполагаемой пользой от препарата, которой в данном случае не было. Но никто не знал, насколько серьезными были побочные эффекты, потому что компания не сообщила врачам, пациентам или даже госведомствам о не очень хороших результатах при оценке вредных свойств препарата, о которых стало известно в ходе исследований. А все из-за лазейки в правилах (о ней речь пойдет ниже): фармацевтическим компаниям нужно было сообщать в госведомства о побочных эффектах, выявленных в ходе исследований, только применительно к конкретному использованию, которое заявлялось в форме на сертификацию препарата. Из-за того что использование пароксетина при лечении депрессии у детей разрешалось «не по назначению», без сертификата, у GSK на тот момент времени не было обязательств по закону сообщать кому-либо, что побочные эффекты были обнаружены.

Многих долгое время беспокоило то обстоятельство, что пароксетин может повышать вероятность совершения самоубийства, потому что люди, страдающие депрессией, и так склонны к суициду. Есть также основания полагать, что, когда пациенты впервые выходили из депрессии и оставляли за плечами вялость и безразличие к жизни, которые всегда сопровождают человека в периоды плохого настроения, в их жизни мог наступить период, во время которого они могли бы с большей вероятностью расстаться с жизнью, просто потому что при повторном приступе симптомы усиливались.

Кроме того, к счастью, самоубийство относительно редкое явление. Чтобы отследить такой побочный эффект, как повышенная склонность к суициду, вам нужно наблюдать за достаточно большим количеством людей, принимающих лекарство. К тому же суицид не всегда точно фиксируется в свидетельстве о смерти, так как coronеры и врачи неохотно выносят вердикт, который многие сочтут постыдным, поэтому сигнал, который вы попытаетесь обнаружить в данных исследования, будет не совсем явным. Суицидальные мысли или попытки самоубийства более распространены, чем сам добровольный уход из жизни, поэтому их легче обнаружить, однако их сложно заметить в собираемых ежедневно данных, так как информацию об этом часто не сообщают врачам, а там, где она есть, она закодирована всеми возможными способами. Из-за всех этих сложностей вам нужно иметь каждый фрагмент данных, который только можно получить, чтобы узнать, вызывают ли эти лекарства мысли о самоубийстве или суицидальное поведение у детей. И вам понадобится большое количество опытных специалистов с широким спектром умений, которые будут изучать данные и анализировать их.

В феврале 2003 года GSK неожиданно прислала в Агентство Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров пакет документов, где оценивалась вероятность совершения самоубийства вследствие приема пароксетина и приводился анализ побочных эффектов, сделанный в 2002 году во время проведения компанией исследований, история которых уходит в прошлое на 10 лет. Анализ показал, что повышенного риска совершения самоубийства не было. Однако это было неверно, пусть на тот момент и сложилась запутанная ситуация: данные исследований на детях были перемешаны с данными, собранными при исследованиях на взрослых, где было гораздо больше участников. В результате любые признаки повышенного риска совершения самоубийства среди детей, принимающих пароксетин, растворялись в общей массе данных.

Позднее в 2003 году GSK организовала встречу с Агентством Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров для обсуждения другого вопроса,

имеющего отношение к пароксетину. В конце этого совещания представители GSK выпустили резюме, где сообщалось, что компания планировала подать позднее в этом году заявку на получение специального маркетингового сертификата, позволявшего прописывать препарат детям. При передаче документа было сказано, что Агентство по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров, возможно, пожелает узнать, что компания уделила внимание изучению вопроса безопасности лекарства: повышенный риск совершения суицида среди детей, страдающих депрессией и принимавших пароксетин, был сопоставлен с вероятностью возникновения этого же явления у пациентов, получавших плацебо.

Это была чрезвычайно важная информация о побочных эффектах, которую предоставили после чудовищной задержки, да еще и неофициально, в такой недопустимой форме. В GSK знали, что препарат прописывается детям, а также то, что он вызывает побочные эффекты у этой группы пациентов, однако компания решила не раскрывать нелицеприятные данные. Когда они все же были предоставлены, информация не преподносилась как сигнал о явной опасности средства для детей, который требовал срочного вмешательства соответствующего департамента госведомства. Вместо этого информация была представлена в виде неофициальной сводки, где приводились рекомендации по использованию лекарства в будущем. Несмотря на то что документ был вручен не той команде специалистов, сотрудники Агентства по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров, присутствовавшие на совещании, сумели распознать всплывшую новую проблему. Последовала бурная реакция: были проведены анализы, и в течение месяца было выслано письмо всем врачам, где им советовали не прописывать пароксетин пациентам младше 18 лет.

Как могло так произойти, что наши системы получения данных от компаний оказались настолько плохими, что производители лекарств могут просто скрыть важную информацию, доказывающую, что препарат не просто неэффективен, но крайне опасен? Проблема имеет две стороны: во-первых, обеспечение доступа госведомств, во-вторых, обеспечение доступа врачей.

Нет никакого сомнения, что в законодательстве есть ряд пробелов, и мы с тревогой увидели, с какой радостью GSK воспользовалась ими. Как я уже упомянул, компания не была обязана по закону передавать информацию, потому что назначение лекарства детям выходило за рамки, обозначенные выданной официально лицензией, даже если в GSK и знали, что препарат прописывается всем пациентам. На самом деле, из девяти проведенных компанией исследований в Агентство по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров были переданы результаты только одного, потому что только оно одно проводилось на территории Великобритании.

После этого случая Агентство по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров и Евросоюз изменили законодательство, хоть и внесли в него не вполне адекватные поправки. Они обязали компании передавать данные о безопасности лекарства, даже если они относились к его использованию в случаях, не упомянутых в лицензии, и тем самым ликвидировали лазейку, которой воспользовался производитель пароксетина. Удивительно, но данное требование не относилось, например, к исследованиям, проведенным за пределами Евросоюза.

Данный случай свидетельствует о наличии проблемы – одной из тех, что лейтмотивом проходят через весь раздел книги: для того, чтобы оценить достоинства и недостатки лекарства, ученому нужны *все* данные. Информация по некоторым из проведенных GSK исследований была частично опубликована, но этого не достаточно. Мы уже знаем, что, если нам предлагаются только отобранные компанией данные, у нас создается ложная картина. Кроме того, нам нужна дополнительная информация по другой, более простой причине. Именно она заставляет нас собирать как можно больше данных. Дело в том, что сигналы об опасности часто очень слабы, неявны и трудноуловимы. Суицидальные мысли и планирование самоубийства редки для детей, даже если они страдают депрессией и принимают пароксетин, поэтому нужны сведения, собранные от большого числа пациентов,

чтобы после их сопоставления можно было различить в общем объеме данных сигнал об опасности. В случае с пароксетином она становится очевидной, когда побочные эффекты, замеченные во время всех исследований, сводятся вместе и анализируются.

Вслед за этим вскрывается и другой явный изъян в текущей системе: результаты этих исследований, данные о степени опасности лекарства и его эффективности, предоставляются в госведомство тайно, а чиновники проводят закрытые заседания и выносят решение. Это очень большая проблема, так как для изучения таких сложных вопросов всегда требуется несколько голов. Я не думаю, что работающие в Агентстве по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров люди недоброжелательно настроены или некомпетентны. Я знаю многих из них и могу сказать, что они достаточно умны и приятны в общении. Но мы не должны доверять им проведение анализа данных обособленно, как не должны поручать одной-единственной организации анализировать набор каких-нибудь сведений автономно, без участия других экспертов. Нужно иногда разрешать посторонним смотреть себе через плечо, проверять свою работу, нужно создавать условия соревнования, предлагать здоровую критику, чтобы работа выполнялась быстрее и лучше и т. д.

Сложившаяся ситуация выглядит даже хуже той, когда ученые отказывались делиться данными первичного исследования, так как, по крайней мере, в научной статье содержалось много информации о том, что было сделано и как. Вся работа госведомства сводится лишь к выпуску набросанного на скорую руку краткого резюме: что-то вроде «Побочные эффекты есть» или «Побочных эффектов нет». Такая манера работать противоречит научным методам, а ведь только на них одних и можно полностью положиться. Здесь каждый ученый объясняет, как была подтверждена эффективность и безопасность препарата, делится с коллегами методами и результатами и позволяет другим решать, согласны ли они с тем, как были обработаны и проанализированы данные.

Однако при определении степени безопасности и эффективности лекарств, выполнении одного из наиболее важных анализов, которые делаются в науке, мы полностью пренебрегли правилами проведения исследования: мы позволили, чтобы все происходило за закрытыми дверями, так как фармацевтические компании решили никому не предоставлять результаты своих клинических исследований, кроме госведомств, и делать это негласно, втайне от всех. Итак, наиболее важная работа в доказательной медицине, в рамках которой приходится устранять проблемы, обычно решаемые только сообща, выполняется одной организацией и при этом тайно.

Эта нездоровая и извращенная секретность выходит даже за пределы госведомств. NICE, Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи, наделен полномочиями выпускать рекомендации о том, какие виды лечения наиболее экономически выгодные и какие работают эффективнее всего. Эта организация находится в том же положении, что и мы с вами: у нее нет абсолютно никакого юридического права обладать доступом к данным о безопасности или эффективности лекарства, если компания не хочет предоставлять их, и даже если у госведомств уже есть такие данные. Для согласований исследований по одной технологии и по одному лекарству они просят компанию предоставить всю информацию, которой та сочтет нужным поделиться. Если речь идет о лечении, касающемся всех сфер медицины, они более щепетильны насчет того, что публикуется в журналах. В итоге даже в Национальный институт могут быть высланы искаженные, отредактированные и урезанные данные.

Иногда администрации Национального института удается получить доступ к дополнительным, неопубликованным данным фармацевтических компаний. Это та информация, которую нельзя видеть врачам и пациентам, несмотря на то что именно они принимают решение, прописывать ли лекарства или принимать их. Однако когда Институт, наконец, все же получает такую информацию по неофициальному каналу, она часто предоставляется на условиях строгой конфиденциальности, что приводит к выпуску и публикации весьма странных документов. Например, на следующей странице вы можете увидеть один из документов, выпущенных Национальным институтом здравоохранения, в

котором обсуждаются достоинства препарата под названием «Луцентис». Это чрезвычайно дорогое лекарство, одна доза которого стоит больше 1 000 фунтов стерлингов и вводится иглой в глаз при состоянии под названием острая макулодистрофия.

- **Subgroup analysis:** In the MARINA, FOCUS and ANCHOR trials, the difference in the primary outcome between the ranibizumab groups and the comparator group was statistically significant for each lesion subgroup. In the reduced dose frequency PIER study, the difference between 0.5 mg ranibizumab [redacted] versus sham injection [redacted] was [redacted] for the group of patients with [redacted].
- **Contrast sensitivity:** Contrast sensitivity [redacted] in the ranibizumab groups [redacted] in the sham injection [redacted] PDT groups [redacted]. The reduced dose frequency PIER study found [redacted] for [redacted] in contrast sensitivity compared with [redacted].
- **Anatomical changes:** The MARINA, [redacted] and ANCHOR trials demonstrated statistically significant differences between 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab and the comparator for the area of CNV, area of leakage from CNV plus intense progressive retinal pigment epithelium staining, or area of classic CNV.
- **Visual function questionnaire scores:** [redacted] results were reported for [redacted] ranibizumab compared with sham injection [redacted] NEI VFQ-25 [redacted] [redacted]. A [redacted] in [redacted] was found with [redacted] when compared with PDT. There was [redacted] between ranibizumab and sham injection in the reduced dose PIER study.
- **Adverse events:** Adverse events were common but most were mild to moderate. Serious ocular events were rare in the MARINA and ANCHOR trials. Incidences of severe ocular inflammation varied between treatment arms, and were highest in the 0.5 mg ranibizumab groups. The rate of serious ocular adverse events was [redacted] in the ranibizumab plus PDT group compared with [redacted] PDT. Endophthalmitis was reported by very few patients in the active treatment arms of the ranibizumab trials and none in the control arms. The condition occurred in up to 1.4% of 0.5 mg dose ranibizumab patients in the ANCHOR trial, and the rate per injection was 0.05% in the MARINA trial. Endophthalmitis occurred in [redacted] of patients across the [redacted] and [redacted] trials [redacted]. Very few deaths were reported in the ranibizumab trials, with numbers of deaths being

Как вы видите, резолюция Национального института по оценке эффективности препарата подверглась редакции. Жирным черным цветом были заштрихованы не только данные по эффективности лечения препаратом, чтобы ни врач, ни пациент не увидели, что там было напечатано, но и названия некоторых исследований, поэтому читатель даже не знает об их существовании и не имеет сопоставительной информации о них. Беспокоит больше всего то, что, как вы видите, последний пункт, где идет речь о побочных эффектах, также заштрихован. Я специально привел здесь всю страницу целиком, потому что опасался, что, если я сделаю по-другому, документ будет выглядеть слишком странно и читатель не

поверит мне. Такой строгий контроль за предоставлением данных ведется не всегда, и не всегда в ответ на запросы высылают документы в таком виде. Однако случай говорит об абсурдности сложившейся ситуации, существование которой нельзя не признать: официальные документы, выпущенные серьезными ведомствами, подаются в таком виде, что их невозможно прочитать обычному человеку.⁶⁹

Так почему бы нам всем – врачам, пациентам и Национальному институту – не предоставить свободный доступ к информации по исследованиям, которой обладают госведомства? Именно об этом я и спросил Кента Вудса из Агентства Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров и Ханса Георга Эйхлера, директора Европейского медицинского агентства в 2010 году. И тот, и другой независимо друг от друга дали один и тот же ответ: людям, не входящим в число сотрудников госведомств, нельзя доверять такую информацию, потому что они могут неверно интерпретировать ее либо намеренно, либо по причине некомпетентности. И тот, и другой в разное время (хотя я догадываюсь, что они часто общаются друг с другом на вечеринках) рассказали о случае с комбинированной вакциной для профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы, приведя ее в качестве классического примера, как СМИ могут спровоцировать массовую панику при отсутствии каких-либо фактов и создать опасную ситуацию в обществе. А что если они опубликуют необработанные данные оценки безопасности лекарства, а люди, не умеющие правильно анализировать информацию, увидят в цифрах то, чего там нет, и это заставит пациентов перестать принимать лекарство, от которого зависит их жизнь?

Я соглашусь с тем, что такой риск существует, но я также уверен, что приоритеты, расставленные моими респондентами, неправильны. Я думаю, что преимущества совместной работы, когда много людей одновременно трудится во имя разрешения жизненно важных проблем, огромны, а желание обезопасить себя от паникеров – не оправдание для сокрытия данных. Фармацевтические компании и госведомства также говорят, что мы уже можем получить всю информацию, которая нам нужна, на сайте госорганов в форме резюме. Мы скоро увидим, что это неправда.

Второе: госведомства мешают получить доступ к данным, которые у них имеются

Когда производителей лекарств начинают обвинять в сокрытии информации, они часто возмущаются и заявляют, что уже предоставили все данные, которые нужны врачам и пациентам, чтобы выбрать лекарство для лечения. «Мы отсылаем все данные в госведомства, – говорят они. – Вы можете получить всю информацию у них». Сходным образом реагируют и госведомства, представители которых вам скажут: «Нужно всего лишь посетить наш сайт, где вы легко найдете все нужные вам данные». В действительности же и те, и другие ведут запутанную игру, а врачам и ученым, пытающимся найти информацию по лекарству, приходится идти обходными путями, по крупицам собирая данные, которые трудно найти и которые подчас нещадно искажены.

Во-первых, как мы уже с вами знаем, в госведомствах есть данные не по всем исследованиям, а теми, которые у них имеются, они не желают делиться. В сводных документах предоставляется информация по ранним исследованиям, проведенным для получения разрешения для выпуска лекарства на рынок, но только по тем случаям использования этого препарата, на которые выдана лицензия. Даже если в госведомстве есть данные по безопасности использования лекарства в случаях «не по назначению» (вспомните приведенный выше пример с пароксетином), чиновники все еще не сделали информацию этих клинических исследований достоянием общественности. Она так и лежит себе спокойно в папочках в каком-нибудь офисе.

Возьмем, к примеру, дулоксетин – еще один препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Он очень распространен, и обычно прописывается как антидепрессант. При клинических исследованиях, во время которых

проверяли эффективность лекарства применительно к совсем другому заболеванию (им лечили недержание), имели место несколько явных случаев самоубийств.⁷⁰ Это важная и интересная информация. В Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ провели изучение этого вопроса и пришли к выводу, что необходимо оценить, был ли значительным риск совершения суицида при приеме лекарства. Но вы не найдете всего этого на сайте ведомства, потому что дулоксетин никогда не лицензировался как средство для лечения недержания.⁷¹ Данные исследований использовались Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ только в качестве информации к размышлению для сотрудников ведомства. Это обычная ситуация.

Но даже если вам и позволено увидеть результаты исследований, хранящиеся в госведомствах, найти эту информацию на их общественных сайтах чрезвычайно сложно. Функция поиска на сайте Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ обычно не работает, а подача информации на страницах организована бессистемно и из рук вон плохо: встречается много пропусков в тексте, слишком мало данных для проверки, были ли исследования спланированы таким образом, чтобы принести результаты в пользу спонсора. Еще раз повторимся, что частично и здесь из-за всех этих недочетов, из-за обыкновенной небрежности, халатности и некомпетентности невозможно получить доступ к основной информации, которая нам нужна. Производители лекарств и госведомства отрицают это. Они говорят: если вы поищете на сайте, то все там найдете. Так давайте попробуем быстро пройти по всем этапам поиска по интернет-ресурсам государственных служб. Случай, о котором я хочу рассказать, был описан три года назад в JAMA в качестве полезной иллюстрации того, каким хаотичным стал сайт Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ.⁷² Попробуем сделать то же самое сегодня, чтобы узнать, что ничего не изменилось.

Итак, давайте, например, попытаемся найти результаты всех имеющихся в наличии в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ исследований, которые проводились для изучения свойств лекарства под названием прегабалин, применительно к случаям, когда препарат использовался как обезболивающее средство для диабетиков, чьи нервы уже поражены болезнью (это состояние называется диабетическая периферическая нейропатия). Нам хотелось бы увидеть рецензию Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, выпущенную по данному случаю использования препарата. Это документ в формате PDF, где содержатся данные обо всех исследованиях. Но если попробовать искать словосочетание «рецензия на прегабалин», скажем, на сайте Управления, вы получите в ответ на такой запрос около сотни документов. Ни один из них не имеет ясного заголовка и ни один из них не является рецензией Управления на результаты исследований прегабалина. Если вы введете номер заявки, уникальный идентификатор для каждого документа Управления, система не выдаст вам вообще ничего.

Если повезет, вам удастся попасть на страницу «Лекарства» на сайте Управления. Введя слово «прегабалин», вы получите три заявки, поданные в Управление. Почему три? Потому что есть три разных документа, относящихся к трем разным случаям, при которых может применяться прегабалин. На сайте Управления не говорится, о каком состоянии идет речь в каждом из трех документов, поэтому вам придется выяснить это самому методом проб и ошибок. Это не так просто, как кажется. Прямо передо мной лежит нужный документ – рецензия по применению прегабалина для лечения диабетической периферической нейропатии. В нем почти 400 страниц, но до 19-й страницы нигде не упоминается о диабетической периферической нейропатии. В начале нет ни пояснительной записки, ни титульного листа, ни содержания – ни одной подсказки о том, что это может быть за документ. Содержание документов, которые отсканированы и подшиты в один гигантский файл, постоянно меняется, они перескакивают с одной темы на другую.

Если вы новичок или не очень разбираетесь в компьютерах, то можете подумать, будто перед вами находятся материалы в электронном виде, сохраненные в формате PDF, который

специально разработан для удобства обмена электронными документами. Любой пользователь знает, что, если вы хотите найти какой-либо текст в электронном документе, это легко сделать при помощи команды «Найти». Вводите, например, словосочетание «диабетическая периферическая нейропатия», и компьютер тут же находит фразу. Так ведь нет! В отличие от всех остальных серьезных правительственных документов мира, файлы в формате PDF, размещенные на сайте Управления, представляют собой ряд фотографий страниц текста, а не сам текст. Это означает, что вы не сможете ничего найти по ключевой фразе. Вместо этого вам придется кропотливо и вдумчиво читать все подряд страницу за страницей.

Я могу продолжать. Пойдем дальше. На 17-й странице есть что-то вроде содержания, однако номера страниц в нем указаны неверно. На этом закончим, пожалуй. Невозможно понять, для чего вся эта запутанность и хаос. Ведь проблемы с поиском документов вызваны не техническими накладками, возникшими при проведении клинических исследований, а ведомству едва ли потребуется много средств, чтобы исправить все недочеты. Проблема ясна, решить ее просто, но никто ничего не делает, и самое оптимистичное объяснение, которое можно предложить – все это следствие безалаберности и халатного отношения к работе.

Это просто настоящее несчастье. Если вам удастся раскопать этот документ и расшифровать его, вы обнаружите, что он полон ужасных перлов. Здесь вы найдете идеальные примеры ситуаций, когда компания-производитель лекарств использовала сомнительные статистические методы для планирования и анализа исследования, вследствие чего результаты с самого начала должны были преувеличить эффективность лекарства.

Например, в пяти исследованиях прегабалина много пациентов выбыло из участия в них. Это обычная вещь при проведении исследований, в чем вы вскоре убедитесь, и сами увидите, как часто это случается, потому что в процессе лечения многие понимают, что на них препарат не действует или проявляются тяжелые побочные эффекты. Во время таких исследований вы измеряете интенсивность боли через регулярные временные интервалы. Но если несколько пациентов выбывает, то встает вопрос: какое значение боли указать в таблице результатов для них? Мы знаем, что выбывающие из исследований люди чаще всего чувствуют себя хуже всех при приеме лекарства.

Фармацевтическая компания Pfizer решила использовать метод переноса данных последнего наблюдения, что означает только одно: наши подозрения начинают оправдываться. Вы берете последнее значение интенсивности боли, которую больные испытывали при приеме лекарства на момент перед выбытием, и указываете это значение во всех остальных клеточках, оставшихся пустыми, после того как пациенты перестали приходить на последующие консультации с врачом.

Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ не согласилось с таким подходом. Там подчеркнули, и вполне обоснованно, что стратегия компании Pfizer может заставить лекарство выглядеть более привлекательно, чем оно есть на самом деле. Для более честной картины нам стоит принять, что выбывшие перестали принимать препарат из-за побочных эффектов, поэтому значения интенсивности боли для них должны отражать реальность, которая свидетельствует о том, что они никогда не получают облегчения от этого лекарства при обычном использовании. Правильный уровень боли, который нужно зафиксировать для них, та боль, которая наблюдалась в начале исследования, до того как они начали принимать препарат (этот метод называется переносом данных основного исходного уровня). Анализ был переделан должным образом и стал выглядеть более скромно, так как была выработана более объективная точка зрения на эффективность лекарства. В результате выяснилось, что использование метода переноса последнего наблюдения завышало данные по снижению боли почти на четверть.

Так вот в чем уловка! Результаты четырех из пяти этих исследований были затем опубликованы в научных журналах с экспертными оценками специалистов. В таких изданиях врачи обычно ищут факты, подтверждающие, действует ли лекарство или нет

(данные одного исследования не были опубликованы вовсе). Во всех четырех опубликованных работах при анализе результатов использовался метод переноса данных последнего наблюдения, мошеннический метод, который завышает полезные свойства лекарства. Никто из авторов исследования не признает, что метод последнего наблюдения – техника, при помощи которой завышается эффективность препарата.

Вы теперь понимаете, почему так важно иметь доступ ко всей информации, которую только можно добыть по каждому исследованию лекарства. Однако от нас не только скрывают данные по клиническим исследованиям. В самих использованных во время работы методах встречаются подчас серьезные огрехи. Дьявол прячется в мелочах, поэтому в мире проводится много сомнительных исследований, как мы вскоре увидим. В них могут встречаться такие ошибки, которые трудно выявить даже при тщательном изучении полных научных работ, не говоря уже о кратких неинформативных сводках, что выпускают государственные ведомства по контролю за распространением лекарств. Кроме того, мы очень скоро увидим, как часто встречаются несоответствия между сводками Управления и тем, что на самом деле случилось во время исследований.

Чтобы доказать это, нам нужно раздобыть более подробные материалы по каждому исследованию. Такие документы называются отчетами о клиническом исследовании (ОКИ). Отчет разбит на несколько частей и иногда включает несколько тысяч страниц, однако такие документы достаточно полны, чтобы читатель мог реконструировать точно, что происходило со всеми участниками эксперимента. Изложенные в них данные также помогут вам узнать, где искать тела. Производители лекарств предоставляют отчеты о клиническом исследовании в Управление – но только для формально лицензированных случаев использования лекарства, – поэтому и любая фармацевтическая компания, и госведомство должны быть рады передать их нам.

Скоро мы увидим, что произойдет, если попросить их об этом.

Третье: госведомства не желают делиться отчетами о проведении исследований, которые у них есть

В 2007 году исследователи из Nordic Cochrane Centre работали над составлением систематического обзора по двум очень популярным средствам для похудения – орлистату и римионабанту. Систематический обзор, как вы уже знаете, это высокоточная сводка фактов, раскрывающих степень эффективности препарата. Такие обзоры чрезвычайно важны, так как с их помощью мы лучше всего можем увидеть истинные свойства лекарства, включая побочные эффекты. Но для составления систематического обзора необходим доступ ко всем имеющимся фактам. Если чего-то не хватает, в особенности если нелицеприятные данные намеренно сокрыты, а получить доступ к ним трудно, то создается искаженная картина действия препарата.

Исследователи знали, что данные исследований, которые они смогли отыскать в опубликованных научных статьях, были, скорее всего, неполными, так как отрицательные результаты обычно предпочитают не печатать. Но они также знали, что в Европейском медицинском агентстве (ЕМА), органу по надзору за использованием лекарственных средств, должна иметься хоть какая-то информация, так как производители лекарств обязаны отсылать отчеты об исследовании препаратов в госведомства, когда продвигают свою продукцию на рынок. Поскольку государственные ведомства и службы должны действовать в интересах пациентов, исследователи из Nordic Cochrane Centre подали заявку в ЕМА с запросом протоколов исследований и отчетов об исследованиях. Это было в июне 2007 года.

В августе был получен ответ от ЕМА. Чиновники решили не предоставлять отчеты для этих исследований, ссылаясь на раздел собственного устава, который требовал защищать коммерческие интересы и интеллектуальную собственность фармацевтических компаний. Исследователи ответили на это послание почти в тот же день, когда пришло письмо из госведомства. «В отчетах не содержится ничего такого, что повредит чьим-то коммерческим интересам, – написали они. – Но если бы даже в них и содержалась информация подобного

рода, не могли бы служащие ЕМА объяснить, почему они думают, что коммерческие интересы фармацевтических компаний должны быть превыше здоровья пациентов?»

Здесь нужно сделать передышку и подумать, при чем тут ЕМА. Это ведомство, которое сертифицирует и контролирует продажу лекарств во всей Европе с целью защиты общественного здоровья. Врачи и пациенты могут принимать значимые решения относительно назначения препаратов, только если у них есть доступ ко всем данным. ЕМА обладает такими данными, но организация решила, что интересы фармацевтических компаний важнее общественных. Поговорив со многими людьми из сферы госконтроля, я могу вам открыть завесу тайны и рассказать, какие умонастроения царят в кулуарах госведомств. Контролирующие государственные ведомства, насколько я понял из опыта общения с их представителями, искренне верят в то, что если они видели все данные и приняли на основании результатов их анализа решение, то этого должно быть достаточно: врачам и пациентам не нужно видеть и изучать документ, так как чиновники сделали всю работу за них.

Такой образ мышления свидетельствует о непонимании чиновниками разницы между решениями, которые принимают они, и теми, что принимают врачи. В отличие от сложившегося у них мнения, будто бы хорошие лекарства лицензируются и попадают на рынок, а плохие – нет, все обстоит совсем не так. Госведомство решает вопрос, принесет ли вообще хоть какую-то пользу обществу в целом появление данного конкретного лекарства на прилавках аптек, пусть даже эта польза будет незначительной, не вполне определенной и ограниченной определенными обстоятельствами. Пороговые критерии для оценки полезных свойств лекарств очень низкие, и как мы увидим, много лекарств, имеющих сегодня на рынке (на самом деле их подавляющее большинство), покупаются весьма редко.

Врачу же нужно изучить ту же самую информацию, которой владеет госведомство, чтобы принять абсолютно другое решение: поможет ли это лекарство пациенту, сидящему перед ним? Тот простой факт, что лекарство сертифицировано для лечения людей, не означает, что оно особо эффективное или что оно лучшее в своем роде. На самом деле в каждой клинической ситуации процесс принятия решения относительно того, какое средство лучше давать больному, очень долг и сложен. Может быть, одно лекарство не помогло пациенту, поэтому вы хотите попробовать другое, из другого класса препаратов. Может быть, у вашего пациента почечная недостаточность, поэтому вы не хотите прописывать ему самый распространенный препарат, потому что он вызывает побочные эффекты у людей с больными почками. Может быть, вам нужно такое лекарство, которое не взаимодействует с другими препаратами, что принимает ваш пациент.

Все эти сложные обстоятельства заставляют нас признать обоснованность наличия большого количества лекарств на рынке: даже если некоторые из них в целом менее действенны, они могут оказаться полезными при определенных обстоятельствах. Однако для принятия решения нам нужно изучить всю имеющуюся в наличии информацию по лекарству. В госведомствах не должны думать, что если они сертифицировали какое-то лекарство, значит, мы можем смело прописывать его, не беспокоясь больше ни о чем. Врачам и пациентам эти данные нужны так же сильно, как и чиновникам из государственных органов по надзору за распространением лекарств.

В сентябре 2007 года представители ЕМА подтвердили специалистам из Cochrane, что они не собираются делиться с ними отчетами об исследованиях по орлистату и римонабанту. Было предоставлено объяснение, что существует политика никогда не передавать кому-либо данные, предоставленные в ведомство в рамках процедуры сертификации лекарства. Появилась серьезная проблема. Эти лекарства для похудения прописывались в огромных количествах по всей Европе, однако врачи и пациенты не могли получить доступ к важной информации, поэтому не знали, эффективны ли препараты, насколько серьезны побочные эффекты, какой из двух более действенный и пр. Множество важных вопросов осталось без ответов. Из-за информационного вакуума, который был намеренно создан ЕМА, пациенты подвергались потенциальной опасности, принимая прописанный врачами препарат.

Исследователи обратились в Европейское бюро по гражданским правам с двумя жалобами. Во-первых, ЕМА не предоставило достаточно убедительных причин отказа доступа к данным, а во-вторых, сухой отказ, мотивированный будто бы необходимостью защищать коммерческие интересы фармацевтических компаний, был необоснованным, так как результаты клинических исследований не содержали материалов коммерческого характера, кроме данных по безопасности и эффективности лекарства, а именно к ним врачи и пациенты и хотели получить доступ. Исследователи пока еще не знали, что это было только начало битвы за информацию, которая будет длиться больше трех лет и в конце которой ЕМА будет опозорено на весь мир.

ЕМА потребовалось больше четырех месяцев на составление ответа, и в течение следующего года оно лишь подтвердило свою позицию: с точки зрения госведомства, любая информация, раскрытие которой может «косвенно повредить или ущемить коммерческие интересы отдельных компаний», считается конфиденциальной коммерческой информацией. В письме говорилось, что отчеты об исследовании могут содержать данные о коммерческих планах использования лекарства. Исследователи ответили, что такое маловероятно, но в любом случае данное обстоятельство представляется ученым крайне значимым, так как имеет отношение к более важному и злободневному вопросу: «Одним из вероятных последствий позиции ЕМА может стать то, что пациенты начнут умирать, а их будут лечить некачественными и потенциально опасными лекарствами». Исследователи назвали позицию ЕМА несостоятельной с точки зрения этики. «И более того, – говорилось в письме ученых далее, – в коллективе сотрудников ЕМА наблюдается заметный конфликт интересов: эти данные могут быть использованы для того, чтобы поставить под вопрос правильность точки зрения организации на пользу и вред от этих лекарств». ЕМА так и не смогло объяснить, каким образом врачи и пациенты при предоставлении им доступа к исследовательским отчетам могут повредить чьим-то коммерческим интересам и почему они, эти интересы, считаются более важными, чем здоровье людей.

Затем через два года после начала переписки ЕМА неожиданно сменило пластинку. Чиновники вдруг начали утверждать, что отчеты об исследованиях содержат важные личные данные участвовавших в экспериментах пациентов. Этот аргумент никогда не поднимался ЕМА ранее, однако и он далек от правды. В некоторых разделах отчетов действительно могла содержаться информация, где встречаются личные данные отдельных пациентов, у которых наблюдалась необычная реакция на прием лекарства или побочные эффекты, но все они были собраны в одном приложении, которое можно было убрать из отчета.

Заключение Европейского бюро по гражданским правам было предельно простым и понятным: ЕМА не удалось предоставить официальное приемлемое или даже связное объяснение, почему оно отказывает исследователям в доступе к этой важной информации. Судья вынес предварительный вердикт о плохой организации дел в администрации ЕМА, и, несмотря на то что он не был уполномочен излагать дальнейшие соображения по поводу несостоятельности отговорок, предоставленных ЕМА, он все же решил пойти на это. Составленный им отчет был обличающим. ЕМА попросту не смогло ответить на серьезное обвинение в сокрытии информации по клиническим исследованиям, а его действия идут вразрез с общественными интересами и приносят вред здоровью пациентов. Судья также сообщил, что он сам просмотрел все отчеты об исследованиях лично и не нашел в них ни коммерческой конфиденциальной информации, ни каких-либо сведений о коммерческой разработке препаратов. Утверждения ЕМА о том, что удовлетворение просьбы приведет к созданию необычайно большой нагрузки на сотрудников организации, также не соответствует действительности, и трудности, связанные с выполнением такой просьбы, явно преувеличены. В особенности, подчеркнул судья, удаление личных данных пациентов там, где они встречаются, будет очень простой задачей. Судья постановил, что ЕМА должно передать данные или предоставить убедительное объяснение, почему они не могут быть предоставлены. Удивительно, но ЕМА, государственное ведомство, контролирующее распространение лекарств во всей Европе, снова отказалось передать

документы. В течение всего этого времени люди подвергались ненужным мучениям, а некоторые даже, возможно, умерли из-за недостатка информации по лекарству. Однако выходки ЕМА становились все эксцентричнее, а вся история больше напоминала сюрреалистический фильм. Обнародование даже не вполне значимых данных о проведении исследований, утверждало ЕМА, на основе которых при чтении отчетов и протоколов можно интуитивно догадаться о сути экспериментов, делало компанию уязвимой с коммерческой точки зрения и влияло на ее намерения и планы. Это утверждение сохраняло силу, по мнению ЕМА, даже если лекарства уже были выпущены на рынок, а информация была получена во время последних клинических исследований, на финальном этапе коммерческого процесса разработки лекарства. Исследователи назвали отговорку оппонентов извращением фактов. Они знали, что чаще всего скрываются отрицательные данные, так что любая другая компания, увидев негативную информацию об этих лекарствах, с меньшей вероятностью выпустит конкурента на рынок, если выяснилось, что эффективность препарата оказалась более скромной, чем предполагалось первоначально.

На этом дело не закончилось. В ЕМА категорически отвергли мысль, что жизни людей угрожала опасность. Чиновники заявили, что бремя доказательств ложится на плечи исследователей, которые и должны продемонстрировать правильность своей точки зрения. Да простит меня читатель, но я усматриваю в таком заявлении пренебрежительное отношение к себе как врачу, особенно принимая во внимание то, что описано в следующем абзаце. Совершенно очевидно, что если врачи не могут определить, какое лечение лучше, то они будут принимать неправильные решения, подвергая пациентов ненужному риску. Более того, совершенно очевидно, что чем больше ученых выдаст свое компетентное и честное суждение по данным, открытым для всеобщего изучения, тем больше вероятность определить степень вреда и пользы от вмешательства, и такой подход гораздо эффективнее подхода, которого придерживается госведомство, когда просто выдает краткую резолюцию на препарат вроде «Эффективен» или «Неэффективен». Все это относится к таким лекарствам, как орлистат и римонабант, однако то же самое можно сказать практически о любом препарате, и вскоре мы рассмотрим много случаев, когда ученые замечали вредные свойства лекарств, которые госведомства обошли вниманием.

Затем в 2009 году один из двух препаратов, римонабант, был изъят с рынка на основании, что он вызывает психические расстройства и ведет к самоубийству. Это произошло во время разгара битвы между ЕМА и исследователями. Чиновники пытались доказать их неправоту, когда те утверждали, что сокрытие информации вредит пациентам.

И тут вдруг ЕМА неожиданно заявило, что структура исследования методом случайной выборки сама по себе является конфиденциальной информацией.

Осмелюсь напомнить вам, если вы забыли, что первое упоминание о проведении клинического исследования можно встретить в Библии (Даниил 1:12), и хотя основные понятия, подходы к ним были со временем усовершенствованы и видоизменены, все исследования, по сути дела, представляют похожие друг на друга эксперименты, единообразные во всех отношениях, а основные постулаты проведения современных исследований были разработаны еще, по крайней мере, полвека назад. Нет никакого смысла в заявлении, что данные о порядке проведения рандомизированного клинического исследования являются коммерческой, конфиденциальной информацией или же запатентованным изобретением, относящимся к сфере интеллектуальной собственности.

Все действие превращалось в фарс. У исследователей развязались руки. ЕМА нарушало Хельсинкскую декларацию, международный кодекс этики врачей, где говорится, что каждое лицо, участвующее в исследовании, обязано сделать данные исследований доступными для общественности. Исследователи знали, что в опубликованных статьях содержатся только привлекательные результаты, и об этом же знали и в ЕМА. Пациенты продолжают умирать, если ЕМА будет и дальше утаивать данные. Они не имели никакой значимой коммерческой ценности. Те краткие сводки, которые ЕМА выпускало для публикации, были составлены неграмотно, в них встречались неточности. ЕМА было соучастником эксплуатации

пациентов с целью получения коммерческой выгоды.

Был август 2009 года. Исследователи боролись больше двух лет за получение доступа к данным по двум часто прописываемым лекарствам. Они боролись с той самой организацией, которая должна по сути своей защищать пациентов и заниматься охраной общественного здоровья. Они были не одни. Группа издателей бюллетеня *Prescrire* из Франции пыталась в то же самое время получить доступ к документам по римонабанту, хранящимся в ЕМА. В ответ им выслали какие-то бесполезные материалы, включая исключительно примечательный «Отчет о конечной оценке» из шведского агентства, которое выдало разрешение на продажу лекарства гораздо раньше. Вы можете ознакомиться полностью с этим документом онлайн. Хотя нет. Вы не можете этого сделать. На следующей странице вы увидите то, что прислали ученым в ответ на просьбу предоставить научный анализ лекарства. Именно так выглядел документ, который предоставило ЕМА в самый уважаемый медицинский журнал Франции.⁷³ Думаю, что все говорит само за себя – это форменное издевательство. Хотелось лишь добавить, что присланные «материалы» состояли в общей сложности из 60 страниц, которые все выглядели одинаково.

Тем временем Служба здравоохранения Дании передала свыше 56 отчетов об исследовании в компанию *Cochrane* (хотя им требовалось еще). Жалоба от фармацевтической компании, протестовавшей против передачи, была отклонена правительством Дании, которое не усмотрело в своих действиях ни признаков раскрытия коммерческой информации (в отчетах ее не было), ни значительного увеличения административной работы (ее объем был минимальным) и не увидело в методике проведения рандомизированного исследования коммерческой тайны (смехотворная мысль). Наступил настоящий хаос. ЕМА, которое было ответственно за составление журнала регистрации клинических исследований *EudraCT*, инструмент обеспечения прозрачности, который был засекречен, пошло на очень сильный конфликт с общественностью.

Похоже, что организация была готова сделать все возможное, лишь бы не предоставлять информацию врачам и пациентам. Как мы увидим, к сожалению, при таком уровне секретности у них на каждый случай припасены дежурные отговорки.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Однако мы подошли к концу истории с ЕМА. Организация все же передала полный комплект итоговых отчетов об исследованиях судье, напомнив ему, что вся информация в них, включая содержание каждого тома, была коммерческой тайной. Когда судья просмотрел предоставленные ему документы, его конечный вердикт появился незамедлительно и звучал однозначно: в отчетах нет ни коммерческой информации, ни конфиденциальной патентной информации. «Передайте все материалы для общественного пользования немедленно», – заявил он. ЕМА очень неохотно и не сразу согласилось установить конечный срок передачи данных исследователям, докторам и пациентам, которым они были нужны. Итоговое постановление судьи было опубликовано в конце ноября 2010 года.⁷⁴ Первоначальная жалоба была подана в июне 2007 года. Три с половиной года шла борьба. Чиновники из ЕМА чинили препятствия, приводили ложные аргументы, и все для того, чтобы не был удален с рынка один из препаратов, который приносил вред здоровью пациентов и все это время находился в продаже.

После того как этот инцидент был улажен, нужно было произвести определенные изменения в ЕМА. Организацию заставили изменить подход к работе с внешними организациями, в результате чего в соответствии с новой политикой доступ к отчетам об исследованиях стало получить легче (это окно закрыли в 2013 году, о чем будет написано в Послесловии). Однако даже политика предоставления доступа к отчетам не давала возможности получить право на ознакомление со всеми материалами исследований: в ЕМА часто не было многих разделов в некоторых из отчетов, не было документов по всем случаям использования лекарств, на которые организация выдала лицензию. В ЕМА были только записи за прошедшие несколько лет, однако этого было совершенно недостаточно, потому что в современной медицине используются лекарства, которые выпускались на рынок в течение нескольких десятков лет. Об этом пробеле стало известно после первой заявки, сделанной исследователями Cochrane, которые выиграли битву с омбудсменом. Первой группой лекарств, по которым исследователи попытались получить больше документов, стали антидепрессанты. С них лучше всего начать проверку, так как эти лекарства были в центре внимания из-за своих сомнительных свойств на протяжении многих лет. При этом нам стоит помнить, что дефицит данных об исследованиях наблюдается в каждой сфере медицины. Далее случилось даже еще нечто более странное, чем трехлетняя битва с ЕМА за обладание информацией об орлистате и римонабанте.

Исследователи выслали запрос в ЕМА, но там им ответили, что данные лекарства сертифицировались в то время, когда маркетинговое лицензирование происходило в разных странах и не выполнялось централизованно в ЕМА. После завершения процедуры лицензирования копии сертификатов, разрешающих продажу того или иного препарата на рынке, рассылались по миру. Информация, которую хотели получить исследователи, хранилась в MHRA, Агентстве Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров, поэтому им следовало отправить копию запроса именно туда. Исследователи написали в MHRA письмо, затребовали отчеты по препарату флуоксетин и принялись терпеливо ждать. Наконец пришел ответ. Агентство Великобритании сообщило, что оно было бы радо предоставить ученым такую информацию, однако была одна проблема: документы были уничтожены в шредре.⁷⁵

Это было сделано, как объяснили в британском ведомстве, в соответствии с политикой хранения материалов исследований, которая предписывала хранить только те документы, которые представляли научную, историческую или политическую ценность, а уничтоженные материалы не попадали под эти критерии. Давайте-ка прервемся и подумаем, что это за критерии такие, в соответствии с которыми были уничтожены важные документы. Антидепрессивные препараты, относящиеся к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, неоднократно были в центре нескольких скандалов в связи сокрытием производителями важных данных, и одного этого уже должно было быть достаточно. При этом можно еще вспомнить о том, что говорилось в начале этой главы: один из препаратов данной группы – пароксетин – стал объектом беспрецедентного четырехлетнего расследования, во время которого решался вопрос, можно ли было выдвинуть против компании-производителя обвинения в уголовном преступлении. Это расследование обстоятельств появления на рынке пароксетина было самым крупным, которое только проводило Агентство Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров в связи с проверкой безопасности лекарства. Кроме того, оригинальные отчеты об исследованиях содержат чрезвычайно важную информацию по эффективности и безопасности препаратов, однако в MHRA все равно уничтожили их, полагая, что они не представляют научной, исторической или политической ценности.⁷⁶

Оставляю вас на этой грустной ноте.

Чего мы добились?

Сага о пропавших данных – длинная и запутанная история. В числе ее участников

миллионы людей со всего света, которые рискуют своим здоровьем, а также несколько крупных игроков, которые буквально бросили нас на произвол судьбы. Поскольку мы уже почти подошли к концу, настал момент собрать вместе данные, с которыми мы ознакомились.

Исследования проводятся часто, но их результаты не публикуются, поэтому ни врачи, ни пациенты не могут ознакомиться с ними. Публике становятся известны только результаты половины проведенных исследований, а информация по тем из них, во время которых были получены отрицательные данные, исчезает в два раза чаще, чем данные по исследованиям, принесшим положительные результаты. Это означает, что факты, на которые мы опираемся при принятии решения в медицине, систематически искажаются с целью завышения эффективности лекарств, которые мы принимаем. Поскольку нет никакого другого способа, как можно было бы компенсировать недостаток пропавших данных, у нас нет возможности узнать истинную ценность и опасность препаратов, которые прописывают нам врачи.

- Это нарушение правил проведения научных исследований, сравнимое с должностным преступлением, и подобное происходит по всему миру. Существование проблемы признано повсеместно, но никто ничего не делает, чтобы исправить создавшуюся ситуацию.

- Комитеты по этике позволяют компаниям и независимым исследователям, которые уже имеют в своем послужном списке зафиксированные случаи непубликации данных, проводить и дальше исследования лекарств на людях.

- Администрация университетов и комитеты по этике допускают заключение договоров с фармацевтическими компаниями, в которых ясно говорится, что всеми данными распоряжается спонсор.

- Журналы регистрации исследований не ведутся.

- Научные журналы продолжают издавать результаты исследований, которые не были зарегистрированы, хоть и притворяются, что все было наоборот.

- Правительственные ведомства обладают информацией, которая может сыграть важную роль в улучшении качества лечения пациентов, однако систематически саботируют процесс передачи данных.

- Система обмена информационными сводками налажена плохо, качество самих резолюций, составленных на основе имеющейся в ведомстве информации, оставляет желать лучшего.

- Чиновники странным образом мешают людям получить больше информации.

- Фармацевтические компании не предоставляют результаты исследований даже в госведомства.

- Правительства не принимают законов, которые заставляли бы производителей лекарств публиковать данные.

- Профессиональные органы врачей и ученых не сделали ничего для решения проблемы.

Что можно сделать?

Нужно немного подождать, потому что в следующем разделе я расскажу вам еще более ужасные истории.

Попытки получить результаты исследований от фармацевтических компаний: история «Тамифлю»

Правительства стран всего мира потратили миллиарды фунтов стерлингов на резервные закупки препарата под названием «Тамифлю». В одной только Великобритании было потрачено несколько сотен миллионов фунтов стерлингов – общая цифра точно еще неизвестна, – и на сегодняшний момент запасов лекарства у нас достаточно, чтобы вылечить 80 % всего населения нашей страны, если вдруг произойдет вспышка птичьего гриппа. Мне

очень жаль, если читатель болеет гриппом, поскольку болеть всегда неприятно, однако вынужден признать, что мы потратили такую кучу денег не для того, чтобы сократить время ваших мучений на несколько часов в случае пандемии, хотя при помощи «Тамифлю» можно сделать и это, так как препарат достаточно эффективен. Мы потратили сотни миллионов фунтов стерлингов, чтобы сократить число осложнений – эвфемизм, который используют в медицине вместо слов «пневмония» и «смерть».

Много людей думает, что «Тамифлю» действительно спасает от осложнений. Департамент здравоохранения и соцобеспечения США утверждает, что это лекарство спасает жизни и сокращает количество госпитализируемых пациентов. По мнению Европейского медицинского агентства, «Тамифлю» сокращает вероятность возникновения осложнений. Такого же мнения придерживается и Австралийское агентство по контролю за распространением лекарств. Интернет-сайт компании Roche сообщает, что препарат сокращает вероятность осложнений на 67%.⁷⁷ Однако где доказательства того, что «Тамифлю» на самом деле способен на все это? Поиск ответов на вопросы вроде этого – хлеб насущный для компании Cochrane Collaboration. Вы помните, что это крупная, независимая, некоммерческая международная организация ученых, которая занимается составлением систематических обзоров важных вопросов в медицине и выпускает сотни работ каждый год. В 2009 году все были обеспокоены возможностью пандемии гриппа, в связи с чем было потрачено много денег на закупку препарата «Тамифлю». Из-за этого правительства Австралии и Великобритании попросили группу организации Cochrane, занимающуюся острыми респираторными инфекционными заболеваниями, обновить выпущенный ею ранее обзор этого лекарства.

Обзоры компании постоянно обновляются, так как со временем поступает новая информация, по мере публикации результатов новых исследований. Обзор, сделанный в 2008 году, показал, что «Тамифлю» в самом деле сокращает число осложнений. Однако после того как японский педиатр по имени Кейджи Хайяши сделал одно интересное замечание, наши представления о том, как должна работать доказательная медицина, кардинальным образом изменились. Революцию в нашем сознании произвела не публикация и даже не письмо. Японский врач просто оставил сообщение на сайте компании Cochrane под обзором о «Тамифлю».

«Вы собрали данные всех исследований, – пояснил он, – однако ваше положительное заключение основано на данных лишь одной-единственной научной работы, выбранной из ряда тех, которые вы цитируете. Это мета-анализ, выполненный неким Кайзером и проведенный при спонсорстве фармацевтических компаний. В работе Кайзера собраны результаты десяти предыдущих исследований, но из этих десяти только два были опубликованы в научных журналах. По остальным восьми информация была взята вами из краткой сводки, второстепенного источника, принадлежащего фармацевтической компании. На эти данные нельзя полагаться в полной мере».

В случае если для кого-то из читателей не стало все очевидным, хочу сказать, что именно это и есть наука во всем своем великолепии. С обзором Cochrane можно легко ознакомиться на сайте организации. В нем ясно, понятно и доходчиво объясняются методы, которые использовались при изучении данных исследований и при их анализе, поэтому всякий подготовленный читатель может разложить всю информацию по полочкам и понять, на основе чего были сделаны представленные в работе выводы. Cochrane предоставляет читателям возможность критиковать свою работу. И что важно, вся эта критика не пропадает зря, а достигает ушей людей, которые умеют слушать. Один из таких Том Джефферсон, глава группы Cochrane, занимающейся острыми респираторными инфекционными заболеваниями, и ведущий автор обзора 2008 года. Он тут же понял, что сделал ошибку, слепо поверив данным Кайзера, о чем и не преминул тут же сообщить, не ища оправданий и отговорок. После этого он занялся добычей информации в свойственной ему открытой деловой манере. Началась трехгодичная битва, которая до сих пор не окончена, однако благодаря ей был сделан важный вывод: всем исследователям просто необходимо иметь

доступ к отчетам о клинических исследованиях.

Сначала исследователи из Cochrane написали авторам, указанным в работе Кайзера, и попросили их предоставить больше информации. В ответ им сказали, что у команды, которая занималась этим вопросом, больше нет запрашиваемых файлов, поэтому ученым нужно связаться с представителями компании Roche, производителя «Тамифлю». Исследователи отправили запрос на предоставление данных в эту организацию. Вот тут-то и начались проблемы. В Roche сказали, что готовы передать некоторые данные, однако исследователям из Cochrane придется подписать соглашение о конфиденциальности. Для любого серьезного ученого такое предложение неприемлемо, так как он не сможет подготовить систематический обзор, который был бы достаточно открыт и прозрачен. Более того, в предложенном к подписанию соглашении также затрагивались важные этические вопросы. От команды исследователей Cochrane требовалось намеренно скрывать информацию от читателя. В документе присутствовала статья, где говорилось, что после ее подписания исследователям нельзя будет обсуждать условия данного соглашения о конфиденциальности. И более того, им будет запрещено публично признавать, что такое соглашение когда-либо существовало. Roche потребовала заключить тайный договор с тайными условиями, который требовал не разглашения данных исследования при обсуждении вопросов безопасности и эффективности лекарства, которое принимали сотни тысяч людей по всему миру. Джефферсон попросил предоставить объяснение, но так и не получил ответа.

Затем в октябре 2009 года компания изменила тактику. Roche была готова передать данные, однако настаивала на том, чтобы мета-анализ был проведен в каком-либо другом месте. Компания якобы передала отчеты об исследованиях другой организации, поэтому они не могут быть предоставлены Cochrane. Сразу было понятно, что это просто уловка: нет никаких причин, которые мешают нескольким группам работать над одним и тем же вопросом. На самом деле все должно происходить наоборот: ведь воспроизведение результатов исследования – краеугольный камень науки. Отговорка фармацевтической компании не имела смысла. Джефферсон попросил предоставить объяснение, но снова так и не получил ответа.

Через неделю Roche без предупреждения выслала семь коротких документов, каждый объемом около десяти страниц. В них содержались выдержки из внутренних документов компании по каждому из клинических исследований, которые рассматривались в мета-анализе Кайзера. Это было начало. Однако в присланных документах не было достаточно информации, позволявшей исследователям Cochrane оценить достоинства лекарства или же частоту возникновения побочных эффектов или полностью понять, какие методы были использованы при исследованиях.

В то же время становилось все понятнее, что в информации по данному лекарству были заметны странные несоответствия. Во-первых, наблюдалась значительная несогласованность на уровне общих выводов, сделанных различными организациями. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ заявляло, что положительного эффекта по уменьшению количества осложнений не наблюдалось, в то время как Центр контроля за распространением заболеваний (ответственный за общественное здоровье в США – его сотрудники носят красивую униформу голубого цвета в память о том времени, когда приходилось работать в порту) сообщал, что препарат снижал количество осложнений. Японское ведомство не делало никаких заявлений по осложнениям, а ЕМА сказала, что лекарство было эффективно против них. В обычной ситуации можно было бы ожидать, что все эти организации станут петь оды производителю лекарств с одной партитуры, потому что у всех должен быть доступ к одинаковым данным. Конечно, всегда есть вопросы, по которым имеются значительные разногласия, особенно когда речь идет о не до конца понятных и спорных моментах. Именно поэтому врачи и исследователи должны иметь доступ ко всей информации о лекарстве, чтобы они могли выносить по нему собственные суждения.

Тем временем, в соответствии с концепцией плюрализма мнений, на официальном сайте Roche говорилось абсолютно другое и в других терминах, в зависимости от того, какой была резолюция местного госведомства. Наверное, наивно ожидать единообразия при предоставлении данных от фармакологической компании, однако из этой истории и многих других становится понятно, что высказывания официальных представителей производителей лекарств зависят от того максимума выгоды, что они смогут получить в каждой стране, а не от единообразного обзора фактов.

В любом случае теперь, когда их интересы оказались ущемлены, исследователи Cochrane также начали замечать наличие странных несоответствий в частоте возникновения нежелательных побочных явлений в различных базах данных. Глобальная база данных Roche содержала 2 466 психоневротических нежелательных явлений, из которых 562 были классифицированы как «серьезные». Однако база данных Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ за тот же период содержала только 1 805 нежелательных явлений в целом. Правила варьировались в зависимости от необходимости, что нужно было сообщить, кому и где, но даже при таком допущении данные все равно выглядели странно.

В любом случае, так как Roche отказала в доступе к информации, необходимой для проведения качественного обзора, команда исследователей Cochrane пришла к выводу, что им придется исключить все неопубликованные данные работы Кайзера из их анализа, так как содержащаяся в ней информация не может быть проверена обычными способами. Люди не могут принимать решение о лечении и закупках на основе исследований, если методы и результаты не до конца понятны. Дьявол прячется в деталях, как мы увидим в главе 4, посвященной обману в клинических исследованиях, поэтому мы не можем слепо верить, что каждое исследование представляло собой честную проверку эффективности лечения.

Это особенно важно в случае с «Тамифлю», потому что есть причины полагать, что эти исследования не были идеальными и что опубликованные отчеты по меньшей мере содержат не всю информацию. При более внимательном изучении, например, становится ясно, что для исследований были отобраны нетипичные пациенты, поэтому результаты не могут применяться к обычным больным гриппом, у которых наблюдаются характерные симптомы этого заболевания, такие как кашель, слабость и т. д. Обычно мы не делаем анализ крови больным гриппом, однако если такие тесты и проводятся – в целях контроля, – тогда даже в сезон наибольшего количества регистрации случаев гриппа только один из трех «гриппующих» на самом деле оказывается заражен вирусом инфлюэнцы, а большую часть года – только один человек из восьми. Остальные болеют чем-то другим (это может быть обычная простуда).

Две трети участников исследований, упомянутых в работе Кайзера, имели положительную пробу на грипп. Это необычно большая цифра, которая означает, что эффективность лекарства будет преувеличена, так как оно испытывалось на идеальных пациентах. Им с наибольшей вероятностью станет лучше от лекарства, которое избирательно действует только на вирус гриппа. В обычной жизни, применительно к которой будут применяться результаты этих исследований, врачи будут давать лекарство всем пациентам, проявляющим симптомы «гриппоподобной» инфекции. Ведь в обычной клинике ставят лишь приблизительный диагноз. У многих из пациентов не будет вируса инфлюэнцы, и это означает, что в реальной врачебной практике эффективность от «Тамифлю» будет менее ярко выражена, и все больше людей будут принимать лекарство, при этом не болея в действительности гриппом. Это в свою очередь означает, что побочные эффекты будут проявляться все сильнее по сравнению с полезными свойствами лекарства. Поэтому мы боремся за то, чтобы обеспечить проведение исследований в обычных, привычных и реальных для пациентов условиях. Если этого не делать, то результаты исследований не могут быть применены к повседневной жизни.

Итак, обзор Cochrane был опубликован в декабре 2009 года без данных Кайзера вместе с пояснением, почему результаты работы Кайзера не были включены в исследование. Сразу

после этого компания развернула бурную деятельность. Roche разместила небольшие выдержки у себя на сайте и пообещала предоставить полные отчеты об исследованиях (до сих пор этого не было сделано).

Информация, размещенная Roche, была неполной, однако с этого момента для ученых Cochrane начался новый этап, во время которого они узнали гораздо больше о действительных данных, собранных во время проведения исследований, и о том, чем они могут отличаться от данных, открытых для врачей и пациентов в форме опубликованных кратких научных работ. Сутью каждого исследования являются чистые, необработанные данные: каждое значение кровяного давления каждого пациента, заметки врачей, описание различных необычных симптомов, заметки исследователей и т. д. Опубликованный научный труд представляет собой краткое описание исследования, составленное обычно в установленной форме: введение, описание методов, сводка с важными результатами и, наконец, описание сильных и слабых сторон структуры исследования и значения результатов для клинической практики.

Отчет о клиническом исследовании – это промежуточный документ, который стоит между этими двумя работами. Он может быть достаточно большим и содержать иногда несколько тысяч страниц.⁷⁸ Каждый работник фармацевтической индустрии хорошо знаком с этими документами, однако врачи и пациенты редко слышат даже их названия. В них содержится более детальная информация по таким аспектам, как точный план статистического анализа данных, подробное описание побочных эффектов и т. д. Отчет о клиническом исследовании состоит из разных разделов или модулей. Roche предоставила лишь Модуль 1 и только по семи из десяти отчетов об исследованиях, которые запросила Cochrane. В этих модулях содержится недостающая важная информация, включая план анализа, данные по случайному выбору элементов, протокол исследования (и список отклонений от него) и т. д. Но даже этих модулей было достаточно для возникновения опасений относительно того, стоит ли абсолютно доверять научным статьям. Могут ли они дать полную картину того, что происходило с пациентами во время клинических исследований?

Например, при изучении двух работ из десяти опубликованных, что были включены в обзор Кайзера, можно заметить следующее. В одной говорится: «Побочных эффектов, вызванных приемом лекарства, не наблюдалось», а в другой даже не упоминается о побочных эффектах. Однако в документах Модуля 1, относящихся к этим двум исследованиям, перечисляются десять серьезных побочных эффектов, три из которых, возможно, были вызваны «Тамифлю».⁷⁹

В другой опубликованной работе, авторы которой называют ее исследованием, «Тамифлю» сравнивается с плацебо. Плацебо – пустая таблетка, не содержащая никаких активных веществ, которая по внешнему виду ничем не отличается от настоящего лекарства. Однако в отчете о клиническом исследовании этой работы сказано, что испытываемый препарат был в серо-желтых капсулах, а плацебо – в серо-белых. Таблетки плацебо также содержали дегидрохоловую кислоту, химическое вещество, которое вызывает опорожнение желчного пузыря.⁸⁰ Никто не знал, почему это происходит, и об этом даже не было упомянуто в статье, однако, похоже, данное плацебо вовсе не было такой уж бездейственной пилюлей-пустышкой.

Составление простого списка всех исследований, проведенных с лекарством, имеет большое значение, если мы не хотим получить только лишь пристрастно отобранную сводку результатов исследований препарата, однако в случае с «Тамифлю» сделать это оказалось просто невозможно. Например, Roche Shanghai сообщил Cochrane о крупном исследовании (ML16369), однако в Roche Basel, похоже, даже не знали о его существовании. При этом, составив список всех исследований, исследователи смогли выявить конкретные несоответствия. Например, результаты самого масштабного «Этапа 3» – одного из самых крупных исследований, которое проводится для получения разрешения на выпуск препарата на рынок, – никогда не публиковались, и о них редко упоминается в юридических

документах³.

Были и другие странные несоответствия. Почему, например, результаты одного из исследований «Тамифлю» были опубликованы в 2010 году, через 10 лет после их завершения?⁸² Почему в некоторых отчетах об исследованиях сообщается о совершенно разных авторах в зависимости от того, где они обсуждались?⁸³ И так далее.

Борьба за данные продолжилась. В 2009 году Roche пообещала, что «полные отчеты об исследованиях также будут размещены на сайте с паролем в течение следующих нескольких дней для врачей и ученых, проводящих анализы». Обещание не было выполнено. Затем началась странная игра. В июне 2010 года Roche заявила: «Извините, а мы думали, у вас уже есть все, что нужно».

В июле фармацевтическая компания заявила, что беспокоится о соблюдении конфиденциальности информации личного характера, относящейся к пациентам. Эта отговорка уже знакома нам после изучения эпопеи с ЕМА. Заявление звучало по меньшей мере странно: большинство самых важных частей этих документов не содержит никаких данных, которые могли бы считаться конфиденциальным. Вопрос об этом почти никогда не стоит. Полный протокол исследования и план анализа были составлены еще до того, как исследователи заговорили о пациентах. Roche так и не объяснила, почему необходимость сохранить информацию личного характера, относящуюся к пациентам, мешает компании выпустить отчеты о проведении исследования. Компания просто не давала их, и все.

Затем в августе 2010 года Roche начала выдвигать еще более странные требования, заставляя вновь задуматься о том, что фармацевтические компании наделены исключительным правом контролировать предоставление доступа к информации, которая нужна врачам и пациентам всего мира, чтобы принимать верные решения относительно лечения. Во-первых, производитель лекарств настаивал, чтобы исследователи Cochrane выслали полный план работ по анализу информации. Исследователи согласились и разместили протокол на сайте. Такое действие – абсолютно стандартная практика для Cochrane, и ее следует внедрить в каждой прозрачной организации, так как открытый доступ к подобного рода документам позволяет каждому заинтересованному лицу выдвинуть свое предложение о внесении каких-либо изменений в программу работ до начала анализа. Замечаний к документу было немного, так как все отчеты Cochrane составляются в соответствии с достаточно строгой инструкцией. Roche продолжала упорствовать и отказывалась предоставить отчеты об исследовании (по иронии судьбы к ним относились также и собственные протоколы компании – тот самый документ, который Roche потребовала от Cochrane опубликовать, что и было немедленно сделано).

К тому моменту минул год с тех пор, как Roche отказывалась публиковать отчеты об исследованиях. Неожиданно компания начала выдвигать странные жалобы личного характера. Она утверждала, что некоторые исследователи Cochrane делали ложные заявления о компании, о выпускаемых ею лекарствах, однако при этом отказалась уточнить, кто именно делал их, о чем в них конкретно шла речь и где все произошло. В заявлении Roche говорилось: «Некоторые члены Cochrane Group, принимавшие участие в составлении обзора на ингибиторы нейраминидазы, вряд ли были полностью беспристрастными при выполнении порученной им работы, а непредвзятое отношение так же необходимо исследователю, как и оправдано». Сложилась совершенно необычная ситуация, когда компания полагает, что ей

³ Составление простого списка исследований важно и по другим причинам, включая ту, которую называют «двойная публикация». Британский анестезиолог Мартин Трамер сделал обзор эффективности для препарата от тошноты ондансетрона и заметил, что многие данные воспроизводятся. При более близком изучении оказалось, что многие исследования проводились в разных местах, а потом результаты по ним комбинировались и сводились в одном из центров по проведению исследований.⁸¹ Однако результаты по многим отдельным пациентам переписывались снова и снова, комбинировались с другими данными в разных научных статьях. Данные, представлявшие лекарство в лучшем виде, дублировались чаще, чем те, которые выглядели менее впечатляющими. В целом все это вело к завышению эффективности лекарства на 23 %.

позволено мешать независимым исследователям получать доступ к данным, которые должны быть открыты для всех. При этом Roche в очередной раз отказалась передать отчеты об исследованиях.

Затем компания пожаловалась, что члены Cochrane начали ставить в копию рассылки журналистов при отправке ответных сообщений сотрудникам Roche. Я был одним из тех, кому начали приходить копии электронных писем от Cochrane к Roche, и считаю, что это было правильное решение со стороны исследователей. Отговорки фармацевтической компании становились все более странными, а ее обещание предоставить все отчеты об исследованиях так и не было выполнено. Понятно, что умеренное давление со стороны одних только исследователей научных журналов могло лишь в незначительной мере повлиять на Roche изменить свою первоначальную позицию и все же предоставить данные. А ведь решаемый вопрос имел отношение к охране общественного здоровья не только применительно к конкретному случаю с «Тамифлю», но и в связи с более масштабной проблемой сокрытия компаниями и госведомствами данных, в результате чего здоровью пациентов наносился непоправимый вред.

А компания тем временем совершала все более экстравагантные выходки. В январе 2011 года Roche объявила, что Cochrane уже были предоставлены все необходимые данные. Это заявление было далеко от правды. В феврале фармацевтическая компания заявила, что все исследования, по которым была затребована информация, были опубликованы (имелись в виду научные статьи, в которых, как выяснилось, данные по «Тамифлю» искажались). Затем Roche сообщила, что она больше ничего передавать не будет, заявив следующее: «У вас уже есть вся необходимая информация для проведения обзора». Но это также было далеко от действительности. Компания все продолжала удерживать материалы, которые она публично пообещала предоставить «в течение нескольких дней», о чем было сказано в декабре 2009 года, полутора годами ранее.

В то же самое время Roche продолжала выдвигать несостоятельные аргументы, которые мы уже слышали раньше: принимать решения относительно опасности и эффективности препарата входит в обязанности госведомства, а не ученых. Это заявление несостоятельно по двум причинам. Во-первых, мы знаем на примере других лекарств, что даже госведомства не всегда видят все данные исследований. В январе 2012 года Roche заявила, что «она предоставила данные всех клинических исследований в полном объеме в службы здравоохранения всего мира, чтобы они рассмотрели их в рамках процесса лицензирования лекарства». Однако ЕМА не получило информации по крайней мере по 15 исследованиям. Это произошло потому, что ЕМА никогда не просило предоставить их. Все вышеупомянутое подводит нас к осознанию важного факта: госведомства тоже не являются непогрешимыми. Они делают грубые ошибки и выносят решения, которые должны быть открыты для обсуждения и критики многими учеными со всего мира. В следующей главе мы рассмотрим больше примеров, как госведомства могут ошибиться, вынося решения за закрытыми дверями, а здесь я приведу случай, который хорошо демонстрирует эффективность совместной работы нескольких ученых.

Росиглитазон – новая разновидность лекарства от диабета. Многие исследователи и пациенты возлагали на него большие надежды, полагая, что препарат будет безопасным и эффективным.⁸⁴ Диабет – распространенная болезнь, и все больше людей заболевают ею каждый год. Организм диабетиков плохо контролирует уровень сахара в крови, а лекарства вместе с изменением пищевых привычек помогают отрегулировать этот параметр. Всегда приятно видеть анализ крови с пониженными показателями сахара, который можно сделать и в лаборатории, и дома, однако контроль уровня сахара не самоцель для врачей: его понижают в надежде на то, что это поможет уменьшить вероятность возникновения более серьезных проблем, таких как сердечный приступ и летальный исход. И то, и другое считается достаточно большой угрозой для диабетиков.

Росиглитазон впервые появился на рынке в 1999 году и тотчас же разочаровал медиков своей неэффективностью. В первый же год после выпуска лекарства доктор Джон Бьюз из

Университета Северной Каролины сообщил на двух научных заседаниях о повышенном риске сердечного приступа. Производитель лекарства, компания GSK, связалась с ним напрямую в попытке заткнуть ему рот, а затем обратилась к главе департамента, в котором работал Бьюз. На него начали оказывать давление, заставляя ученого подписать ряд юридических документов. Короче говоря, после долгой бумажной волокиты, которая длилась несколько месяцев, в 2007 году Комитет США по финансам выпустил отчет, в котором охарактеризовал отношение к доктору Бьюзу со стороны фармацевтической компании как запугивание. Однако нас больше интересуют данные по эффективности и безопасности препарата. В 2003 году группа контроля за лекарствами Уппсалы (отделение ВОЗ) связалась с GSK относительно необычно большого количества спонтанных отчетов, где сообщалось о связи росиглитазона с сердечными приступами. GSK провела два внутренних мета-анализа собственных данных в 2005 и 2006 годах. Было обнаружено, что риск действительно присутствовал, но, несмотря на то что и в GSK, и в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ уже были эти результаты, никто не потрудился сделать открытое заявление в связи с обнаруженными негативными свойствами препарата, а сами результаты не публиковались до 2008 года.

В течение всей этой волокиты лекарство принимали многие пациенты, однако и врачи, и больные узнали о проблемах, которые оно вызывает, только в 2007 году, когда кардиолог профессор Стив Ниссен совместно с коллегами опубликовал результаты примечательного мета-анализа. По ним было видно, что у принимающих росиглитазон пациентов вероятность возникновения проблем с сердцем была выше на 43 %. Поскольку диабетика и так подвержены повышенному риску возникновению сердечных заболеваний, такая находка была чрезвычайно ценной. Результаты исследования Ниссена были подтверждены в более поздней работе, а в 2010 году препарат либо был изъят с рынка, либо его продажа была ограничена по всему миру.

Однако я хочу заострить внимание не на том, что препарат нужно было запретить раньше, поскольку, как бы абсурдно это ни звучало, врачам часто приходится прописывать менее действенные препараты в качестве последнего средства. Например, у пациента наблюдается идиосинкразическая реакция (побочные эффекты) на прием самого эффективного лекарства, и он больше не может его принимать. В таком случае стоит попробовать прописать менее эффективный препарат, если он лучше, чем ничего.

Проблема состоит в том, что подобные совещания по лекарствам проходят за закрытыми дверями, а данные видят одни только чиновники госведомств. На самом деле анализ Ниссена вообще смогли провести только благодаря необычному решению суда. В 2004 году, когда GSK попала на сокрытие данных по пароксетину, свидетельствовавших о том, что лекарство вызывало тяжелые побочные эффекты у детей, в Великобритании было проведено беспрецедентное расследование, длившееся четыре года, о чем уже сообщалось ранее. Однако в США тот же самый проступок привел к судебному разбирательству по обвинению в мошенничестве. В ходе урегулирования компании присудили наряду с выплатой приличного штрафа также опубликовать данные клинических исследований у себя на сайте.

Когда данные по росиглитазону появились в открытом доступе, профессор Ниссен обнаружил тревожащие факты, подтверждающие вредные свойства лекарства, и опубликовал их для врачей. Именно это должны были сделать госведомства, но не делали, несмотря на то что вся необходимая информация находилась в их распоряжении уже несколько лет. (Перед тем как статью прочитали врачи, Ниссен случайно наткнулся на группу представителей GSK, обсуждающих его еще неопубликованную работу, которую они раздобыли по каким-то неофициальным каналам.)⁸⁵

Если бы эта информация находилась в свободном доступе с самого начала, госведомства более ответственно относились бы к принимаемым ими решениям, но врачи и пациенты, скорее всего, не согласились бы с ними и сделали свой выбор, основанный на анализе фактов. Поэтому нам и нужен более открытый доступ к полному архиву отчетов о

клинических исследованиях и отчетов об исследованиях всех лекарств, и очень странно, что в головы сотрудников Roche могла закрасться мысль о том, что они вольны выбирать, каким исследователям предоставить право ознакомиться с документами по «Тамифлю», а каким отказать.

К удивлению всех, в объявлении, опубликованном в апреле 2012 года госведомствами Великобритании и Европы, сообщалось о том, что правительственные органы готовы согласиться на предоставление данных в больших объемах. Информация по некоторым исследованиям может быть передана в ограниченном количестве, в определенном объеме, по предоставлении ходатайства, но при определенных обстоятельствах и к назначенному сроку.⁸⁶ Прежде чем радоваться, нужно вспомнить, что это очень осторожное высказывание, вырванное у чиновников после жестоких боев, о которых уже шла речь. Озвученное намерение еще не воплощено в жизнь, и к нему нужно относиться скептически, помня о нарушении обещаний различными компаниями и ведомствами, которые так часто грешили сокрытием данных. В любом случае у госведомств не всегда есть все данные, однако их заявление звучит интересно.

Два основных аргумента против такой практики – если мы примем слова чиновников за чистую монету – очень интересны, потому что снова возвращают нас к итоговой проблеме: из-за нехватки данных здоровью пациентов наносится большой вред. Во-первых, в госведомстве озабочены тем, что некоторые ученые и журналисты могут использовать информацию из отчетов об исследованиях для проведения необъективных или некачественных обзоров. На это я могу сказать только одно: «Да и пусть себе проводят». Проведенные непрофессионально анализы данных будут публично раскритикованы и выброшены в мусорную корзину.

Когда впервые была опубликована статистика смертности по больницам Великобритании, врачи были напуганы тем, что большинство может неправильно интерпретировать предоставленные цифры и несправедливо осудить медиков, так как в одной больнице смертность может быть выше только потому, что она является центром передовых технологий, куда принимают более тяжелых пациентов, чем в соседнюю клинику. К тому же в лечебных учреждениях всегда будут наблюдаться колебания в уровне смертности, в результате чего статистика некоторых больниц будет выглядеть более или менее привлекательней просто из-за случайного стечения обстоятельств. Сначала до некоторой степени опасения чиновников были обоснованы. Поднялась шумиха, в народе рассказывали истории, так как люди неправильно воспринимали результаты. Сейчас большей частью шумиха улеглась, и многие дилетанты вполне способны признать, что неумелый анализ этих цифр может сбить непрофессионала с толку. Применительно к данным по лекарствам, когда сокрытие информации создает риски для пациентов и когда столько ученых желают провести качественный анализ, а другие рады покритиковать их, открытие доступа – единственный выход для решения проблемы.

Но, во-вторых, ЕМА говорит об угрозе конфиденциальности данных пациентов, и в этой отговорке они надеются найти спасение и победить в соревновании с исследователями.

До сего момента я рассказывал о доступе к отчетам об исследованиях и информационным сводкам параметров пациентов, полученных во время исследований. Нет никаких оснований полагать, что такая информация представляет какую-то угрозу для персональных данных людей, а в случае, когда есть отдельные фрагменты текста, при помощи которых можно установить личность пациента – длинные медицинские описания побочного эффекта у какого-то конкретного человека, наблюдавшегося во время исследований, – такая информация может быть легко изъята из отчета, так как подобные фрагменты представляют собой отдельные части документа. Такие отчеты о клинических исследованиях, несомненно, должны быть открыты для общего пользования без всяких исключений, и такое требование должно быть применено и к прошлым исследованиям, которые были проведены десятилетия назад, на заре проведения исследований.

Однако все исследования, в конечном счете, проводятся на конкретных пациентах, и

результаты исследований хранятся и используются для проведения сводного анализа в конце эксперимента. Хотя я никогда бы не предложил размещать такую информацию на открытом интернет-ресурсе (можно будет легко установить личность пациентов по особенностям их истории болезни), все же удивительно, что данными о состоянии участников исследования почти никогда не делятся с учеными.

Предоставление данных по отдельным пациентам, участвовавшим в клинических исследованиях, а не итоговые сводные результаты исследования, предпочтительнее с точки зрения многих важных аспектов. Во-первых, это гарантия защиты от проведения сомнительного, некачественного, непрофессионального анализа. Так, например, во время проведения компанией VIGOR клинических исследований препарата «Виокс» (Vioxx) было сделано странное отчетное решение.⁸⁷ Целью исследования было сравнить «Виокс» со старым, дешевым обезболивающим, чтобы узнать, реже ли новый препарат вызывает проблемы с желудком (на это надеялись) и провоцирует ли он больше сердечных приступов (этого опасались). Однако дата окончания подсчета количества сердечных приступов была установлена значительно раньше, чем дата, когда переставали регистрировать болезни желудка. В результате вредные свойства препарата стали выглядеть менее значительными по сравнению с его пользой, однако это не было прямо сказано в отчете, что привело к шумному скандалу, когда несоответствие, наконец, заметили. Если бы были предоставлены данные по конкретным пациентам, подобного рода ухищрения было бы гораздо легче заметить. Кроме того, в данной ситуации компании стали бы реже играть в подобные игры.

Время от времени, случайно и все реже и реже исследователям все же удается раздобыть первичные данные и провести проверку аналитического исследования, которое уже было выполнено, а его результаты – опубликованы. Дэниэлу Койну, профессору медицины из Университета Вашингтона, повезло. После четырехлетней борьбы он раздобыл данные по основному клиническому исследованию эпоэтина, препарата, который прописывается пациентам на почечном диализе.⁸⁸ Оригинальная научная статья, опубликованная 10 годами ранее, переключала внимание читателя с одних данных исследования, описанных в протоколе (позднее мы увидим, как в результате этого завьшается степень эффективности препарата), на другие, делая на них акцент, в результате чего изменилась основная стратегия статистического анализа (еще один огромный источник искаженных данных). Койн смог провести анализ исследования так, как исследователи первоначально намеревались это сделать и как это описано в протоколе. Когда работа была закончена, профессор обнаружил, что авторы исследования значительно завьсили силу полезных свойств лекарства. Это был особенный результат, как он сам признает: «Как бы странно это ни звучало, но теперь я единственный автор публикации по спрогнозированным первичным и вторичным, самым весомым результатам исследования по эпоэтину на пациентах на диализе». С моей точки зрения, нам требуется маленькая армия специалистов, которые будут делать то же самое – проводить повторный анализ данных всех исследований, которые были проанализированы неправильно, так что методы отличались от первоначально заявленных в протоколе.

Обнародование данных также окажется полезным и в других аспектах. Наличие информации позволит проводить больше исследовательских анализов данных и устанавливать, например, связан ли прием препарата с каким-либо конкретным неожиданным побочным эффектом. С новой информацией также можно будет проводить осторожный «анализ данных для подгрупп», чтобы понять, полезен препарат в принципе для пациентов определенного типа. Наибольшая мгновенная польза от предоставления открытого доступа к данным – комбинирование данных отдельных пациентов в мета-анализ, что выльется в получение более точных результатов, чем может дать работа с конечными сводными результатами, приводящимися в конце статьи. Давайте представим, что один отчет подтверждает увеличение продолжительности жизни больных на три года благодаря основному эффекту от противоракового препарата, а в другом отчете эта цифра составляет семь лет. При объединении этих двух отчетов в мета-анализ вы столкнетесь с проблемой. Но

Но мы еще очень, очень далеки от этого.

Что можно сделать?

Необходимо как можно скорее расширить доступ к данным клинических исследований. В дополнение к мероприятиям, перечисленным выше, нужно внести также ряд других незначительных изменений, благодаря которым нужную информацию будет гораздо проще найти, в результате чего качество лечения пациентов возрастет.

1. Результаты всех исследований лекарств, проведенных с участием людей, должны размещаться в открытом доступе в течение одного года после их завершения. Они могут быть предоставлены в форме сводной таблицы, если статья об исследовании не публиковалась в научном журнале. В связи с этим необходимо создать орган, который будет следить за тем, были ли опубликованы результаты исследований в течение 12 месяцев или нет. Нужно также создать в срочном порядке первичное законодательство, где будут предусмотрены строгие санкции за нарушение положений о предоставлении данных исследований, за соблюдением которого будут следить правительства всех стран мира. По моему мнению, санкции должны представлять собой штрафы, а также сроки тюремного заключения для тех, кто будет признан виновным в сокрытии данных, поскольку в результате их действий здоровью пациентов наносится большой вред.

2. Все систематические обзоры, такие как обзоры компании Cochrane, где сведены вместе результаты нескольких исследований по какому-либо клиническому вопросу, должны также включать раздел, где будет приведен список исследований, которые, по информации исследователей, были проведены, но информация по ним до сих пор не предоставлялась. В разделе должно указываться следующее: по каким завершенным исследованиям не были предоставлены данные; сколько пациентов участвовало в каждом исследовании; названия организаций и лиц, которые отказываются предоставлять данные; действия, предпринятые исследователями для получения информации от таких фирм и лиц. Добыть всю эту дополнительную информацию будет несложно, так как составители обзора в любом случае будут пытаться получить доступ к такого рода данным. Тщательное документирование всех событий привлечет внимание к проблеме, благодаря чему врачам и общественности будет проще понять, кто несет ответственность за причинение вреда здоровью пациентов в каждой отрасли медицины.

3. Все отчеты о клинических исследованиях и информация об исследованиях лекарств с участием людей также должны находиться в открытом доступе. Для выполнения этого условия не потребуется много средств. Единственное, что нужно сделать, – найти одну бумажную копию отчета, отсканировать его и разместить в Сети, предварительно удалив всю информацию личного характера по пациентам. Мы знаем о существовании большого объема важных данных, которые на текущий момент удерживаются фармацевтическими компаниями, из-за чего у врачей сложилось неверное представление о действии широко распространенных препаратов. Многие из таких документов мертвым грузом лежат в пыльных архивах фармацевтических компаний и государственных ведомств. Нам нужно законодательство, чтобы заставить производителей лекарств передать нам всю важную информацию. Наше бездействие стоит многих человеческих жизней.

4. Нам нужно разрабатывать новые методы научных исследований, чтобы ученым было проще выделять сводную информацию из всех этих документов, поскольку содержащиеся в них данные очень подробны по сравнению с теми, которые приводят в научных статьях. Группа ученых из Cochrane, работавшая над обзором по «Тамифлю», достигла больших успехов в этой области, участь в процессе деятельности, но для ведения грамотной работы нужны толково составленные инструкции.

5. Нам нужно работать со всеми участниками процесса, на которых возложены обязательства предоставлять важные данные по пациентам, когда это только возможно, создать удобные банки данных в Сети⁸⁹ и упрощенные системы, при помощи которых

уполномоченные старшие исследователи могут подать заявку на предоставление им доступа, чтобы затем на основе этих данных провести сводный анализ и повторную проверку результатов, которые приводились в уже опубликованных научных статьях.

Во всем этом нет ничего трудного или невозможного. Кое-что из вышеперечисленного – исключительно техническая проблема, и я прошу прощения за это. Проблема отсутствующих данных – очень большой вопрос и несколько необычный. При нашем многолетнем попустительстве в медицине сложилась такая традиция, когда стало нормальным не предоставлять информацию, а в результате этого мы как будто ослепли и поэтому не замечаем ненужных страданий и смертей, которые случаются по вине людей, не предоставляющих нужные данные. Люди, которым мы должны были доверить решение таких закулисных проблем – государственные ведомства, политики, ученые старшего звена, организации по защите прав пациентов, профессиональные органы, университеты, комитеты по этике, – практически бросили нас на произвол судьбы. По этой причине мне и пришлось изложить все обнаруженные мною факты в надежде, что вы найдете в себе силы, чтобы держаться дальше и вести борьбу.

Если у вас есть какие-либо мысли относительно того, как можно все исправить и как можно получить доступ к данным исследования – политическим путем или при помощи технических уловок, – прошу сообщить мне об этом, отправив сообщение онлайн.

Глава 2

Откуда берутся лекарства?

Откуда берутся лекарства?

Такова история скрываемых данных. В оставшейся части книги мы обсудим, как фармацевтические компании формируют у врачей неправильное представление о действии лекарств, снабжая их необъективными данными и проводя скрытые маркетинговые мероприятия. Я расскажу, как исследования превращаются в фарс из-за серьезных изъянов в методике и как государственные ведомства не осуществляют должный контроль в сфере распространения медикаментов. Но сначала нужно понять, как изначально создаются лекарства и как они вообще появляются на прилавках аптек. Это грязный бизнес, искусство, сравнимое с черной магией, и его секреты держатся в тайне от врачей и пациентов. На каждом шагу здесь расставлены ловушки, участники этой системы руководствуются странными мотивациями, а ужасные истории об эксплуатации людей можно услышать от каждого. Именно из этих темных сфер и появляются лекарства.

От лабораторных исследований до таблетки

Лекарство – это молекула, которая оказывает какой-нибудь положительный эффект на определенный орган или систему человеческого организма.¹ К счастью, недостатка в таких молекулах не испытывается. Некоторые из них можно найти в природе, а именно – выделить из растений, что вполне резонно, так наш молекулярный состав похож на структуру представителей флоры. Иногда медики просто выделяют нужную им молекулу из конкретных видов, но обычно к ним еще добавляют дополнительные элементы, или наоборот, удаляют некоторые из них в ходе сложного химического процесса в надежде на то, что удастся либо увеличить потенциал действия лекарства, либо уменьшить интенсивность его побочных эффектов.

Часто у ученых уже есть некоторое представление о механизмах функционирования человеческого организма, на которые нужно воздействовать, и в большинстве случаев речь идет о копировании принципа работы, который лежит в основе действия существующего

лекарства. Например, в нашем организме есть фермент под названием циклооксигеназа, который участвует в выработке молекул, сигнализирующих о начале воспаления. Если заблокировать действие этого фермента, то можно уменьшить боль. Есть много лекарств, действующих именно по этому принципу, включая аспирин, парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен и так далее. Если вам удастся найти новую молекулу, блокирующую действие циклооксигеназы, и эта молекула будет работать в пробирке, то, скорее всего, она будет действовать точно так же и в организме животного, а если это так, то она, вероятно, поможет снизить боль и у человека. Если ничего опасного не произошло с животными или людьми за определенный период после того, как они приняли лекарство, блокирующее действие вышеупомянутого фермента, то ваш новый препарат, вероятнее всего (но не обязательно), будет безопасным.

Разработка нового лекарства, которое действует по совершенно другому принципу, гораздо более рискованное предприятие, так как такой препарат непредсказуем и с очень большей степенью вероятности может не оправдать себя на каком-либо этапе исследования из описанных выше. Однако создание такого нового лекарства может стать значительным рывком вперед в науке и медицине. Мы рассмотрим достоинства и недостатки копирования и изобретения лекарств позднее.

Один из способов разработки лекарств – процесс под названием «скрининг», одно из самых нудных занятий, которое только можно придумать для молодого сотрудника научной лаборатории. Сотни, может быть, даже тысячи молекул, незначительно отличающихся друг от друга формой и размерами, синтезируются в надежде, что они окажут какое-либо положительное воздействие на конкретный участок нашего организма. Затем нужно разработать лабораторный метод, который позволит понять, вызывает ли это лекарство изменения, которые вы ожидали увидеть – блокирование действия фермента, например, – после чего необходимо проверять все лекарства одно за другим, измеряя силу их действия, до тех пор, пока не найдется подходящее. В течение этого процесса генерируется много ценных данных, но потом они либо просто уничтожаются, либо запираются в архивах какой-нибудь фармацевтической компании.

Когда вы нашли какое-то вещество, которое действует в пробирке, вы даете его подопытному животному. На этом этапе нужно фиксировать много различных данных. Какое количество лекарства наблюдается в крови у подопытного животного после того, как оно попало к нему в организм? Если концентрация действующего вещества незначительная, то вашим пациентам придется проглотить лошадиную дозу препарата, чтобы он подействовал, что очень непрактично. Как долго лекарство остается в крови перед тем, как распадется в организме? Если этот период составляет 1 час, то пациентам придется принимать по таблетке каждый час, то есть 24 раза в сутки, что также не представляется возможным. Можно посмотреть, во что превращается молекула нового лекарства, после того как она расщепляется в организме, и проверить, не являются ли эти продукты распада опасными веществами.

В то же время нужно уделить внимание проверке токсичности лекарства – особенно важный аспект, из-за которого иногда лекарство нельзя использовать совсем. Вам также захочется узнать уже на ранних стадиях разработки, вызывает ли новое лекарство, например рак, чтобы отказаться от него, как можно раньше, если подтвердятся самые худшие опасения. И тем не менее, иногда все же можно создать и такое токсичное лекарство, если предполагается, что пациент будет принимать его лишь в течение нескольких дней. Также может быть создан препарат, который действует на репродуктивную систему, но если он предназначен, скажем, для лечения болезни Альцгеймера, то данное обстоятельство вызывает меньше опасений (я подчеркиваю, что опасений такие препараты вызывают меньше, хотя все же и вызывают их, так как пожилые люди тоже занимаются сексом).

На этом этапе применяют много стандартных методов. Например, чтобы ответить на вопрос, вызывает ли ваше лекарство рак у лабораторных животных, ученым придется потратить несколько лет, но даже если такую проверку необходимо провести для получения

лицензии из государственного ведомства, сходные ранние тесты производятся сначала в пробирке. Один из примеров – тест Эймса, который позволяет очень быстро понять, вызывает ли лекарство мутации у бактерий, просто наблюдая, на какой питательной среде они чувствуют себя более комфортно.

Стоит заметить на этом этапе, что почти все лекарства, оказывающие нужный эффект, также обладают нежелательными токсичными свойствами при определенной, завышенной дозе. Это закон жизни. Структура человеческого организма очень сложна, однако его формируют лишь около 20 000 генов, поэтому множество строительных блоков, из которых состоит наше тело, используются многократно, и это означает, что вещество, воздействующее на определенный участок организма человека, может также в большей или меньшей степени воздействовать и на другой участок при приеме более значительных доз препарата.

Таким образом, сначала необходимо провести тесты на животных и лабораторные исследования, чтобы узнать, действует ли лекарство на другие параметры организма, такие как электрическая проводимость сердца, что сделает его неподходящим для людей. Придется также выполнить ряд различных отсеивающих тестов, чтобы узнать, оказывает ли препарат действие на основные рецепторы клеток, реагирующие на лекарственные средства, на почки и легкие грызунов, на сердце собаки, на ее поведение, и провести различные анализы крови. Нужно изучить продукты распада лекарства в клетках животных и человека, и если получатся разные результаты, можно попробовать испытать препарат на других видах животных.

Затем препарат дается все в более больших дозах животным, пока они не погибнут или пока у них не появятся ярко выраженные симптомы отравления. На основе этого можно узнать максимально допустимую дозу у различных видов (обычно это грызуны, например, крыса, мышь и пр., или другие животные, чаще собака), а также лучше понять, какой эффект производят дозы, близкие к летальным. Прошу прощения, если это звучит жестоко, но я считаю, что поскольку страдания зверей сведены к минимуму, то испытывать действие лекарств на них допустимо. Вы можете согласиться со мной или нет, но в любом случае просто постарайтесь не думать об этом.

Если пациенты будут принимать препарат в течение долгого промежутка времени, нужно особенно тщательно изучить действие, которое он оказывал на животных при длительном употреблении, поэтому его придется давать лабораторным крысам или собакам по крайней мере в течение месяца. Это важная часть исследования, ведь когда исследователь впервые начнет проводить испытания на людях, он не сможет давать своим пациентам лекарство дольше того срока, в течение которого его принимали подопытные животные.

Ученому может не повезти. Всегда есть вероятность, что создастся такая ситуация, когда лекарство не вызовет никаких побочных эффектов у животных, но будет токсично для людей. Такое явление не очень распространено, но иногда все же встречается. Так, практолол был лекарством, использовавшимся как бета-блокатор, очень действенный против многих болезней сердца, а его молекула выглядит почти точно так же, как и молекула пропранолола, который широко распространен и достаточно безопасен. Но неожиданно практолол стал вызывать так называемый слизисто-кожно-глазной синдром – ужасное расстройство. Поэтому нам нужно собрать много данных по всем лекарствам, чтобы отслеживать подобные случаи как можно раньше.

Как вы уже поняли, процесс создания и исследования лекарств очень долгий и дорогой, но даже после всех проверок вы не можете быть уверены в том, что принимаете эффективный и безопасный препарат, когда он попадает вам в руки, потому что он еще никогда не давался ни одному человеку. Принимая во внимание невероятность получения нужной комбинации свойств при разработке лекарств, я считаю чудом тот факт, что они вообще действуют. Еще большим чудом я считаю то, что мы смогли разработать безопасные лекарства и что такое создание лекарственных препаратов оказалось технически возможным.

Ранние исследования

Итак, наступил волнующий момент, когда исследователь готов в первый раз дать лекарство людям. Обычно для таких исследований набирается группа здоровых добровольцев, около 10 человек, которые в условиях стационара начинают принимать препарат в возрастающих дозах, а ученый замеряет все параметры организма, такие как работа сердца, концентрация препарата в крови и пр.

Обычно сначала дается одна десятая от обычной дозы, не вызывающей побочных эффектов, размер которой был определен при наблюдении за животными, показавшими наибольшую чувствительность к препарату. Если после приема лекарства добровольцы чувствуют себя нормально, доза удваивается, потом утраивается и т. д. На этом этапе исследователю хочется надеяться, что лекарство вызывает побочные эффекты только при приеме высоких доз, если вообще вызывает их, и конечно, хотелось бы думать, что такие нежелательные явления возникнут при приеме гораздо больших доз препарата, чем требуется для оказания полезного эффекта на организм. Размер эффективной дозы определяется при исследованиях на животных. Из всех лекарств, которые доходят до этого этапа исследований («Этап 1»), только 20 % будут лицензированы и выпущены на рынок.

Иногда – к счастью, довольно редко – на этом этапе могут произойти непредвиденные и ужасные события. Вы помните случай с TGN1412, когда группе добровольцев был дан совершенно новый препарат, который действовал на пути передачи сигналов по иммунной системе. Для них все закончилось реанимацией и ампутацией пальцев на руках и ногах. Это показательный пример, демонстрирующий, что не стоит давать лекарство одновременно всем испытуемым, если оно непредсказуемо и принадлежит к новому классу препаратов.

Большинство новых лекарств представляют собой более традиционные молекулы, и самое неприятное, что они могут вызывать, это тошноту, головокружение, головную боль и т. д. Исследователю также понадобится несколько человек для контрольной группы, которые будут принимать таблетку-пустышку, не содержащую никакого лекарства, чтобы можно было определить, действительно ли все эти реакции вызваны приемом препарата или же все симптомы – просто следствие тревоги и страха подопытных.

Тут читатель может спросить: да какой же сумасшедший позволит отдать собственное тело для проведения таких экспериментов? Я с вами солидарен в этом вопросе. Существует, конечно, давняя и благородная традиция в науке проводить эксперименты на себе. Могу даже привести пример из жизни: есть у меня приятель, который устал кормить своих комаров всякими хитрыми искусственными способами, поэтому он просто засовывал руку в инсектарий и давал насекомым вволю насытиться, таким образом, можно сказать, что он написал докторскую диссертацию кровью, причем своей собственной. Однако когда ученый проводит свой собственный эксперимент, он лучше знает, чем рискует. А вот чем руководствуются люди, соглашающиеся принять участие в первых клинических исследованиях лекарств на человеке? Неужели слепой верой в науку и законодательство?

В США до 80-х годов такого рода исследования часто проводились на заключенных. Вы можете возразить, что с тех пор количество случаев принуждения лиц, отбывающих срок, к участию в исследованиях все же значительно снизилось. Сегодня участие в качестве «подопытного кролика» в клинических исследованиях – источник легких денег для молодых, здоровых людей, которым особо выбирать не приходится. Порой это студенты, безработные, а иногда и того хуже. До сих пор в научной среде не могут разрешить важный этический вопрос: могут ли такие люди дать осознанное согласие на предложения подобного рода, если им очень нужны деньги, а за участие в эксперименте предлагают хорошее вознаграждение?²

Тут создается неловкая, щекотливая ситуация. Плата за участие таких людей в исследованиях не должна быть высокой, чтобы снизить вероятность возникновения «неправильной мотивации», ненужной тяги риску или к действиям, которые могут принести вред здоровью, и ограниченная сумма вознаграждения в принципе может послужить хорошим защитным механизмом. Однако, принимая во внимание реальные условия, в

которых живут большинство участников «Этапа 1», я бы настоял на том, чтобы им все же платили хорошо. В 1996 году общественности стало известно, что компания Eli Lilly набирала кандидатов для участия в клинических исследованиях среди бездомных алкоголиков в местной ночлежке.³ Один из директоров фармацевтической корпорации заявил: «Эти люди сами жаждут помочь обществу».

Это, конечно, крайний случай, но и при самом лучшем раскладе добровольцы приходят всегда из менее обеспеченных слоев общества, что создает такую ситуацию, когда лекарства, которые все мы принимаем, испытываются – грубо говоря – на бедных. В США быть бедным означает не иметь медицинской страховки, что поднимает другой интересный вопрос. В Хельсинкской декларации, кодексе этики, согласно которому должны проводиться все мероприятия в медицине, говорится, что проведение исследования оправдано, если популяция, откуда набирают участников, сможет извлечь пользу из его результатов. Под этими словами подразумевается, что, например, новое лекарство против СПИДа не должно испытываться на жителях африканских стран, которые никогда не смогут позволить себе купить такой дорогой препарат. Однако и безработным, не имеющим медицинской страховки гражданам США также не доступны дорогие медикаменты, поэтому непонятно, какую пользу это исследование принесет им. Более того, большинство агентств не лечат пострадавших бесплатно, и никто не предоставит им компенсации за страдания и за потерю заработной платы. Это странный мир, о существовании которого научному сообществу поведали ученый, специалист по этике Карл Эллиот и антрополог Роберт Абади, который жил некоторое время с участниками «Этапа 1» исследований, собирая материал для написания докторской диссертации.⁴ Представители фармацевтических компаний употребляют по отношению к участникам клинических исследований термин «оплачиваемые волонтеры», который представляется мне оксюмороном. Производители лекарств также делают вид, будто бы подопытным не платят за участие, а просто компенсируют им потраченное на исследования время и расходы на дорогу. Сами участники не испытывают подобных иллюзий.

Оплата часто колеблется от 200 до 400 долларов в день. Исследования могут длиться несколько недель или дольше, а добровольцы порой принимают участие в нескольких экспериментах в год. Деньги – ключевое звено процесса, а оплата часто осуществляется по завершению исследований, поэтому подопытные смогут получить деньги полностью при условии прохождения через все этапы эксперимента, если только они не докажут, что выбыли из процесса из-за наличия серьезных побочных эффектов. У участников, как правило, мало экономических альтернатив, особенно в США, а перед исследованиями им обычно выдаются многостраничные формы с малопонятным содержанием, в которых сложно ориентироваться и которые трудно понять.

Работая «подопытным кроликом» на полную ставку, как это делают многие, можно иметь доход, превышающий даже размер минимальной заработной платы. Для многих из «кроликов» участие в исследованиях лекарств и в самом деле самая настоящая работа, только она не узаконена, здесь нет правил и уставов, которые закрепляют права и обязанности. Наверное, именно поэтому многие чувствуют себя неловко, если такая «работа» становится их основной профессией и источником дохода; в результате возникают новые проблемы. Участники исследований неохотно жалуются на плохие условия, потому что хотят участвовать и в других исследованиях в будущем. По этой же причине они не обращаются к адвокатам. Никому не хочется выбыть раньше времени из числа участников из-за страха потерять источник дохода, даже когда исследования становятся неприятными и болезненными. Один из участников назвал все происходящее «экономикой умеренных пыток» (умеренно жестокая экономика). «Вам платят не за то, чтобы вы делали свою работу. Вам платят за то, чтобы вы терпели».

Если у вас возникнет желание исследовать этот скрытый от посторонних глаз мир, могу порекомендовать вам маленький журнал под названием Guinea Pig Zero («Подопытный кролик № 0»), который распространяется в виде ксерокопий. Всем, кто привык думать, что

медицинские исследования проводятся врачами в белоснежных халатах, пишущими красивым почерком изящные отчеты и разносящими их по офисам в здании из стекла и металла, статьи из этого журнала раскроют глаза на неприглядную правду жизни.

На парней лекарства действуют сильнее, чем на девушек. Эфедрин не такой уж и сильный препарат. Он что-то вроде узаконенного наркотика. Потом нам повысили дозу, и тут с людьми начало твориться что-то неладное. Я поняла это, когда парни повалились на матрасы. Мы, девушки, похоже, были более устойчивы к этому лекарству. Номеру два стало так худо, что после того, как раздали дозы, он спрятал таблетки под койку. Координатор даже в рот ему заглянул, но тому все равно удалось вывернуться. Из-за этого после следующей дозы номеру второму стало хуже во много раз. До конца исследования ему больше ни разу не удалось обмануть координатора.⁵

Журнал «Подопытный кролик № 0» публиковал материалы расследований смертей людей, имевших место во время «Этапа 1», советы для участников и длинные, заумные рассуждения об истории движения «подопытных кроликов» или, как сами участники исследования называют то, чем они занимаются, «нашей кровавой, ссаной работе». На страницах журнала можно найти иллюстрации грызунов, лежащих на спинках с термометрами в анусах, или с готовностью подставляющих свои животы под скальпели. Цель публикации всех этих материалов – не просто впустую покритиковать медиков или дать советы, как сломать систему. Добровольцы создали свою систему «учетных карточек участников исследований» и даже обсуждали возможность создания профсоюза:

Есть необходимость создать свод стандартных требований, которые будут изложены на независимом форуме участников клинических исследований, чтобы мы, добровольцы, могли контролировать все, что с нами делают в боксах трущобных клиник, и гарантировать всем, что исследования не принесут никому из нас вреда.

Эти учетные карточки были информативны, трогательны и забавны, но, как можно было догадаться, эта выдумка пришлась не по душе фармацевтическим компаниям. Когда три такие карточки попали в руки сотрудников журнала Harper's, все закончилось иском по обвинению в клевете, после чего газетчикам пришлось принести извинения. Сходная история произошла после выхода в колонке новостей Bloomberg статьи в 2005 году, в которой более десятка врачей, ученых и правительственных чиновников утверждали, что фармацевтические компании не обеспечивают участникам клинических исследований нормальной защиты. По их словам, три нелегальных иммигранта из Латинской Америки признались, что подвергались угрозам со стороны клиники, на которую они жаловались. Их пугали депортацией.

Конечно, мы не можем полагаться исключительно на альтруистические чувства людей, чтобы популяризовать в обществе участие в клинических исследованиях. Однако даже когда альтруизм и имел место, исторически он проявлялся в экстремальных или необычных обстоятельствах. Например, до заключенных в исследования лекарств принимали участие идейные уклонисты от военной службы. Они носили одежду, кишашую блохами, чтобы заразиться тифом, и участвовали в «Большом голодном эксперименте», чтобы помочь врачам союзников понять, как нужно лечить узников концлагерей, страдавших от недоедания (некоторые голодающие совершали жестокие акты самокалечения).⁶ Сейчас вопрос стоит не о том, считаем ли мы мотивации участников исследований и законодательство приемлемыми. Нам нужно признаться самим себе, на самом ли деле мы слышим об этом впервые или же просто все это время не хотели замечать происходящего и замечали не понравившиеся нам факты под ковер. Вероятно, вы представляли себе, что все исследования проводятся в университетах, и 20 лет назад такая точка зрения, возможно, и была бы

актуальной. Но с недавнего времени исследования все чаще и чаще проводятся сторонними компаниями, обычно вдали от университетов, в маленьких частных клиниках, принадлежащих организациям, которые заключают договоры субподряда с фармацевтическими компаниями. Эти организации разбросаны по всему миру, но за ними все равно следят структуры, созданные для улаживания этических и процессуальных вопросов, возникающих при проведении крупных институтских исследований, а не в среде малого бизнеса. В США в частности можно приобрести лицензию в каком-нибудь Институтском наблюдательном совете по сходной цене, так что если в одном комитете по этике вам не понравилось предложение или дали от ворот поворот, вы просто идете в другой.

Это очень интересный аспект медицины. «Этапы 2 и 3» тоже проводятся сторонними организациями, но прежде чем перейти к ним, нужно рассказать, что эти этапы собой представляют.

«Этапы 2 и 3»

Итак, в ходе эксперимента на нескольких здоровых людях, которых принято называть в широких кругах «добровольцами», исследователь установил, что его лекарство в целом безопасно. Теперь его нужно дать пациентам, страдающим заболеванием, которое исследователь намеревается лечить, чтобы понять, действует оно или нет.

Это мероприятие проводится в рамках «Этапов 2 и 3» клинических исследований перед тем, как лекарство попадет на рынок. Граница между «Этапами 2 и 3» очень размыта, однако в широком смысле во время «Этапа 2» исследователь дает лекарства группе пациентов в количестве примерно 200 человек и пытается собрать информацию по результатам лечения, побочным эффектам и величине доз за короткий срок. В это время можно будет в первый раз проверить, действительно ли ваше гипотензивное средство понижает кровяное давление при приеме пациентами, страдающими гипертензией. И точно так же можно будет впервые узнать о самых распространенных побочных эффектах.

На «Этапе 3» лекарство дается уже большей группе пациентов, где количество человек колеблется от 300 до 2 000. Исследователь снова регистрирует результаты приема препарата пациентами, побочные эффекты, уточняет дозировку. Важнее всего, что «Этап 3» представляет собой рандомизированное контролируемое исследование, во время которого новое лекарство сравнивается с каким-нибудь другим препаратом. Как вы вскоре увидите, во всех предварительных исследованиях, проводимых до выпуска медикаментов на рынок, участвует сравнительно небольшое количество людей, и это приводит к тому, что редкие побочные эффекты регистрируются очень нечасто. К этому вопросу мы еще вернемся несколько позже.

И здесь самое время снова задать вопрос: «Кто все эти пациенты и откуда они взялись?» Понятно, что состав группы участников исследований не может быть репрезентативным и не отражает в полной мере многообразия всех пациентов по ряду различных причин. Во-первых, нам нужно рассмотреть мотивы, которые заставляют людей принимать участие в подобного рода мероприятиях. Было бы прекрасно думать, что все мы признаем важность исследования для общества и что все исследования действительно являются общественно значимыми. К сожалению, во время большинства исследований тестируются лекарства, представляющие собой копии продуктов других компаний, так что инновация задумана всего лишь для того, чтобы принести прибыль фармацевтической компании, а не чтобы сделать скачок вперед в медицине и найти новые способы лечения пациентов. Людям сложно разобраться, в самом ли деле исследование, в котором им предлагают принять участие, представляет собой важный научный эксперимент, направленный на решение значимого клинического вопроса, и в связи с этим можно понять, с какой неохотой пациенты соглашаются стать «подопытными кроликами». В любом случае состоятельные пациенты из развитых стран мира менее расположены принимать участие в исследованиях и отказывают от них почти поголовно. Ввиду этого феномена возникает

несколько интересных вопросов как этического, так и практического характера.

В США, где у миллионов людей нет средств на оплату медицинских услуг, клинические исследования часто преподносятся как возможность бесплатно посетить врача, сделать рентген, сдать кровь для анализа и пройти лечение. В одном исследовании авторы проверили наличие медицинской страховки у людей, согласившихся участвовать в клинических испытаниях, и у тех, кто отказался.⁷ Среди участников встречались разные люди, но все равно согласившиеся стать «подопытными кроликами» в семь раз чаще не имели медицинской страховки. В другом исследовании изучались стратегии, направленные на увеличение количества участников клинических испытаний благодаря набору среди выходцев из Латинской Америки, представителей населения, получающих низкую зарплату и плохое медобслуживание, по сравнению со среднестатистическим американцем.⁸ 96 % из них согласились участвовать. Это показатель значительно выше ожидаемого.

Результаты этих работ отражают реалии, о которых вы уже читали в разделе об «Этапе 1» клинических исследований. Только бедные люди соглашаются предоставить свой организм для исследований. При этом снова встает тот же самый этический вопрос: участники исследований должны набираться среди представителей общества, которым полученные в ходе данных исследований результаты принесут реальную пользу. Если участники не застрахованы, а лекарства могут купить только счастливые обладатели медицинской страховки, тогда вопрос о том, какую пользу принесут результаты «подопытным кроликам», не стоит.

Однако селективный отбор участников клинических исследований из числа бедных слоев населения в США – достаточно тривиальное явление по сравнению с другой новой тенденцией, о которой многие пациенты, а также многие ученые и врачи совершенно ничего не знают. Клинические исследования лекарств все чаще и чаще проводятся в других странах мира с несовершенным законодательством, плохим качеством медобслуживания, рядом проблем в медицине и, в некоторых случаях, с совершенно другим этническим составом населения.

КИО и проведение исследований по всему миру

Контрактные исследовательские организации, занимающиеся проведением клинических исследований, – очень новое явление в медицине. Тридцать лет назад их практически не было, а сейчас насчитывается сотни КИО по всему миру, с общим доходом 20 млрд долларов (по данным 2010 года), что составляет около трети всех расходов фармацевтической индустрии на научные исследования.⁹ КИО проводят большинство клинических исследований для производителей лекарств, и в 2008 году ими было выполнено более 9 000 исследований, где участвовало более 2 млн людей из 115 стран мира.

В связи с растущей коммерциализацией научно-исследовательских мероприятий возникает много новых опасений. Во-первых, как вы уже знаете, компании часто оказывают значительное давление на ученых, которым они выделяют фонды, мотивируя их не публиковать неудовлетворительные результаты и поощряя выставлять и методы, и выводы исследования в лучшем свете, подавать информацию под другим углом зрения. Когда ученые пытаются противиться и не соглашаются, угрозы производителей лекарств превращаются в мрачную реальность. Что может возразить работник или исполнительный директор КИО компании, которая оплачивает все счета, если весь персонал знает, что успешное будущее исследовательской организации на рынке зависит от того, насколько она готова пойти навстречу пожеланиям требовательного клиента?

Также интересно заметить, что растущая коммерциализация этой сферы подвигла многих практикующих врачей держаться подальше от проведения клинических исследований, даже когда они устраиваются более независимой организацией. Трое британских ученых недавно признались, что им становится трудно подыскать врачей, согласных заниматься набором пациентов для проведения исследования, заказанного

Европейским медицинским агентством, но оплаченного компанией Pfizer. «Протоколы проведения исследования написали ученые, они же проводят все работы, а все данные принадлежат управляющим комитетам (на них фармакологические компании не имеют никакого влияния), которые также контролируют процесс анализа информации и решают вопрос о публикации результатов. Спонсором выступает университет. Деньги дают производители лекарств, которые никак не участвуют ни в проведении исследования, ни в сборе данных, ни в интерпретации результатов».¹⁰ Британские врачи и Фонд первичной медицинской помощи Великобритании посчитали исследование коммерческим и воздержались от предоставления пациентов для него. Они были не единственными, кто поступил подобным образом. Медицинский совет Дании также полагает, что такого рода исследования являются коммерческими, а значит любая организация, участвующая в них, должна заявить о своем интересе, что еще больше снизит количество желающих предоставить свой организм для опытов. Тем временем в США количество случаев обращения к частным окружным врачам для проведения исследований возросло необычайно, а размер оплаты за оказание такого рода услуг сегодня приближается к 1 млн долларов в год для наиболее предприимчивых работников медицины.¹¹

Чтобы познакомиться с реальным миром КИО, где имеют значение одни только коммерческие соображения, можете почитать, как их услуги преподносятся в рекламе, предназначенной для фармацевтических компаний, и вы увидите, насколько далеки цели таких организаций от нужд пациентов и духа объективного научного исследования. Quintiles, самая крупная фармацевтическая компания, предлагает своим клиентам оказать содействие производителям лекарств, чтобы помочь им «лучше узнать свойства какого-либо препарата, доказать его эффективность и повысить его привлекательность в глазах главных акционеров компании».¹² «Вы потратили сотни миллионов долларов и многие годы на разработку вашего лекарства. Теперь перед вами открываются привлекательные перспективы и, возможно, появляется больше потребностей для демонстрации безопасности и эффективности препарата при использовании его в глобальных масштабах». Известны также факты, когда КИО и производители лекарств заключают контракт о совместном несении рисков в случае получения неудовлетворительных результатов, что еще больше повышает возможность возникновения конфликта интересов.

Все эти улики неопровержимы. Они свидетельствуют о том, что все компании преследуют коммерческие интересы, а все их действия направлены на получение банальной прибыли. Они, конечно, иногда изобретают что-нибудь новое, однако их основная цель – повысить привлекательность продукта компании, чтобы чиновники государственных ведомств, врачи и пациенты проглотили лекарство как можно скорее. Это не идеальная ситуация для науки. Но это и не мошенничество. Все просто обстоит не так, как должно быть в идеале.

Было бы неправильно полагать, что такие перемены в традициях проведения клинических исследований произошли из-за того, что производители лекарств возлагают большие надежды на КИО: будто бы благодаря их участию результаты будут более привлекательными, чем в других случаях. КИО привлекательны потому, что работают эффективно, быстро, сконцентрированы на изучаемой проблеме, а их услуги обходятся дешево. В особенности их гонорар невысок, потому что они, как и многие другие компании из разных отраслей, могут проводить все работы в более бедных странах. Как объяснил бывший исполнительный директор GSK в своем недавнем интервью, проведение клинических исследований в США обходится в 30 000 долларов на каждого пациента, в то время как КИО может провести их в Румынии всего за 3 000 долларов.¹³ Поэтому GSK стремится провести половину всех исследований в странах, где это обойдется дешевле, и такая тенденция наблюдается во всем мире.

В прошлом только 15 % всех клинических исследований проводились за пределами США. Теперь в других странах их проводится больше половины. Средняя скорость роста числа исследований в Индии – 20 % в год, в Китае – 47 %, в Аргентине – 27 % и так далее. И

все потому, что такие государства просто более привлекательны для КИО в плане ведения бизнеса, так как выполнить исследования здесь обходится дешевле. В то же время интенсивность проведения исследований в США падает на 6 % в год, а в Великобритании – на 10 % в год.¹⁴ В результате этих тенденций сегодня много исследований проводится в развивающихся странах, где требования к проведению подобных работ менее строгие, а стандарты обеспечения клинических условий для пациентов ниже. В связи с этим возникают вопросы относительно достоверности данных и значимости результатов исследований для населения развитых стран, а также вопросы этического характера. Именно над их решением государственные ведомства стран всего мира бьются вот уже много лет.

Есть много курьезных случаев вольного обращения с данными исследований в бедных странах, и понятно, что соблазн произвести манипуляции с цифрами гораздо выше в той стране, где за клинические исследования участникам платят намного больше, чем они могут заработать у себя в регионе. Также возникают трудности с соблюдением требований законодательства двух разных стран или с обеспечением коммуникации между людьми, говорящими на разных языках, имеются сложности при переводе историй болезни пациентов, особенно когда речь идет о непредвиденных побочных эффектах. Выезды на объект для проверки условий проведения исследований могут организовываться плохо, да и все страны разнятся по уровню коррупции в широких кругах общества. Также местные власти могут быть слабо ознакомлены с административными требованиями в части обеспечения достоверности и сохранности данных, что всегда было камнем преткновения между фармацевтическими компаниями и правительственными ведомствами развивающихся стран.¹⁵

Нужно хорошо понимать, что это лишь незначительные проблемы, касающиеся обеспечения достоверности и сохранности данных. Известны случаи, когда проведенные в развивающихся странах клинические исследования приносили положительные результаты, однако те же исследования, проведенные в другом месте, не подтверждали наличия какой-либо пользы от лекарства. Впрочем, насколько я знаю, до сегодняшнего момента было проведено очень мало исследований по сравнению с результатами клинических испытаний, проведенных в бедных странах, с испытаниями, выполненными в США и Западной Европе. Это означает, что мы не можем сделать никакого вывода относительно достоверности данных. Я бы также предложил кому-нибудь из читателей заняться освоением этого почти нетронутого поприща, так как исследовательский отчет по этой теме, несомненно, будет стоить того, чтобы быть опубликованным. Основным препятствием при выполнении такой работы станет получение доступа к большей части основной информации. При проведении одного обзора статей в ведущих медицинских журналах, сообщавших о центрах по проведению исследований, обнаружилось, что менее 5 % согласились поделиться данными по количеству людей, принявших участие в тестировании лекарств в каждой стране.¹⁶

Не следует также забывать и о вопросе выборочных публикаций с пристрастно отобранными результатами, когда исчезают данные по целым исследованиям. В предыдущей главе вы увидели, как пропадают без вести данные, не удовлетворяющие компанию-спонсора. Европейские и американские исследователи, занимающие прочные позиции на научном олимпе, сталкивались с трудностями при отстаивании права опубликовать свои материалы, а иногда даже вступали в прямые столкновения с фармацевтическими компаниями. Трудно представить, что в развивающихся странах, где коммерческие исследования являются беспрецедентным источником инвестиций для отдельных врачей, учреждений и сообществ, люди осмелятся пойти на такие конфликты. Особенно беспокоит то, что журналы регистрации исследований, где должна фиксироваться программа проведения исследований до их начала, во многих странах часто ведутся небрежно. О самих исследованиях, проводимых в развивающихся странах, или же о данных из новых мест международному сообществу становится известно уже после того, как работы завершены.

Однако при проведении исследований в странах с таким пестрым этническим составом возникает еще одна проблема. Люди и качество оказываемых медицинских услуг не везде

одинаковы в разных государствах планеты. Известно – и мы увидим это немного позже, – что исследования обычно проводятся на очень нерепрезентативных, «идеальных» пациентах, которые зачастую болеют не так сильно, как настоящие больные, и принимают гораздо меньше лекарств. При проведении исследований в развивающихся странах эти несоответствия могут усугубляться еще сильнее. Среднестатистический житель Берлина или Сиэтла, страдающий повышенным кровяным давлением, может принимать сразу несколько препаратов в течение многих лет. А при сборе данных, подтверждающих эффективность препарата для жителей Румынии или Индии, оказывается, что больные часто не принимают вообще никаких других лекарств, так как лечение такого уровня, которое на Западе давно превратилось в обычную практику оказания медицинских услуг, в других странах для многих недоступно. Можно ли переносить результаты, полученные при исследовании лекарств на таких пациентах, на американских больных, страдающих тем же самым недугом, но принимающих различные таблетки горстями? Будут ли такие результаты точными применительно к жителям США?

Кроме различий в качестве оказываемых медицинских услуг есть также различия, обусловленные социальными условиями подопытных. Разве пациенты из Китая, у которых диагностировали депрессию, могут быть приравнены к калифорнийцам, у которых в амбулаторной карте стоит такой же диагноз? К тому же есть и генетические различия. Возможно, вы знаете из разговоров с друзьями за кружкой пива, что метаболизм лекарств у людей с Востока отличается от метаболизма медикаментов у жителей Запада. Если при определенной дозе препарат вызывает побочные эффекты у жителей Ботсваны, можно ли полагаться на эти данные применительно к пациентам из Токио?¹⁷ Также есть и тонкости культурного плана, которые следует принимать во внимание. Проведение исследований похоже на езду по улице с двусторонним движением. Это способ создать новые рынки в таких странах, как, например, Бразилия, путем изменения норм ведения клинической практики и ожиданий пациентов. Иногда это хорошо, однако исследования могут внушить людям иллюзию на получение лекарств, которые они не смогут себе позволить. Проведение исследований привлекает хороших врачей, лишая клиники многих районов специалистов, в результате чего нарушается ситуация на рынке труда, в то время как бывшие терапевты становятся исследователями. Подобным же образом, благодаря проведению исследований, Европа переманивает из развивающихся стран врачей и медсестер, получивших качественное образование, стимулируя иммиграцию хороших специалистов.

Но больше беспокойства, чем что-либо другое, вызывает то обстоятельство, что при проведении исследований в странах третьего мира всегда встает остро ряд вопросов, имеющих отношение к этичности проводимого эксперимента и предоставлению осознанного согласия пациентов на участие.¹⁸ Плата, которую предлагают участникам в развивающихся странах, может превышать средний годовой доход подопытных. В некоторых странах сложилась традиция, будто «доктор лучше знает, что прописать», поэтому в таких областях пациенты с большей готовностью примут от врача необычное или экспериментальное лекарство просто потому, что оно было рекомендовано человеком в белом халате, у которого, отметим, есть весомый финансовый интерес давать пациентам такой препарат, так как ему платят за каждого привлеченного к исследованиям человека. Информация о лекарстве и риске часто не сообщаются людям в явной форме, поэтому они могут не знать, что принимают новое лекарство или просто плацебо. Не всегда можно проверить, осознал ли пациент последствия своего выбора, хорошо ли он был проинформирован о них на момент принятия решения. Стандарты осуществления контроля за соблюдением этических моментов также могут быть разными. При опросе исследователей в развивающихся странах 50 % из них сказали, что при проведении эксперимента их вообще не контролировал ни один из комитетов по этике.¹⁹ При обзоре научных публикаций о проведении исследований в китайских журналах обнаружилось, что только 11 % ученых упомянули о разрешениях комитетов по этике и лишь 18 % обсуждали с пациентом возможные последствия участия в испытаниях, прежде чем получить его согласие.²⁰ Как видим, с этической точки зрения

условия проведения исследований очень отличаются от тех, что приняты в Европе и США. Международные организации попытались обеспечить должные стандарты, сравнимые с теми, что действуют на Западе, но непонятно, достигли ли они каких-либо успехов в этой области.²¹ Более того, осуществлять надзор в этой области особенно проблематично, так как исследования часто используются для рекламы лекарства, после того как оно появилось на рынке, а бумаги по ним не включаются в пакет документов, представляемый в госорган для лицензирования препарата, что означает, что они менее подвержены контролю в части соблюдения принятых на Западе стандартов.

Исследования, проводимые КИО в развивающихся странах, также ставят вопрос о честности, с которым мы уже сталкивались ранее при обсуждении «Этапа 1». Предполагается, что люди, участвующие в исследованиях, должны набираться из числа представителей сообщества, которое извлечет наибольшую пользу из результатов исследований. Есть несколько возмутительных случаев, особенно отмечавшихся в Африке, подтверждающих, что это не так. Ужасней всего то, что иногда имевшийся в наличии эффективный препарат не выдавался людям по указанию фармацевтической компании в рамках проведения исследования лекарств.

Наиболее резонансный случай произошел в Кано (Нигерия) во время эпидемии менингита, когда компания Pfizer проводила исследования свойств антибиотика под названием «Триван». Новый экспериментальный антибиотик сравнивался в рамках рандомизированного исследования с другим антибиотиком, который давался в малых дозах и эффективность которого была известна. 11 детей умерло. Примерно столько же смертей было зарегистрировано в каждой группе. Что важнее всего, пациентов в явной форме не предупредили об экспериментальной направленности лечения. Более того, они не знали, что в наличии был другой, более эффективный препарат в офисе организации «Врачи без границ», в расположенном через дорогу здании.

Компании Pfizer удалось успешно оправдаться в суде. Ее представитель заявил, что не существует международных норм, в соответствии с которыми требуется осознанное согласие пациента на участие в исследовании экспериментального лекарства, тестируемого в Африке, поэтому все дела, относящиеся к данному случаю, должны рассматриваться только в Нигерии. Ужасно, когда компания так относится к проведению клинических исследований экспериментальных лекарств. Впрочем, к Pfizer взгляды общественности обратились вновь в 2006 году, после того как Министерство здравоохранения Нигерии выпустило отчет о проведении исследования. В нем говорилось, что компания Pfizer нарушила законодательство Нигерии, конвенцию Евросоюза по правам ребенка и Хельсинкскую декларацию.

Все это произошло в 1996 году и вдохновило писателя Джона Ле Карре на создание романа «Преданный садовник». Вы можете подумать, что 1996 год – это так давно, но весомые факты при рассмотрении таких вопросов всплывают не сразу, а при решении спорных судебных дел уходит много времени, чтобы докопаться до правды. Компании Pfizer удалось полностью урегулировать дело в суде только в 2009 году, а новая информация, проливавшая свет на то, что представляла собой эта долгая сага, появилась на сайте WikiLeaks среди дипломатических телеграмм в 2010 году.²² В одной из телеграмм консульства США описывается встреча, имевшая место в Абудже в американском посольстве в 2009 году, между региональным менеджером компании Pfizer и государственными чиновниками США. Во время этой встречи в форме свободной беседы обсуждалась информация, компрометирующая чиновника правительства Нигерии, вовлеченного в судебное разбирательство. По словам представителя Pfizer (регионального менеджера), фармацевтическая компания наняла детективов для расследования связей генерального федерального прокурора Майкла Аондоакаа с коррупционными структурами с целью его разоблачения, чтобы потом надавить на него и заставить снять федеральные обвинения с компании. Он сказал, что следователи Pfizer передавали информацию в местные СМИ. Ряд порочащих репутацию госчиновника статей, где вскрылись «мнимые» связи

Аондоакаа с коррумпированными структурами, был опубликован в феврале и марте. Лиггери сообщил, что у Pfizer есть и другая компрометирующая информация на Аондоакаа и что окружение чиновника давит на него, заставляя отозвать иск из-за страха появления новых статей.²³

Pfizer отрицала обвинения в нарушении правил проведения исследований «Трована» и утверждала, что содержащиеся в опубликованных дипломатических телеграммах сведения не соответствуют действительности.²⁴ Выплата 75 млн долларов в рамках урегулирования конфликта осуществлялась на условиях сохранения конфиденциальности.

Эти вопросы вызывают беспокойство сами по себе, однако их нужно рассматривать в более широком контексте – контексте проведения в развивающихся странах исследований лекарств, которые никогда не появятся в местных аптеках. Речь идет о классическом неразрешенном вопросе этики, хотя в реальном мире все уже давно улажено. Представьте себя на месте гражданина страны, где жители не могут позволить себе покупать современные лекарства от СПИДа. Оправдано ли проводить исследования новых дорогих препаратов в таких условиях, даже если лекарство уже проявило себя как безопасное? Что если контрольная группа будет принимать плацебо, то есть другими словами, не получать вообще никакого лечения? В США ни одному больному СПИДом не станут давать таблетки-пустышки, подслащенные сахаром. В африканских странах отсутствие лечения, возможно, самое распространенное средство.

Запутанность и наличие множества препятствий связаны со сложной нормативной базой, которая начинает меняться, и эти изменения вызывают определенного рода беспокойство. В 2009 году трое исследователей написали в журнал *Lancet* письмо с целью привлечь внимание к очень примечательному изменению.²⁵ На протяжении многих лет Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ настаивало на том, чтобы компания, подающая заявку на получение лицензии для выпуска лекарства на рынок в США, предоставляла подтверждение, что все проведенные в других странах исследования были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.²⁶ В 2008 году это требование было изменено, но только относительно исследований, проводимых за границей, к которым теперь были применимы Правила проведения качественных клинических исследований, принятые на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств. В них нет ничего страшного, однако за новые правила проголосовали только представители Евросоюза, США и Японии. В этих Правилах Международной конференции больше внимания уделено процедурам проведения исследований, в то время как Хельсинкская декларация излагает моральные принципы, на которые должен ориентироваться ученый. Однако больше всего беспокоят небольшие различия в некоторых пунктах, если принять во внимание, что теперь данные Правила являются основным уставом, регулирующим этические вопросы при проведении исследований в развивающихся странах.

В Хельсинкской декларации сказано, что исследование должно отвечать потребностям населения, проживающего в регионе, где проводится тестирование лекарства. В Правилах Международной конференции этого не сказано. В Хельсинкской декларации описываются моральные потребности человека, имеющего право на лечение после окончания исследований. В Правилах Международной конференции этого нет. Хельсинкская декларация запрещает использование плацебо в исследованиях, если в наличии имеются эффективные лекарства. В Правилах Международной конференции этого нет. Хельсинкская декларация также периодически подчеркивает, что исследователям необходимо раскрывать информацию об источнике финансирования, стоимости исследований и их спонсоре, публиковать план проведения исследований, отрицательные результаты и сообщать точные сведения. В Правилах Международной конференции этого нет. Поэтому такое изменение в политике не могло вызвать большого оптимизма, особенно применительно к исследованиям, проведенным за пределами США. Следует также заметить, что такое переключение с одних требований на другие произошло в 2008 году, в то время, когда проведение медицинских

исследований переносилось из США и Евросоюза в развивающиеся страны все интенсивнее.

Также стоит заметить, что фармацевтические компании часто ведут себя жестко с развивающимися странами при решении вопроса цен на лекарства. Как и все, о чем говорится в этой книге, эта тема стоит того, чтобы написать целую книгу, однако я приведу всего лишь один случай, который ярко характеризует отношения между производителями лекарств и правительствами слабо развитых стран. В 2007 году Таиланд попытался вступить в борьбу с компанией Abbot за право производить препарат под названием «Калетра», который выпускался фармацевтическим гигантом. В Таиланде живет более полумиллиона ВИЧ-инфицированных (многие из которых должны «благодарить» за свою болезнь секс-туристов с Запада), а более 120 000 человек болеют СПИДом. Страна может позволить себе покупать современные лекарства от СПИДа, однако многие из них становятся со временем неэффективными вследствие вторичной резистентности – организм привыкает к ним. Компания Abbot требовала 2 200 долларов в год за поставки «Калетры» в Таиланд. Эта сумма, по странному стечению обстоятельств, равнялась размеру валового продукта на душу населения.

Компаниям предоставляются эксклюзивные права на производство лекарств, которые они открыли, в течение ограниченного промежутка времени (обычно он составляет около 18 лет), чтобы мотивировать разработку новых средств. Маловероятно, чтобы доход от продажи медикаментов в бедных странах смог мотивировать компании на создание новых препаратов в какой бы то ни было значимой степени. Это подтверждается тем, что многие заболевания, присущие только жителям развивающихся стран, игнорируются фармацевтическими компаниями. По этой причине был создан ряд международных соглашений, таких как Дохийская декларация от 2001 года, по условиям которой правительство может объявить о чрезвычайной ситуации в здравоохранении и начать производить или покупать аналоги патентованного лекарства. Один из наиболее памятных случаев принудительного лицензирования имел место, когда правительство США после атаки 11 сентября 2001 года настояло на предоставлении Америке права покупать по сниженной цене большие объемы ципрофлоксацина для лечения сибирской язвы, когда возникли опасения, что споры этого заболевания были разосланы террористами политикам.

Итак, в январе 2007 года правительство Таиланда объявило, что страна собирается скопировать лекарство компании Abbot, чтобы обеспечить им бедные слои населения и спасти жизни людей. Ответ производителя лекарств был интересным. Компания отомстила тем, что решила полностью изъять новую, устойчивую в условиях жаркого климата версию «Калетры» с рынка Таиланда, а заодно и шесть других новых препаратов. Более того, Abbot сообщила, что она не собирается ввозить эти лекарства в страну до тех пор, пока правительство Таиланда не пообещает больше никогда не вводить «обязательное лицензирование» на эти лекарства. Памятуя об условиях Дохийской декларации, сложно было ожидать, что компания выдвинет менее жесткое требование. Если вам нужны дополнительные моральные аспекты, то я вам их предоставляю. По данным ВОЗ, половина случаев инфицирования вирусом ВИЧ в Таиланде приходится на контакты между представителями секс-индустрии и их клиентами. По непроверенным данным, в стране более 2 млн женщин и 800 000 детей вовлечены в сферу оказания сексуальных услуг за деньги. Большинство из них обслуживает туристов с Запада, многих из которых вы можете знать лично.

Таковы «Этапы 1, 2 и 3» клинических исследований. Я изложил научные данные и, надеюсь, немного интересной информации о реальной жизни, скрывающейся за бумажными планами исследований в клиниках, о простых людях, принимающих участие в медицинских экспериментах. Возможно, я заставил вас понервничать. История довольно простая. Государственное ведомство по контролю за распространением медикаментов в США, Великобритании или какой-либо другой стране смотрит на результаты «Этапов 1, 2 и 3», решает, эффективно ли лекарство и приемлемы ли побочные эффекты, а затем просит провести еще несколько дополнительных исследований, после чего велит компании

утилизировать лекарство или выдает лицензию для его продажи на рынке, так чтобы его мог прописывать каждый врач. По крайней мере, так все происходит в теории.

В реальности все гораздо запутаннее.

Глава 3 Плохой контроль

Сертификация лекарств

Итак, вы затратили определенные усилия и средства на открытие молекулы, провели исследования, но этого еще недостаточно для того, чтобы ваше лекарство начали выписывать пациентам. Сначала вы должны обратиться в государственный контрольно-надзорный орган и получить сертификат на выпуск вашего препарата на рынок в пределах области, подконтрольной данному филиалу. Как и многое в медицине, эта сфера деятельности также хорошо скрыта от пристального общественного внимания благодаря сложной структуре процесса лицензирования, поэтому даже сами врачи порой не до конца понимают, чем именно занимаются государственные органы по надзору за распространением медикаментов. В качестве одного из примеров, иллюстрирующих этот факт, можно привести результаты опроса, проведенного в 2006 г. компанией IpsosMORI. Выяснилось, что 55 % врачей, работающих в больницах, и 37 % врачей общего профиля1 никогда не слышали о такой организации, как MHRA (Агентство по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров), – правительственном органе Великобритании, ответственном за оборот медикаментов в стране.²

В принципе работа такого контрольно-надзорного органа проста. В этом ведомстве выдают официальные лицензии на лекарства после того, как изучены результаты исследований, подтверждающие их эффективность; следят за безопасностью лекарств для людей после того, как препараты появляются на рынке, сообщают о рисках и опасностях врачам и изымают небезопасные и неэффективные препараты из оборота. К сожалению, как будет видно далее, контролирующие правительственные органы сталкиваются с рядом проблем, хоть в системе здравоохранения и есть люди, пытающиеся сделать все для блага пациентов. На государственные ведомства оказывают давление фармацевтические компании и правительство, они испытывают недостаток финансирования, сталкиваются с вопросами недостатка компетенции, в их стенах постоянно случаются конфликты интересов среди служащих госведомства, и, что самое плохое, все работники таких органов также одержимы пагубным стремлением сохранить все происходящее в отрасли здравоохранения в тайне.

Давление на госорганы

Социологи правительственных служб – а такие специалисты существуют – говорят о некоем явлении, которое получило название «переманивание госчиновников».³ Это когда чиновник правительственного надзорного агентства начинает действовать в интересах компаний, деятельность которых он должен контролировать, что неизбежно вредит интересам общества. Такая ситуация может произойти по ряду причин, и многие из них вполне объяснимы человеческой природой. Например, если вы работаете в такой нетворческой сфере бизнеса, как сертификация лекарств и надзор за фармакологическими препаратами, с кем вам можно будет перекинуться словечком о ваших каждодневных трудах и заботах? Беседовать с собственными коллегами как-то неудобно и уж слишком попахивает педантичностью, а вот сотрудники фармацевтических компаний из отделов по работе с правительственными агентствами по сертификации, с которыми вы связываетесь по долгу службы каждый день, те понимают, что к чему. Ведь у вас так много общего с ними. Так, подразделения компаний (и даже не обязательно сами фармацевтические компании) могут

предложить ряд нематериальных выгод, таких как возможность завести полезные знакомства и посещать светские мероприятия.

Именно таким образом и происходит переманивание госчиновников, занимающихся сертификацией лекарств, в фармацевтические компании. Это явление вот уже на протяжении долгого времени находится в зоне пристального внимания как авторов научных трудов, так и тех, в чьи цели входит поиск путей воздействия на чиновников правительственных ведомств. Описание, обезоруживающее своей прямоотой, которое раскрывает точку зрения компаний на это явление, можно найти в книге под названием «Игра с госорганами по сертификации лекарств: стратегическое управление административными процессами».

Для эффективного лоббирования необходимо установить тесные контакты на межличностном уровне между лоббистами и правительственными чиновниками. Для стратегии переманивания чрезвычайно важны светские общественные мероприятия. На них можно наладить долговременные личные отношения, которые могут перерасти в сотрудничество, неограниченное рамками какого-либо одного конкретного вопроса. Представители компаний и чиновники должны быть «нужными людьми» из ведомства, близкими к тем, кто принимает решения, а не просто функционерами, занимающимися организационными вопросами. Чиновник из госоргана по сертификации при принятии решения должен думать о том, какое влияние оно окажет на судьбы общества. У госслужащих будет гораздо меньше желания навредить своим давним хорошим знакомым, чем корпорациям. Конечно, при оказании давления на чиновников применяется также много важных тактических ходов. Наиболее эффективно идет лоббирование интересов фармацевтических компаний, если выявить ведущих экспертов в каждой конкретной сфере и нанять их в качестве консультантов или советников либо же дать им грант на проведение исследований, либо соблазнить их еще чем-то подобным. Деятельность такого рода требует проявления такта и деликатности, она не должна выставляться напоказ, так как сами эксперты, служащие правительства, не должны осознавать, что они становятся необъективными при принятии решений и ограниченными в свободе действий. Реализация подобной программы лоббирования по крайней мере снижает вероятность того, что ведущий эксперт начнет свидетельствовать на заседаниях или писать статьи, противоречащие интересам сертифицируемых компаний.⁴

Помимо этого существует перемещение сотрудников между правительственными агентствами по сертификации и фармацевтическими компаниями, своего рода шлюз, этакая вращающаяся дверь, создающая проблемы, которые очень сложно отслеживать и решать. Зарплата у правительственных чиновниках в госорганах по сертификации обычно низкая, и, проработав некоторое время, например, в Агентстве Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров, чиновник начинает замечать, что люди из департамента сертификации лекарств компаний, с которыми он сотрудничает, его друзья, с которыми он встречается на светских мероприятиях, – все имеют машины куда более статусные, чем у служащих правительственных ведомств. Работники фармкомпаний живут в более уважаемых районах, а их дети ходят в более престижные школы. При этом и чиновник, и служащий такой компании занимаются по сути дела одной и той же работой, разница лишь в том, что они находятся по разные стороны забора. На самом же деле чиновник, как лицо, обладающее знаниями о внутреннем порядке и структуре работы правительственного контрольно-надзорного органа, считается ценным сотрудником для фармацевтической компании, особенно если в сфере его деятельности есть множество длинных, но непонятных правил, а советы типа «как можно избежать этого» или «как урвать кусок побольше» по традиции передаются в более действенной устной форме.

Такая текучка кадров далее создает еще одну проблему: что если чиновники, работающие в правительственном контрольно-надзорном органе, находясь на своих постах, видят себя в будущем в рядах работников фармацевтических компаний? В этом случае

существует вероятность, что они будут неохотно принимать решения, которые могут поссорить их с потенциальным работодателем. Такой конфликт интересов очень сложно отслеживать и управлять им, так как на текущий момент регулирующего механизма, изложенного в декларативной форме, не существует. Также сложно предсказать, кто перейдет работать в фармацевтическую компанию, и вряд ли можно будет наложить санкции на таких людей после их увольнения из правительственных ведомств. Кроме того, если отдельные личности, работающие в государственном агентстве по контролю и надзору, и начинают корректировать свои действия, имея в голове смутные мысли перейти в фармкомпанию, такое отклонение в их поведении не обусловлено четким планом получения работы или подарков от производителей лекарств, поэтому трудно будет добыть убедительные доказательства, достаточные для обвинения их в коррупции. Ведь действия таких людей могут быть неосознанными. К тому же все крупные организации похожи на крупнотоннажные танкеры: им нужно некоторое время для того, чтобы изменить направление движения. Гораздо более вероятно заметить изменения в отношении работников к делу, постепенную смену приоритетов и неявные цели организации.

Ярким примером того, как к таким проблемам относятся в Европейском медицинском агентстве (ЕМА), может послужить случай, произошедший с самим главой этой организации. ЕМА контролирует ведение фармацевтической деятельности во всей Европе и выполняет обязанности контрольно-надзорных органов в отдельных странах, входящих в ассоциацию. В декабре 2010 г. в должность исполнительного директора вступил Томас Лоннгрен, а 28-го числа того же месяца он отправил письмо руководству совета ЕМА, в котором сообщал, что всего через 4 дня, с 1 января 2011 г., он начинает работать частным консультантом фармацевтических компаний.⁵

В некоторых странах в отраслях определенного рода есть четкие указания относительно подобного рода ситуаций. В США, например, нужно выждать год после увольнения из оборонного ведомства перед тем, как можно будет начать работать на компанию, входящую в ту же отрасль. Через 10 дней председатель ЕМА ответил Лоннгрону, что не имеет ничего против его намерений.⁶ Он не наложил на своего коллегу каких-либо ограничений и, что примечательно, даже не попросил Лоннгрена разъяснить, какого рода деятельностью собирается заниматься бывший сотрудник.⁷ Лоннгрен же сообщил в письме, что его будущая работа не будет входить в конфликт с интересами правительственного органа, и этого оказалось достаточно для всех вовлеченных в процесс лиц.

У меня больше вызывает беспокойство не сам поступок Томаса Лоннгрена, хотя я и полагаю, что все мы не испытали восторга по поводу хитрого маневра бывшего госслужащего. Ведь все мы, проживающие в Европе люди, в большей или меньшей степени можем считать себя его бывшими работодателями. На мой взгляд, случай с Лоннгреном представляет большой интерес с точки зрения того, что он может рассказать нам о ЕМА и об обычном отношении правительственного ведомства к проблемам подобного рода. Получается, что человек, который ранее контролировал процесс сертификации новых лекарств, теперь дает советы фармакологическим компаниям, как легче получить лицензию на тот или иной препарат. При этом он предупредил о своем намерении сменить род деятельности руководство ЕМА всего за 4 дня, в период между Рождеством и Новым годом, и ни один служащий ведомства не усмотрел в том никакого нарушения правил, а ведь данный случай является вопиющим конфликтом интересов. На самом деле ничего такого уж необычного в том нет: Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения недавно составила отчет, в котором было описано 15 подобных случаев, когда чиновники старшего звена из Европейского союза проходили через шлюз между правительственными организациями и фармацевтическими компаниями.⁸

Однако сотрудники государственного ведомства по сертификации лекарств не единственные, кому при работе приходится сталкиваться с конфликтом интересов (это понятие будет рассмотрено мною более подробно в главе 6). Многие из представителей по делам пациентов, которые заседают в совете Европейского медицинского агентства (ЕМА),

включая двух членов, входящих в совет по управлению, пришли из организаций, интенсивно финансируемых фармацевтическими компаниями. Это противоречит правилам ЕМА, где говорится, что «члены руководящего совета не должны иметь финансовых или каких-либо других интересов в фармацевтической промышленности, которые могут повлиять на их беспристрастность».

В США на совещании Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, посвященном вопросу обезболивающих препаратов сомнительного действия из группы ингибиторов ЦОГ-2, таких как «Виокс» (Vioxx), 10 из 32 членов совета имели интересы, входящие в противоречие с интересами органа, и 9 из этих 10 проголосовали за то, чтобы оставить препараты на рынке, в то время как соотношение голосов «за» и «против» среди остальных членов комитета составило 60/40. Исследования результатов ряда голосований Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ показали, что эксперты более склонны проголосовать в интересах фармацевтических компаний, если у чиновников есть какие-либо финансовые обязательства перед ними (хотя их исключение не повлияло бы на общий итог голосования изученных совещаний).⁹

Можно привести бесконечное число примеров, когда интересы сотрудников Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ входят в противоречие или когда решение принималось под давлением политических факторов на членов совета органа. Я не думаю, что такие случаи представляют какой-либо интерес (но я рад, что находятся люди, документирующие их), так как их описание больше похоже на пересказ какой-то «мыльной оперы», что не имеет отношения к науке, однако существует проблема,¹⁰ и она далеко не нова. В 50-х годах американский сенатор Эстес Кефаувер провел ряд слушаний, посвященных деятельности Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ. Он отметил, что некоторые препараты получали сертификат, несмотря на то что не оказывали какого-либо нового положительного эффекта. Наряду с многими другими изменениями он порекомендовал ввести лицензирование лекарственных препаратов с последующим тщательным перелицензированием уже после того, как они будут выпущены на рынок. Однако представители Управления встретили это предложение в штыки, а чиновники Управления здравоохранения все чаще жаловались на давление со стороны фармацевтических компаний. Одно из возможных объяснений такой странной ситуации лежит в раскрытых фактах подкупа должностных лиц: глава одного из подразделений получил 287 000 долларов от фармацевтических компаний, что составляет более 2 млн долларов в пересчете на сегодняшние деньги.¹¹

Сейчас чувство беспокойства в связи с необоснованно сдвинутыми приоритетами возникает при изучении анонимных опросов специалистов, работающих в государственных контрольно-исполнительных органах, хотя давление, которое они испытывают, имеет больше политическую природу, нежели финансовую. Организация с поэтическим названием «Союз обеспокоенных ученых» недавно провела опрос 1 000 ученых, работающих на Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, во время которого 61 % респондентов заявили, что знают о случаях, когда сотрудники их ведомства из Департамента здравоохранения и соцобеспечения или те, что были назначены на должности в Управление по политическим мотивам, необоснованно вмешивались в действия госслужащих этого ведомства или оказывали влияние на действия организации. Пятая часть опрошенных заявила, что их самих «просили по причинам, не относящимся к науке, необоснованно удалить или внести изменения в какие-либо технические данные или переписать свои заключения, составленные для научного документа Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ». Только 47 % респондентов считают, что Управление «регулярно доводит до сведения общественности достоверную информацию без купюр и опущений (в полном объеме)». ¹² Если вы сомневаетесь в компетентности специалистов команды, проводившей опрос, то спешу

сообщить, что Департамент здравоохранения и сощобеспечения провел еще одно сходное исследование два года назад и снова пятая часть всех опрошенных заявила, что на них оказывалось давление при сертификации лекарства, несмотря на наличие сомнений относительно его эффективности и безопасности.¹³

Также есть свидетельства, поступившие от членов самих организаций. Во время изъятия с рынка препарата «Виокс» (Vioxx) в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ приняли несколько спорных решений. Позднее Дэвид Грэхем, помощник директора по науке и медицине офиса по лекарственной безопасности, рассказал комитету финансов Сената США: «Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ стало агентом, действующим в интересах фармакологических компаний. Я присутствовал на сотнях и тысячах совещаний, и как только компания говорит, что она не собирается предпринимать что-либо, Управление идет на попятный. Служащие Управления красноречиво называют фармакологические компании не иначе как „наши партнеры по бизнесу“».

На протяжении многих лет выдвигались различные предложения, как в госорганах можно решить проблему наличия экспертов со связями в фармакологической индустрии. Несомненным, конечно, является то, что их следует полностью исключить из процесса принятия решения, хоть это может привести к возникновению новых проблем: станет трудно найти специалистов, у которых *не было бы* подобного рода связей. И вовсе не потому, что представители академических кругов настолько погрязли в коррупции или все так охочи до денег, а от того, что на протяжении более чем двух десятилетий правительства стран всего мира интенсивно поощряли сотрудников университетов работать совместно с фармакологическими компаниями. По мнению государственных чиновников, такое взаимодействие должно было стать стимулом к прогрессу и снизить расходы на общественный сектор. Поскольку такая ситуация активно культивировалась, было бы странным, если бы теперь нам пришлось всерьез задуматься об исключении наших лучших ученых из числа людей, к которым можно обратиться за помощью при решении вопросов, касающихся эффективности и безопасности. Вопрос, однако, остается. Как мы можем отслеживать и сдерживать возникающий в таких условиях конфликт интересов?

Другое предложение – сделать членство и процедуру голосования на таких советах открытыми. В этом отношении Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ ушло далеко вперед от ЕМА, где членство, голосование и выдача комментариев были тайными с самого начала, хотя за прошедшие годы стали заметны предпосылки к большей прозрачности (на основе уже прочитанного вами вам следует понимать, что не стоит принимать обещание ЕМА за чистую монету, а следует подождать и посмотреть, что произойдет на самом деле). Стоит отметить один момент: я не думаю, что такое нововведение изменит чье-то мнение относительно прозрачности внутри организации. Ведь есть один аргумент в пользу тайных совещаний с предоставлением анонимных комментариев: люди могут высказаться более честно, если уверены, что говорят не для протокола, неофициально.

«Я не должен вам говорить это, – скажет профессор перед аудиторией, которой он доверяет. – Но все в МГВ знают, что это лекарство – полная дрянь, а результаты последнего исследования, не включенные в официальный отчет, также оставляют желать лучшего».

Есть и другие мотивы, заставляющие ведущих чиновников госорганов по сертификации лекарств сомневаться относительно того, кому следует хранить верность. До 2010 года, например, ЕМА заседало в Генеральном директорате по предпринимательству и промышленности Европейской комиссии, а не в Дирекции по здравоохранению, и это обстоятельство наводит на мысль, что политический вектор был больше направлен на получение экономической выгоды в размере 700 млрд долларов благодаря дружественным отношениям с фармацевтическими компаниями, чем на лоббирование интересов пациентов.¹⁴

И в США, и в Европейском союзе деятельность органов сертификации оплачивается

почти полностью фармацевтическими компаниями из средств, которые выделяются на проведение сертификационных мероприятий и выполнение всех предписанных законом условий. До недавнего времени, пока сертификация не стала централизованной и проводимой только ЕМА, это обстоятельство вызывало определенного рода беспокойство в Европе, так как производители лекарств могли выбирать сами, в какой стране подать заявку на прохождение процедуры сертификации, что привело к возникновению чего-то вроде соревнования. В целом такой способ оплаты создавал впечатление, что компании – это клиенты, но не только потому, что они выписывали чеки. Такое изменение в финансировании ввели специально для сокращения сроков сертификации, идя навстречу пожеланиям фармакологических фирм.

Сертификация препарата

Теперь давайте определимся, что же имеют в виду госчиновники контрольно-регулирующих органов под словом «эффективный», когда оценивают положительные стороны нового препарата? Действие каждого препарата часто обсуждается на специально организованных для этой цели переговорах. Для специалистов, искушенных в мастерстве нечестной схватки за получение сертификата на препарат, знание внутренних правил госведомства и его неписаных традиций часто оказывается таким же ценным, как и знание официальных правил. Например, исследование показало, что заявки от больших компаний, у которых больше опыта при получении сертификата, проходят весь процесс быстрее, чем заявки от малых компаний. При этом от компании обычно требуется предоставить результаты двух или трех исследований, в которых принимали участие от тысячи пациентов и более, чтобы показать, что лекарство действительно эффективно.

Именно на этом этапе производители лекарств напускают больше всего тумана. Несмотря на то что идея и суть простого исследования с произвольной выборкой должны быть четко сформулированы, в действительности при проведении сравнений, оценке и измерении эффективности препарата имеют место всякого рода искажения и ложные толкования результатов. Лично для меня вопрос «Какое лекарство действенно?» является самым прямым и имеющим практическое значение для пациента, и он предполагает простой ответ. Больной хочет знать, как можно быстрее и эффективнее вылечить его болезнь.

Единственный способ получить ответ на этот вопрос – сравнить новое лекарство, появившееся на рынке, с лучшим имеющимся на текущий момент препаратом. Однако совсем не этого требуют от фармкомпаний органы по контролю за оборотом лекарственных средств, чтобы допустить новый препарат на рынок. Зачастую даже когда в наличие уже есть ряд эффективных лекарств, чиновники рады, если фармацевтическая компания всего лишь докажет, что новое лекарство лучше, чем ничего. Другими словами препарат должен быть лучше, чем лекарство-пустышка, плацебо, которое не содержит никакого действующего вещества, а производители рады, что планка оказалась такой низкой.

«Лучше, чем ничего»

Такой подход ведет к возникновению серьезных проблем, первая из которых этическая. Совершенно очевидно, что нельзя подвергать пациентов исследованиям, во время которых половине из них дается плацебо, тогда как на текущий момент есть доступный препарат, доказавший свою эффективность, поскольку в этом случае вы сознательно обрекаете половину ваших больных на страдания. Помните, что ваши подопытные не здоровые добровольцы, предоставившие свой организм для экспериментов в обмен на денежное вознаграждение. Вы имеете дело с настоящими пациентами, которые подчас серьезно больны и рассчитывают на избавление от мучений, подвергая себя некоторым неудобствам (при этом надеясь, что эти неудобства не перерастут во что-то более серьезное), и все для того, чтобы врачи расширили свои знания, необходимые для лечения других людей в

будущем.

Более того, если пациенты участвуют в эксперименте, при котором используется плацебо вместо доступного на данный момент эффективного препарата, они страдают вдвойне. Есть очень большая вероятность, что авторы исследований, в которых они участвуют, не пытаются ответить на вопрос, имеющий смысл с точки зрения клинической практики и относящийся к врачебному делу как таковому. Ведь и доктора, и пациенты не просто хотят узнать, лучше ли новое средство, чем вообще ничего, если только речь не идет о какой-нибудь самой абстрактной и отвлеченной дисциплине. Мы заинтересованы в получении ответа на другой вопрос: лучше ли это лекарство того, что уже имеется на рынке на данный момент, а когда препарат сертифицирован, мы ожидаем, по крайней мере, увидеть результаты исследований, которые отвечают на поставленный вопрос.

Но совсем не то пациенты получают в действительности. В работе от 2011 г. были изучены данные, подтверждающие эффективность каждого из 197 новых лекарств, сертифицированных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ между 2000 и 2010 гг., которые были предоставлены на момент согласования выпуска этих препаратов на рынок.¹⁵ Только 70 % всех средств имели информацию, подтверждающую, что эти лекарства более эффективны по сравнению с другими (и это если не учитывать препараты для лечения состояний, от которых на тот момент не было никаких лекарств). По целой трети препаратов отсутствовали данные сравнения с лучшими имеющимися на тот момент лекарствами, а ведь это единственный вопрос, который интересует пациентов.

Как видим, Хельсинкская декларация очень щепетильна в отношении защиты пациентов от ненужной опасности, которой они могут подвергнуться при проведении исследований. Серьезное ограничение на бесконтрольное использование плацебо было введено после поправки от 2000 г., где говорится, что:

...использование препаратов-плацебо приемлемо только при наличии веских оснований и обосновано исчерпывающими научными методическими причинами, такой препарат (плацебо) нужен для определения эффективности или безопасности вмешательства, а пациенты, получающие такие вещества, <...> не должны подвергаться риску получить серьезный или необратимый вред. Должны быть предприняты все меры предосторожности во избежание злоупотребления данным разрешением на использование плацебо.

Читателю будет интересно узнать, что принятие этой поправки обозначило начало процесса, благодаря которому Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ откестилось от Хельсинкской декларации, отказавшись принять ее за основной документ, на который следует опираться при сертификации лекарств в особенности, если речь идет об исследованиях, проводимых за пределами США (как уже описывалось ранее в книге).¹⁶

Та же самая вопиющая проблема неравноценного сравнения препаратов существует и в Европейском союзе.¹⁷ При рассмотрении вопроса о выдаче лицензии на препарат для его выпуска на рынок ЕМА не требует от фармацевтических компаний доказательств того, что это лекарство является лучше, чем имеющееся на текущий момент средство, даже если оно используется повсеместно. Нужно всего лишь показать, что этот препарат лучше, чем отсутствие всякого лекарства. Исследование от 2007 г. показало, что только в половине случаев препараты, на которые были выданы сертификаты между 1999 и 2005 гг., сравнивались с другими лекарствами на момент выпуска их на рынок (со стыдом следует отметить, что были опубликованы и находятся в открытом доступе для врачей и пациентов результаты только одной трети таких исследований).¹⁸

Многие исследователи высказываются за интенсивное освещение проблемы подхода к лицензированию лекарств, которое проводится под девизом «Лучше, чем что-то», и призывают доводить ее суть до общественности как можно активнее.

В идеале в инструкции, которую пациенты получают в коробке с лекарством, должна стоять соответствующая отметка. Ведь выпуск инструкции к медикаментам – это единственный этап лицензирования лекарства и работы с компаниями, который государственные госорганы полностью контролируют. В одной из недавних статей была предложена простая формулировка: «Несмотря на то что было отмечено, что препарат снижает кровяное давление более эффективно, чем плацебо, не было предоставлено доказательств его большей эффективности по сравнению с другими лекарствами той же самой группы». 19 Предложение было проигнорировано.

Косвенные или суррогатные эффекты

Контроль использования плацебо – не единственная проблема, возникающая при исследованиях, которые проводятся с целью получения маркетингового сертификата. Часто лекарства лицензируются, несмотря на то что исследования не подтвердили их прямого выраженного эффекта, направленного, к примеру, на купирование сердечного приступа или предотвращение смерти. Вместо этого выдается сертификат в связи с проявленными положительными косвенными или суррогатными эффектами, такими как улучшение биохимии крови, показатели которой очень слабо или лишь теоретически связаны с реальными страданиями и смертью, а именно их пациенты и хотят избежать.

Лучше всего прояснить ситуацию на примере. Статины – лекарства, которые снижают уровень холестерина, однако их принимают не для того, чтобы снизить этот показатель, отображающийся в данных анализа крови: эти препараты принимают, чтобы снизить риск сердечного приступа или смерти. Именно предотвращение сердечного приступа и снижение вероятности наступления смерти являются показаниями к назначению препарата, а снижение уровня холестерина – всего лишь косвенный эффект, возникающий в процессе действия лекарства, то есть нечто, что, как мы надеемся, сопровождает прямой эффект препарата. При этом между суррогатными и прямыми эффектами может не быть ярко выраженной связи, либо она может отсутствовать вовсе.

Часто есть обоснованная причина использовать косвенный эффект лекарства как показатель, подтверждающий наличие прямого действия лекарства, по крайней мере, применительно для некоторых данных. Люди умирают долго, и это одна из основных проблем при проведении исследований, прошу прощения за такую крамольную мысль. Поэтому если вы хотите получить ответ быстро, вы не можете ждать, сидя у постели пациента, пока у него случится приступ или наступит смерть. В таких обстоятельствах косвенный эффект от лекарства, проявляющийся в положительном влиянии на показатели биохимии крови, может считаться обоснованным для назначения такого препарата для предотвращения смерти в качестве временной меры. Однако вам все равно придется провести длительные исследования на определенном этапе, чтобы подтвердить вашу догадку о связи косвенного и прямого эффекта. К сожалению, компании, которые пока что являются крупнейшими спонсорами исследований лекарств, либо нацелены на получение прибыли в кратчайшие сроки, либо стремятся получить разрешение на допуск лекарства на рынок как можно скорее, либо хотят получить результаты до того, как срок действия принадлежащего им патента на лекарство закончится.

Это представляет собой большую проблему для пациентов, так как благоприятное действие лекарства на суррогатные точки клинической эффективности часто не говорит о наличии эффекта от препарата на конечные точки, то есть на саму болезнь. В действительности история медицины полна примеров, когда все оказывается совсем наоборот.

Пожалуй, самый показательный и известный случай произошел во время исследований лекарств против сердечной аритмии, во время которых было протестировано три препарата на предмет проверки возможности предотвращения внезапной смерти пациентов, находившихся в высокой группе риска, так как у них наблюдалось нарушение сердечного

ритма.²⁰ Лекарства предотвращали развитие аритмии, поэтому медики подумали, что они, должно быть, действенные. На препараты был выписан сертификат, и они были выпущены на рынок с предписанием назначать для снижения риска неожиданной смерти у пациентов, страдавших нарушением частоты сердечного ритма. И доктора не скупилась выписывать их. Когда была проведена необходимая проверка с целью измерения количества смертей, исследователи почувствовали себя немного не в своей тарелке: препараты повышали риск смерти до такой невероятной степени, что проверку было решено прекратить уже на начальной стадии. Оказывается, доктора щедро прописывали пациентам таблетки, которые убивали их. Было подсчитано, что от прописанных лекарств умерло более 100 000 человек.

Даже если сами по себе препараты не повышают риск наступления смерти в значительной мере, иногда лекарства, которые облегчают симптомы, оказывая суррогатный эффект, просто никак не влияют на конечную точку клинической эффективности, в достижении которой заинтересован пациент, и поэтому не выполняют свое прямое назначение. Доксазозин – дорогой, качественный препарат для контроля кровяного давления. Он чрезвычайно эффективно снижает показатели по давлению в кабинете врача и действует почти так же хорошо, как и хлорталидон – простое, изобретенное много лет назад лекарство, используемое для снижения кровяного давления, срок действия патента на которое истек давным-давно. По прошествии некоторого времени была проведена проверка с целью сравнения прямых и суррогатных (сопутствующих), реально измеряемых эффектов этих двух препаратов, оказываемых на симптомы сердечной недостаточности. При исследовании использовались правительственные фонды, так как ни одна компания не имела финансовых интересов в проведении подобного рода изысканиях. Его пришлось прекратить на ранних стадиях, так как пациентам, принимавшим доксазозин, стало значительно хуже.²¹ Производитель доксазозина, компания Pfizer, запустила грандиозную маркетинговую кампанию, поэтому едва ли были заметны какие-либо изменения в частоте использования этого препарата.²² Я опишу эту рекламную кампанию далее.

Можно привести много примеров лекарств, эффективность которых подтверждалось лишь на основе суррогатных эффектов. Пациент, страдающий диабетом, больше всего беспокоится о сохранении своей жизни. Он думает о том, как предотвратить возникновение различных осложнений: диабетической стопы, проблем с работой почек и ухудшением зрения и прочих сопутствующих недугов. Его беспокоит уровень сахара в крови и набор веса, так как это важные индикаторы того, что диабет находится под контролем. Однако все эти страхи ничто по сравнению с основным вопросом: какое из лекарств на самом деле снижает риск наступления смерти? Сегодня на рынке можно найти много новых лекарств разного рода от диабета. Рецепторные препараты класса глюкагоноподобный пептид-1, например, любят выписывать многие врачи. Если посмотреть на последний систематический обзор достоинств группы этих лекарств, опубликованный в декабре 2011 года (один из них просто оказался у меня под рукой – в нем могло бы быть указано любое количество препаратов), то можно увидеть, что эти препараты снижают уровень сахара в крови, кровяное давление, уровень холестерина, и все бы, казалось, хорошо,²³ однако никто никогда не проверял, действительно ли они спасают людей от смерти, а ведь именно об этом думают больные, принимающие такие средства.

Все вышесказанное относится также и к побочным эффектам. «Депро-провера» (Depo-Provera) – сравнительно хороший контрацептив, однако есть опасения, что он повышает риск переломов. Исследования препарата были больше сконцентрированы вокруг определения плотности минерального состава кости, а не на оценке фактической возможности переломов.²⁴ Когда фармацевтическая компания подает заявку на сертификацию лекарства для выпуска на рынок, госорганы, выдающие сертификат, часто разрешают фирмам предоставлять доказательства эффективности препаратов, базируясь только лишь на одной оценке суррогатных эффектов. Для ускоренной процедуры сертификации лекарств, считающихся первыми в новом классе препаратов либо использующихся для лечения недугов, для которых в настоящий момент нет никакого лечения, госорганы могут позволить

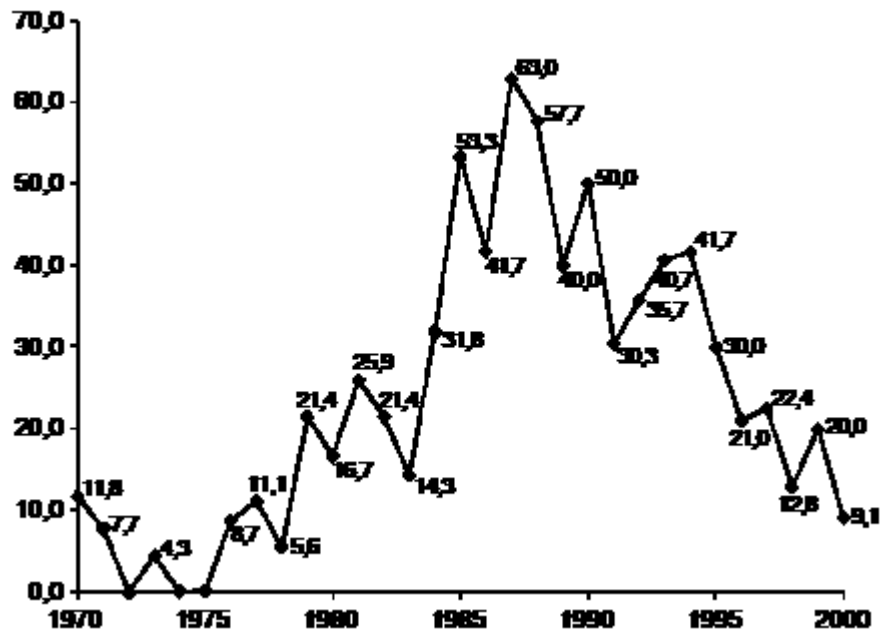
фармацевтической компании ограничиться лишь оценкой суррогатных эффектов, пусть они и едва были подтверждены. Это означает, что были проведены лишь кратковременные исследования для выяснения, насколько хорошо лекарство влияет на снятие действительной причины болезни. В свете этого стоит помнить, что в приведенных выше примерах, где говорилось об искаженной информации, сбивающей пациентов с толку, речь шла о суррогатных эффектах, которые считаются «хорошо подтвержденными». Было бы неплохо, если бы выпуск лекарства на рынок был только началом истории, отмашкой, после которой разрешено начать осторожно прописывать лекарство, параллельно ведя более широкий мониторинг реальных полезных эффектов препарата. К сожалению, как вы скоро сами убедитесь, все обстоит совсем не так.

Ускоренная сертификация

На сбор и оценку фактов, подтверждающих эффективность лекарств, во время исследования уходит много времени, но госорганам по контролю и сертификации медикаментов приходится лавировать между несколькими противодействующими силами. Работники здравоохранения, следящие за общественным здоровьем, часто склонны тщательно проверять, было ли предоставлено достаточное количество качественных материалов, подтверждающих эффективность нового продукта. Отчасти потому, что многие новые лекарства очень похожи по действию на те, что уже имеются в наличии, и лишены новизны, а также потому, что период предварительной сертификации – это время, когда требования, предъявляемые к проведению фармацевтическими компаниями обязательных исследований, чаще всего выполняются ими в полной мере.

Сами компании-производители лекарств тем временем хотят выпустить препарат на рынок как можно быстрее и затратить на это как можно меньше средств. Дело не только в желании поскорее начать получать прибыль, но и в страхе потерять какую-то ее часть. Ведь часы уже запущены, срок действия патента неуклонно начинает сокращаться еще до того, как начинается процесс сертификации. О преимуществах получения коммерческой выгоды сообщают в недвусмысленной форме правительству, которое подстегивает контролирующие органы, требуя побыстрее выдать сертификат, и часто для высшего руководства эффективность работы ведомства измеряется скоростью выпуска того или иного документа.

Последствия такого подхода, прямо скажем, вызывают беспокойство. Такое отношение наводит на мысль, что качество предоставленных данных, подтверждающих действенность препарата, – не единственный фактор, влияющий на выдачу сертификата. На протяжении десятилетий, например, оценка деятельности Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ измерялась тем, сколько препаратов было лицензировано организацией в каждом календарном году.²⁵ Это привело к возникновению такого явления, которое получило название «эффект декабря», когда большая часть сертификатов выдавалась чиновниками соответствующих госорганов впопыхах в течение последних нескольких недель перед Рождеством. Если составить график выдачи сертификатов, выданных в декабре каждого года в течение 30 лет (см. ниже, Карпентер, 2010 г.), можно увидеть масштаб, который приняло это явление, а также отследить период еще более лояльного отношения к фармацевтическим компаниям, наступивший во времена правления президента Рональда Рейгана (1981–1989 гг.) Если бы выдача сертификатов была сбалансирована на протяжении всего года, было бы видно, что каждый месяц выдается только по 8 % от числа всех лицензий. В конце 80-х пропорция их выдачи в декабре выросла более чем на половину, и трудно поверить, что нужные разрешения выдавались сразу после того, как оценка препаратов только-только заканчивалась.



Данные по выдаче сертификатов на новые молекулярные соединения (%) в декабре 1970–2000 гг.

О наличии этой неблагоприятной тенденции свидетельствует также то, что продолжительность периода сертификации препаратов значительно сократилась по всему миру: в США количество дней, в течение которых получалась лицензия, с 1993 года уменьшилось наполовину (до этого сроки также неоднократно урезались), а в Великобритании период рассмотрения сократился еще больше – с 154 рабочих дней в 1989 году до 44 дней десятью годами позже.

Было бы ошибочно думать, что представители фармацевтических компаний – единственные люди, кто оказывает давление на контролирующие госорганы с целью ускорения процесса выдачи сертификата. У пациентов тоже иногда создается впечатление, что их лишают доступа к лекарствам, тем более, когда они находятся в безвыходном положении. Так, например, в 80-х и 90-х годах основная сила, влияющая на решения госведомств по контролю за медикаментами, исходила от союза, созданного компаниями и активистами из числа больных СПИДом, таких как члены группы «Действуй!».

Это было время, когда ВИЧ и СПИД появились словно бы из ниоткуда, и молодые, здоровые гомосексуалисты начали заражаться опасным вирусом и умирать сотнями, в то время как лечения от болезни не было. «Нам плевать! – заявляли они. – Нам все равно, если препараты, эффективность которых еще не проверена, могут убить нас. Мы хотим принимать эти лекарства. Ведь мы все равно умираем». Потерять несколько месяцев жизни из-за того, что непроверенный на текущий момент препарат оказался опасным, ничто по сравнению с попыткой спасти свою жизнь. В преувеличенной и утрированной форме активисты сообщества ВИЧ-инфицированных приводили пример лучшего стимула, который заставлял людей соглашаться на участие в клинических исследованиях. Они были готовы пойти на риск в надежде на то, что для них или хотя бы для их товарищей в будущем создадут хоть какое-то лекарство. Для достижения поставленной цели они блокировали уличное движение на Уолл-Стрит, устраивали марши на площади перед штаб-квартирой Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ в Роквилле (штат Мэриленд) и неустанно организовывали различные кампании, направленные на ускорение выдачи сертификатов на необходимые им лекарства.

В результате этой кампании был введен ряд постановлений, позволивших проводить ускоренную процедуру сертификации для некоторых новых лекарств. Данное законодательство должно было применяться, когда речь шла о лекарствах, решающих

вопросы жизни и смерти, в ситуациях, когда другого доступного препарата на тот момент не существовало. С момента принятия нового акта прошло уже 10 лет, но, к сожалению, как можно увидеть, его требования применяются к совсем другим случаям.

Мидодрин

После того как лекарство сертифицировано, очень редко случается ситуация, когда госорганы решают изъять его с рынка, особенно если речь идет всего лишь об отсутствии эффективности лекарства, а не о высокой смертности пациентов в результате вызываемых им побочных эффектов. Но даже если изъятие какого-либо препарата и происходит, госорганы удаляют его с рынка с огромной задержкой.

Мидодрин – препарат, используемый для лечения ортостатического коллапса, состояния, при котором падение кровяного давления вызывает у человека головокружение, когда тот пытается встать.²⁶ Хотя такое состояние, несомненно, вызывает определенного рода дискомфорт у пациентов, страдающих этим недугом (во время приступа пациенты подвергаются повышенному риску, так сказать, потерять равновесие и упасть, у них кружится голова), оно все же не входит в число болезней, которые принято считать серьезными или представляющими угрозу для жизни человека. Более того, серьезность недуга и его место в ряду отдельных медицинских заболеваний варьируются в зависимости от страны и принадлежности пациента к культурному слою. Однако ввиду того, что ранее не было никаких лекарств для лечения данной болезни, в 1996 году стало возможно провести мидодрин по ускоренной схеме сертификации лекарственных препаратов с предоставлением слабых подтверждающих данных, заручившись предварительно обещанием компании провести позднее дополнительные исследования.

По сути дела мидодрин был сертифицирован на основе результатов трех незначительных и кратковременных исследований (два из них длились всего два дня), при которых многие люди, принимающие данный препарат, выбывали из процесса навсегда. Результаты проведенного исследования показали, что косвенная эффективность препарата была низкой (он слабо влиял на изменение кровяного давления, когда пациенты вставали), выраженного действия на конечную цель – устранение головокружения, улучшение качества жизни, отсутствие обмороков и т. п. – зафиксировано вообще не было. Вследствие этого, когда мидодрин был сертифицирован по ускоренной программе, производителю, компании Shire, пришлось пообещать провести дополнительные исследования после выпуска лекарства на рынок.

Проходили годы, но исследований с удовлетворительными результатами так и не было проведено. В августе 2010 года, *14 лет спустя*, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ объявило, что если компания Shire наконец не предоставит обязательные данные, подтверждающие, что мидодрин помогает смягчить симптомы болезни и улучшает качество жизни пациентов, вместо данных по кровяному давлению пациентов за один день исследования, то препарат будет изъят с рынка навсегда.²⁷ Такое заявление звучало достаточно агрессивно и должно было в конечном счете принудить компанию выполнить выдвинутые условия, но этот ультиматум вызвал диаметрально противоположный эффект. Представитель компании просто ответил: «Хорошо». Тем временем срок действия патента на лекарство уже истек, и теперь любая фармацевтическая фирма могла заняться его производством. В самом деле, видно, что в то время как компания Shire на сегодняшний день продала всего 1 % от всего объема мидодрина, Sandoz, Apotex, Mylan и прочие компании продали остальные 99 %. На таком тесном рынке от продажи этого лекарства нельзя было выручить большой прибыли, и конечно же не было никаких причин, заставляющих какую-либо компанию инвестировать средства в исследования, которые помогут другим фирмам продавать тот же самый продукт в гораздо больших объемах. 14 лет спустя после сертификации мидодрина в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ поняли, что иногда

наступает такой момент, когда убирать лекарство с рынка просто становится слишком поздно.

Но на этом история не заканчивается. Неожиданно люди, употребляющие мидодрин, и представители пациентов объединились и образовали настоящую армию, а во главе этого войска встали политики. Выяснилось, что в одном только 2009 году на мидодрин было выписано 100 000 рецептов. Страждущим это лекарство было нужно, как воздух, так как это был единственный доступный препарат для лечения их недуга. Если всем компаниями запретят производить лекарство, а сам препарат изымут с рынка, произойдет катастрофа. Тот факт, что до сегодняшнего дня не было проведено ни одного исследования, подтверждающего наличие конкретной пользы, не имел значения: шарлатанские снадобья, которые используют в своей практике гомеопаты, привлекают толпы фанатично преданных им поклонников, несмотря на то что гомеопатические средства по определению вообще не содержат никаких действующих веществ, а проведенные всеобъемлющие исследования доказали, что такого рода «лекарства» ничуть не лучше, чем плацебо⁴. Однако пациентам, сидящим на мидодрине, было все равно, что там выяснилось в результате исследований. Они-то «знали», что лекарство действует, и уповали на его силу с истовостью настоящих верующих. А теперь правительство собирается отнять у них любимые таблетки из-за какого-то непонятого административного нарушения. Что за суррогатный эффект? Должно быть, эта фраза звучала для них как пустой набор звуков и не имела ничего общего с правом на лекарство, которое они отстаивали.

Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ пришлось пойти на попятный и оставить препарат на рынке. Со скрипом продолжились переговоры по поводу проведения дополнительных исследований, но у Управления не было почти никаких рычагов давления на какую-либо из компаний, выпускающих препарат. Почти 20 лет спустя после того, как мидодрин был разрешен к продаже как необходимое, исключительное лекарство, фармацевтические компании все еще обещают провести нужные исследования. На 2012 год никаких результатов так и не было опубликовано. Данный случай представляет собой серьезную проблему, которая выходит далеко за пределы изучения этого отдельного и довольно заурядного лекарства. Счетная палата Конгресса США в 2009 году провела проверку деятельности Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, касающуюся неудачных попыток заставить фармацевтические компании провести дополнительные исследования такого рода, и результаты ее выглядели неутешительно. Между 1992 и 2008 гг. 90 препаратов были сертифицированы по ускоренной схеме на основе одних лишь проявленных суррогатных эффектов. При этом фармацевтические компании приняли на себя обязательства провести в общей сложности 144 исследования данных лекарств. На момент 2009 г. было проведено только два из трех исследований.²⁸ Ни одно лекарство не было изъято с рынка из-за того, что его производитель не предоставил исчерпывающих данных исследований.

Британский ученый, социолог Джон Абрахам сделал больше, чем кто бы то ни было, чтобы пролить свет на традиции и процедуры прохождения сертификации, принятые в государственных контрольных органах по надзору за медикаментами в разных странах мира. Он пришел к выводу, что ускоренная процедура получения сертификата просто является частью общей тенденции, направленной на дестабилизацию процесса выдачи лицензий, которая на руку фармацевтическим компаниям. Будет полезно изучить хотя бы один из случаев, исследованием которого он занимался совместно со своим коллегой Кортни Дэвисом, чтобы понять, как госорганы по надзору и контролю за медикаментами в разных странах мира взаимодействуют с наиболее возможными кандидатами, желающими пройти процедуру ускоренной сертификации.²⁹

Гефитиниб (название бренда – «Иресса») – противораковый препарат, выпускаемый

⁴ Если читателю интересно, то данная проблема была освещена в моей предыдущей книге «Обман в науке».

компанией AstraZeneca для безнадежных пациентов, у которых больше не осталось другого выбора. Он был одобрен к применению при немелкоклеточном раке легких – серьезном диагнозе, несущем угрозу для жизни пациента, поэтому он был разрешен к выпуску как препарат для схемы третьей линии, применяемой после того, как все остальные лекарства уже не помогают. Ускоренная процедура сертификации этого лекарства была проведена частично благодаря кампании, устроенной пациентами, наподобие той, что организовывали больные СПИДом, под давлением которых было принято законодательство об ускоренной процедуре сертификации лекарств. Данный случай также представляет интерес, поскольку AstraZeneca и в самом деле провела дополнительные исследования после выпуска препарата на рынок, что достаточно нехарактерно для производителя медикаментов (исследования подобного рода были проведены лишь с 25 % препаратов, рассмотренных в исследовании Абрахама).

Для стандартной процедуры сертификации препарата от рака легких нужно показать наличие значительной динамики либо в увеличении продолжительности жизни пациентов, либо в снятии симптомов. Но присутствие так называемой «реакции опухоли» (сокращение новообразования в размерах, заметное на снимке – типичный суррогатный, сопутствующий эффект, оказываемый противораковыми препаратами) может быть использовано для прохождения ускоренной процедуры сертификации лекарства. После того как она пройдена, компании необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить, действительно ли лекарство приносит улучшения, значимые для пациентов.

Изначально компания AstraZeneca предоставила результаты небольшого исследования, которые подтверждали уменьшение размеров опухоли на 10 % при применении препарата «Иресса». Чиновники Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ нашли этот факт неубедительным, особенно после того, как выяснилось, что в исследовании принимали участие пациенты с аномально низкой скоростью роста новообразований, чем обычно наблюдается у среднестатистических онкологических больных. Однако компания настаивала на своей правоте и начала более масштабные исследования для оценки воздействия препарата на увеличение продолжительности жизни пациентов. Предполагалось закончить исследования после того, как препарат будет сертифицирован, но на самом деле работы завершились до этого. Исследования показали, что препарат не оказывает какого-либо значимого и ощутимого воздействия на продление жизни больных. Более того, выводы второго исследования опровергали утверждения первого, малого исследования: сокращения размеров опухоли зафиксировано не было. Один из ученых, сотрудник Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, описал результаты достаточно нелестно: «2000 пациентов заявили, что препарат не работает, и лишь 139 сказали, что „Иресса“ принесла им значительные улучшения».

В то же самое время в рамках «программы расширенного доступа» препарат давался 12 000 других пациентов, находящихся на грани жизни и смерти и не имеющих никакой альтернативы. Нет ничего необычного в том, что организм некоторых пациентов не реагирует ни на какие другие препараты, поэтому такие люди считаются неподходящими для клинических исследований (хотя я бы поспорил с утверждением, что во всех исследованиях в идеале должны принимать участие исключительно пациенты, подходящие для лечения, поскольку мы выполняем их, пытаясь ответить на вопрос, работает ли препарат на настоящих пациентах). Такие программы стоят компаниям денег, однако благодаря им организация получает хорошую поддержку со стороны отчаявшихся людей, их семей и организованных групп больных.

В настоящее время госорганы, как и многие общественные организации, уделяют особое внимание «участию в общественной жизни», и это похвальное стремление, если все мероприятия проводятся должным образом. Однако организация акций не может служить хорошим примером участия в общественных процессах и общественной жизни. Масштабные, правильно проведенные, честные тесты препарата «Иресса» показали, что он

не более эффективен, чем пилюля-пустышка, подслащенная сахаром и не содержащая никакого действующего вещества. Однако многие умирающие пациенты, принимавшие участие в исследовательских программах с расширенным доступом, которым лекарство давалось бесплатно, приезжали с целыми группами поддержки специально для того, чтобы предоставить в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ неопровержимые доказательства эффективности препарата. По их мнению, это было «чудесное лекарство». Как они заявляли, оно «на многие световые годы обгоняет все остальные препараты, которые были до него». «„Иресса“ начинает устранять симптомы рака уже через 7 дней. За три месяца опухоль уменьшилась на 90 %», – сказал один из больных. Неизвестно, было ли это утверждение преувеличением, самообманом или откровенной ложью, однако реальность такова, что в результате честных исследований выяснилось, что препарат не оказывает никакого эффекта на новообразования. При этом отчаявшиеся пациенты не согласились с выводами исследования и продолжали настаивать на своем, выражая свои аргументы в простой и безыскусной форме: «Иресса» спасает и будет спасать миллионы жизней. Такие представления сложились у людей, по всей вероятности, под влиянием совпадения эффекта плацебо и естественного спада симптомов, который знаком всем больным. Но, похоже, это не имело никакого значения.

Когда комитет, наделенный правом сертификации лекарства, провел голосование, выяснилось, что соотношение «за» и «против» составляет 13/3 в пользу «Ирессы».

Сложно сказать, какой можно урок извлечь из этого случая. Ведь результаты голосования идут вразрез не только с данными исследования суррогатных эффектов препарата, но и с результатами более обширных исследований, не выявивших никакого положительного эффекта лекарства на физические показатели опухоли или увеличение продолжительности жизни пациентов. Но все мы люди, и поэтому сложно изъять из оборота лекарство, когда перед вами выложены свидетельства его действенности, предоставленные людьми, которые находятся на грани жизни и смерти. Один из ученых Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ сказал Джону Абрахаму, когда тот выполнял свое исследование: «Свидетельства пациентов, несомненно, оказывают влияние на выбор членов комитета при голосовании. Вот что доказала „Иресса“». Нескольким из этих пациентов компания AstraZeneca выплачивала определенное вознаграждение, чтобы те могли посещать заседания консультационного комитета Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ. Мы можем только догадываться, присутствовали ли на этих заседаниях больные, которым препарат «Иресса» не помог, и были ли они готовы совершить перелет через всю страну, чтобы высказать собственное мнение против него. Возможно, что нет. Возможно, к тому времени они уже умерли.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ могло бы игнорировать точку зрения экспертного комитета, что, возможно, было бы более мудрым решением. И дело даже не в подтвержденном отсутствии положительного эффекта от препарата. Ведь были еще и отчеты из Японии касательно смертельных случаев от пневмонии, вызванной употреблением «Ирессы», количество которых составляло 2 %, а треть пациентов из этой группы умерла в течение двух недель. Однако Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ все равно выдало разрешение на дальнейший выпуск лекарства. Компанию AstraZeneca заставили провести еще одно исследование с участием 1700 пациентов, которое снова не выявило никаких преимуществ препарата по сравнению с плацебо. «Иресса» осталась на рынке.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ сделало рассылку писем, где информировало, что новым пациентам не следует давать «Ирессу». При этом препарат остается на рынке и прописывается врачами, иногда достаточно беспорядочно, под воздействием результатов маркетинговых исследований, в силу привычки, из-за знакомств, слухов и ввиду недостатка ясной информации. «Ирессу» продолжают прописывать новым пациентам. И препарат по-прежнему остается на рынке.

Глядя на соотношение исследований, проведенных до и после сертификации, можно заметить, что дополнительные исследования, затребованные госорганами по контролю за распространением медикаментов после того, как препарат появляется на рынке, часто не проводятся. Некоторые особо циничные врачи скажут вам, что неэффективные лекарства обычно чаще попадают на рынок. Однако примеры с мидодрином и «Ирессой», по моему мнению, можно назвать двумя случаями, которые всесторонне освещают сложившуюся ситуацию. Ускоренная процедура сертификации не используется для того, чтобы выпустить на рынок лекарства, которые требуются экстренно, для скорейшего использования и быстрой оценки. Дополнительные исследования не проводятся. Все эти программы ускоренной сертификации – сплошной туман.

Влияние на инновации

Как мы убедились, госорганы по сертификации и контролю за распространением медикаментов не требуют, чтобы новые лекарства были особенно действенными либо показывали улучшение параметров здоровья пациентов по сравнению с теми препаратами, что были выпущены ранее. Они даже не требуют, чтобы лекарства были эффективными. Это обстоятельство привело к интересным последствиям на рынке, распространившимся довольно широко, так как такие сниженные требования означают, что у компаний нет достаточно сильной мотивации для выпуска новых лекарств, которые улучшают качество жизни пациентов. Из всех историй, приведенных в этой книге, можно сделать один вывод: фармацевтические компании адекватно реагируют на стимулы, а когда эти стимулы перестают работать, вслед за этим снижается и эффективность работы производителей медикаментов.

Для того чтобы проверить, являются ли новые лекарства инновационными в своей группе, нам придется исследовать все лекарства, выпущенные за определенный период времени. Именно это и сделали итальянские исследователи в своей недавно проведенной работе.³⁰ Они взяли каждый препарат, воздействующий на центральную нервную систему, который был разрешен к выпуску на рынок с первого дня, когда Европейская комиссия по контролю за лекарственными средствами начала сертифицировать препараты, и посмотрели, представляет ли каждый из них новинку в каком-либо отношении.

Как и можно было ожидать, ученые столкнулись с рядом серьезных затруднений при оценке данных, предоставленных в качестве подтверждения эффективности лекарств. Информация, собранная в ходе проверки сертифицированных препаратов, подтверждала всего лишь то, что эти лекарства были лучше, чем плацебо. В отчетах о проведенных проверках отсутствовала важная информация: например, не было четких данных о количестве людей, выбывших из эксперимента в течение каждого исследования. Эти цифры очень важны, так как помогают оценить непереносимость препарата некоторыми больными из-за побочных эффектов. Также наблюдались серьезные нарушения при проведении самих экспериментов. Продолжительность большинства из них (75 из 83) была маленькой. Количество участников также было ограничено. Ни в одном из предоставленных к рассмотрению исследований не участвовало достаточно много людей, для того чтобы можно было точно описать разницу между доступным на текущий момент способом лечения и новым, даже в тех редких случаях, когда проводившие проверку медики пытались это сделать.

Исследователи сделали вывод, что суть проблемы была очевидной: если по правилам не требуется, чтобы компания доказала превосходство нового лекарства перед другими, выпущенными ранее, то вряд ли фармацевтическая индустрия начнет выпускать препараты все лучшего качества и эффективности.

Этот факт подтверждается тенденцией, при которой компании начинают выпускать лекарства «как у всех». Если вы вспомните, в предыдущей главе говорилось, что разработка совершенно новой молекулы с абсолютно новым механизмом действия на организм –

достаточно рискованный и сложный бизнес. Поэтому стоит только одной компании выпустить на рынок какой-нибудь препарат, другие тотчас же попытаются выпустить свой вариант того же самого лекарства. Именно по этой причине существует такое множество антидепрессантов из класса, известного как «ингибиторы обратного захвата серотонина». Разработка лекарств подобного рода, по сути, представляет собой беспроигрышный вариант.

Часто такие лекарства «как у всех» не приносят существенной пользы для пациента, поэтому большинство людей считает их бесполезными, не стоящими того, чтобы тратить деньги на их разработку и подвергать потенциальных участников исследования риску ради выгоды отдельных компаний, а не во имя прогресса в медицине. Я не могу полностью согласиться, что такой подход абсолютно правильный: среди всех медикаментов данного класса одно средство всегда лучше, чем другое, либо оказывает меньше неблагоприятных побочных эффектов, так что в этом отношении выпуск таких лекарств-братьев иногда может оказаться обоснованным. С другой стороны, мы не знаем, какие совершенно новые лекарства были бы созданы компаниями, если бы от них извне требовали, чтобы каждый новый препарат был лучше, чем сходные с ним лекарства, выпущенные до него. Сложно выбрать какие-либо факторы за или против, и я никогда не был полностью удовлетворен ни одной экономической моделью для стимуляции инноваций, представленной какой-либо из сторон.

Однако, отслеживая путь таких лекарств-братьев, можно увидеть, что рынок работает не совсем так, как мы, люди, которые платят за услуги здравоохранения, хотим, чтобы он работал.³¹ Например, покупатель ожидает, что присутствие большого числа конкурирующих между собой лекарств на одном рынке должно привести к снижению цен, но экономический анализ с использованием данных рынка Швеции показал, что лекарства, не имеющие преимуществ друг перед другом, по мнению Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, поступают на рынок по одинаковой цене. Другой случай – цена лекарства под названием циметидин против язвы желудка. Выяснили, что он вдруг стал дороже ранитидина, принадлежащего к той же группе препаратов, который появился на рынке недавно. Цена и того, и другого продолжала повышаться, даже когда появились аналогичные препараты – фамотидин и низатидин.

Возможно, значительно прояснит ситуацию недавняя история лекарств из другого класса, ингибиторов протонного насоса, используемых для лечения отрыжки и изжоги. Данные проблемы принадлежат к числу самых распространенных, поэтому это прибыльное направление для производителей лекарств, а одним из самых выгодных препаратов в данной группе был омепразол. Около 10 лет назад он приносил AstraZeneca 5 млрд долларов ежегодно, что составляет около трети от общей выручки компании от всех лекарств. Однако срок действия патента на препарат заканчивался, а как только у остальных производителей появится право делать собственные таблетки с содержанием того же самого действующего вещества, прибыль упадет. И тогда AstraZeneca создала лекарство-копию.

Это интересное решение, новое воплощение оригинальной идеи. Такие препараты действуют сходным образом со старыми лекарствами. Лекарства-копии содержат ту же самую молекулу того же вещества, запущенного на рынок для лечения прежней болезни, но лишь с одной разницей.

Сложные молекулы, из которых состоят лекарственные препараты, могут существовать в двух зеркальных формах – с левой и правой конфигурациями, – которые называются энантиомерами. Химическая формула каждой из этих двух форм одинаковая, и в каждой из них находятся одинаковые атомы, расположенные в том же порядке, присоединяющиеся к тем же частям и составляющие такие же кольца. Единственное различие состоит в том, что определенный изгиб цепи в одном энантиомере идет в одну сторону, а в другом – в другую. Подобным образом похожи друг на друга левая и правая перчатки: они сделаны из того же материала, весят столько же, но являются зеркальной копией друг друга. Однако «левосторонняя» и «правосторонняя» версии лекарства могут обладать несколькими разными свойствами. Может быть, молекула лучше контактирует с рецептором и начинает оказывать свое влияние, если она имеет правостороннюю конфигурацию. Может

быть, она хорошо подходит к захватному механизму ферментов, который расщепляет ее, только если имеет левостороннюю организацию. В зависимости от конфигурации молекулы эффект на организм будет разным. Недавно с увеличивающейся быстротой фармацевтические компании начали выпускать препараты, в которых действующее вещество состоит из молекул только одного энантиомера с правосторонней конфигурацией, и в этом случае пациенты покупают, так сказать, «правосторонний вариант» уже существующего лекарства. Компании утверждают, что это новое лекарство, и поэтому прибавляют целый новый срок к своему патенту, увеличивая тем самым прибыль.

Такой ход может стать очень удачным в финансовом отношении. Обычно на такие лекарства проще получить разрешение для выпуска на рынок, так как смешанная форма препарата уже была сертифицирована, а у компании есть результаты множества исследований, доказывающих, что эта форма лекарства – лучше, чем ничего. Вторая задача – убедить людей, что лекарство, состоящее из молекул одного энантиомера, лучше, чем смешанная разновидность препарата, и это уже дело департамента по маркетингу. К тому же в формальном отношении новый препарат не станет объектом пристального внимания госоргана по контролю.

Но если молекулы с разной конфигурацией и правда могут обладать различными свойствами и оказывать разное воздействие на организм, не вызовет ли это у людей сомнения относительно обновленной версии существующего лекарства с одиночным энантиомером действующего вещества и намерений фармацевтической компании продлевать патент? Во-первых, различие между одной и другой версией препарата незначительно, так что все сомнения относительно лекарств-братьев также относятся и к лекарствам, представляющим зеркальные копии самого себя. Также играет роль и вопрос времени: удивительно то, что компании часто выпускают лекарства-копии ближе к концу срока действия патента оригинального лекарства. Также важно помнить, что идеальных лекарств не бывает и что даже средство, оказывающее положительный эффект, может иметь побочные эффекты. Выпуск флуоксетина с правосторонней конфигурацией энантиомера («Прозак») вроде бы оказался хорошим ходом: у него был больший срок действия, чем у оригинального препарата, благодаря чему эту разновидность антидепрессанта можно было принимать по одной таблетке в неделю, а не раз в день. Но также выяснилось, что он вызывает удлинение QT-интервала кардиограммы, то есть изменения в электрических потенциалах работы сердца, которые связаны с такими проблемами, как повышенный риск внезапной смерти. Наконец, что поражает больше всего, наряду с этими дополнительными возможными рисками новый препарат с односторонним энантиомером часто не проявлял значительно лучших свойств, чем смешанная версия, а был намного дороже ее.

Давайте взглянем на омепразол, популярное средство от изжоги. Компания AstraZeneca знала, что начиная с 2002 года она будет терять по 5 млрд долларов в год, треть дохода, что станет катастрофой для финансовой стабильности всей организации и приведет к падению стоимости ее акций на бирже. Но в 2001 году организация выпустила на рынок препарат эзомепразол, что стало очень успешным коммерческим ходом. Сегодня AstraZeneca получает по 5 млрд долларов в год от продаж этого лекарства. В США он пользуется огромной популярностью и входит в число трех самых востребованных препаратов. В Великобритании его каждый год продают на 44 млн фунтов стерлингов, однако фактический объем эзомепразола, который получает рядовой покупатель за совершенно астрономическую сумму, мизерный, так как новое брендовое лекарство стоит в 10 раз больше, чем его старый аналог – омепразол. Вот в чем загвоздка! Эзомепразол является всего лишь левосторонней разновидностью молекулы, а не смесью обеих разновидностей, и фактически ничем не лучше старого средства, содержащегося в простых таблетках омепразола. Факты перетасованы, но ясно, что нет значительной разницы между этими двумя формами, входящими в один класс лекарств. И конечно же нет никакой особенной, замечательной и уникальной пользы от эзомепразола.³²

Так почему же доктора прописывают его? А все благодаря усердию специалистов по

маркетингу, как будет видно впоследствии. Кампания, развернутая в США, была нацелена прямо на потребителя и проводилась в крупных масштабах. AstraZeneca потратила 260 млн долларов на рекламу в 2003 году³³ и на раскручивание сайта purplepill.com, который был создан компанией специально для продвижения лекарства и каждый квартал привлекал по миллиону посетителей.³⁴ Тем временем производителя популярного лекарства ждал неожиданный удар. Kaiser Permanente, американская медицинская страховая компания-гигант, исключила эзомепразол из списка прописываемых лекарств, решив, что тот был необоснованно дорогим. Томас Скалли, глава Medicare and Medicaid, не уставал объяснять людям, что покупка этого лекарства – пустая трата денег, однако не добился этим ничего. Пациенты продолжали тратить по 800 млн в год на чрезвычайно дорогой препарат. В своих речах Скалли заявлял: «Всем врачам, прописывающим „Нексиум“ (брендовое название эзомепразола), должно быть стыдно за свое поведение». AstraZeneca пожаловалась на него в Белый дом и Капитолий. Скалли утверждает, что ему уже много раз приказывали «заткнуться».³⁵ Но он не послушался.

Исследования сравнительной эффективности

Рассказанные выше истории не относятся к тем, что могут произвести на кого-нибудь настолько сильное впечатление, что подвигнут его к энергичным действиям. Однако за нашей озабоченностью этической стороной дела скрывается более важная проблема, касающаяся того, как компании поступают в ситуациях подобного рода. Врачи, выписывающие рецепты, пациенты и люди, делающие регулярные отчисления в бюджет системы здравоохранения – все мы, несмотря ни на что, вдруг обнаружили, что у нас нет достоверных данных о сравнении различных лекарств друг с другом. Мы понятия не имеем, какие из них лучшие, и, если уж на то пошло, не знаем, какие опасны для нашего здоровья. Если вы вдруг умрете в результате некачественного лечения, то ваша смерть будет напрасной. Все будут знать, что ее можно было бы предотвратить, и поэтому у вас будут все основания сердиться на лечивших медиков, лежа в гробу.

Кажется, дело за малым: после того как лекарства попадают на рынок, необходимо больше тестировать их и проводить прямые сравнительные исследования, решая, какое лучше. Расходы по здравоохранению ложатся на общество неподъемным грузом, и это высказывание справедливо для всех стран мира. В большинстве стран, кроме США, финансовую нагрузку несет государство. Если мы настолько слабы, что не можем заставить фармацевтические компании через государственные ведомства по контролю за распространением медикаментов проводить должным образом нужные проверки и дополнительные исследования лекарств, тогда, конечно, имеет смысл предложить финансировать исследования подобного рода правительству. Вопрос становится особенно остро, если вспомнить, что расходы на выписанные некачественные лекарства в большинстве случаев намного превышают стоимость исследований, которые помогут предотвратить назначение «неправильных» препаратов.

Хорошим примером может послужить судебный процесс компании ALLHAT, который начался в 1994 году и обошелся в 125 млн долларов. Целью проекта было исследовать препараты против высокого кровяного давления. От него страдает около четверти всех взрослых земного шара, половина из которых принимает препараты для его снижения. Во время исследования сравнивались хлорталидон, очень дешевое, старое средство от высокого давления, и амлодипин, очень дорогое, новое лекарство, которое часто выписывалось врачами повсеместно. По результатам исследования при прямом сравнении лекарств выяснилось, что оба препарата одинаково эффективно снижали кровяное давление, однако приведенные в отчете данные не были интересны для пациентов. Во время исследования нужно было дать одним больным старый препарат, другим – новый, а затем сравнить, у скольких людей был сердечный приступ и сколько умерло. Когда ALLHAT, наконец, провела такое сравнение, оценив действительный прямой эффект обоих препаратов, который

и интересовал пациентов, к всеобщему удивлению, выяснилось, что старый препарат был намного лучше нового. Экономия от одного только этого проекта намного превысила стоимость всего процесса, хотя проект был грандиозный: исследования начались в 1994 году, когда я был еще студентом, и закончилось в 2002 году, когда я закончил курс обучения в университете (я говорю вам это, чтобы вы поняли, как важно и сложно врачам порой быть в курсе всех событий, происходящих в мире медицины).

Итак, исследования сравнительной эффективности, как их называют, чрезвычайно важны, но такого рода проекты начали реализовываться сравнительно недавно. Чтобы показать вам, каким трудным и долгим был путь к ним, приведу один пример. В 2008 году президент Барак Обама вскоре после выборов дал понять многим ученым и врачам, что он отчетливо понимает всю серьезность проблем, с которыми приходится сталкиваться работникам здравоохранения, сообщив, что он готов потратить 1 млрд долларов на проведение исследований сравнительной эффективности для проверки наиболее распространенных лекарств, чтобы узнать, какое из них лучше. В ответ он был освистан представителями правого крыла, которые обвинили его в «негативном настрое к фармацевтической промышленности». Касательно этого вопроса можно сказать еще вот что: поскольку люди с ресурсами часто защищают фармацевтические компании от заслуженной критики, стоит вспомнить одну вещь. Здравоохранение – одна из отраслей, которая напрямую касается каждого из нас, так как мы находимся буквально в одной лодке со всеми. Если вы баснословно богаты и относитесь к тем 0,2 % населения, снимающим сливки, вы можете позволить себе практически все, что пожелаете. Но как бы вы ни были богаты, если вы заболите, вы не сможете создать новые лекарства за одну ночь, так как на это нужно время и деньги, и таких денег может не оказаться даже у вас. Кроме того, вы не можете знать, какой именно эффект оказывают лекарства, продающиеся сегодня в аптеках. Если препараты не были должным образом протестированы или если часть результатов пропала без вести, этого не знает никто. Самые высокооплачиваемые врачи в мире не знают больше, чем можно узнать. Любой образованный человек может придирчиво прочитать лучший систематический обзор на какое-либо лекарство, узнать, как оно повлияет на продолжительность жизни. И нет никакого трюка или уловки, обходной дороги, чтобы устранить изъяны в этой несовершенной системе. Даже если вы очень и очень богаты, даже если ваш доход составляет 10 млн долларов в год, вы живете в той же самой реальности, что и все мы.

Итак, исследования сравнительной эффективности чрезвычайно важны для каждого, и в большинстве случаев знания, дающие нам понять, какое из лекарств действует лучше, уже превышают ценность разработки совершенно новых лекарств. Такого рода исследования – очень рациональное поле для деятельности, куда нужно вкладывать больше денег.³⁶

Отслеживание побочных эффектов

Однако эффективность – всего лишь одна сторона медали. Вместе с вопросом, какое лекарство наиболее эффективно, встает также вопрос безопасности препаратов. Как большинство других врачей, я постоянно удивляюсь, с каким энтузиазмом некоторые мои коллеги бросаются прописывать новые лекарства. Когда на рынке появляется новый препарат, эффективность и преимущества которого перед уже существующим, не были доказаны, перед врачами и пациентами встает простой выбор. Вы хотите применять старое лекарство с известной дозировкой, с побочными эффектами, с которыми мы научились справляться за время многолетнего опыта работы? Или вы хотите применять совершенно новый препарат, не имеющий никаких преимуществ перед старым, но который может, насколько мы знаем, вызывать ужасные неблагоприятные побочные реакции, готовые проявиться в любую минуту?

Меня учили в медицинском университете, что в такой ситуации врач должен относиться ко всем своим коллегам как к неоплачиваемым дублерам массовой:

делают ошибки вместо вас, пускай бездельничают и остаются безучастными, учатся и приходят снова уже с безопасным лекарством. В некотором отношении можно сказать, что это полезный совет в целом по жизни. А как же в таком случае отслеживать побочные эффекты?

Когда лекарство лицензировано, необходимо оценить его безопасность. Это сложное, комплексное занятие, и, скажем честно, выполнить его достаточно трудно с точки зрения методологии, в которой не все организовано гладко. Изъяны в методике усугубляются ненужной секретностью, плохо организованным обменом информацией и нежеланием госорганов изымать лекарство с рынка. Чтобы понять это, нам нужно познакомиться с основами проведения фармакологического надзора.

Важно признать, до того как мы вообще начнем, что на рынок всегда будут попадать лекарства с непредвиденными побочными эффектами. Это происходит потому, что вам нужны данные по многим пациентам, чтобы зафиксировать редкие побочные эффекты, однако исследования, организованные с целью лицензирования препаратов, обычно проводятся в малых масштабах, и в них принимают участие от 500 до 3 000 человек. При помощи простой математической формулы, которая называется правилом трех, можно подсчитать, насколько часто должен проявляться побочный эффект, чтобы его можно было зафиксировать в такой маленькой группе людей. Если в рамках предлицензионных исследований наблюдается 500 пациентов, то этого количества достаточно, чтобы обнаружить побочные эффекты, которые проявляются чаще, чем у 1 из 166 человек. Если наблюдается 3000 пациентов, то этого достаточно только для того, чтобы выявить побочные эффекты, проявляющиеся у 1 из 1000 человек. Общее правило применять легко: если какой-нибудь побочный эффект еще не проявился у энного количества пациентов, то можно быть на 95 % уверенным, что такой эффект случается у менее чем одного из $n/3$ пациентов. Математическое объяснение истинности данного утверждения приведено в сноске ниже⁵, если уж вам так хочется углубляться в детали, но лично у меня от него голова кругом идет. Вы также можете применять правило трех в обычной жизни. Если 300 парашютов раскрылись удачно, то вероятность того, что при каком-то прыжке один парашют не раскроется, при условии сохранения всех параметров неизменными, составляет, по крайней мере, менее 1 к 100. Это может успокоить вас, а может и нет.

На основе всего вышесказанного можно сделать вывод: ваше лекарство может буквально взорваться в организме каждого пятитысячного пациента. Их головы лопнут, их кишки вылетят наружу вследствие активации какого-нибудь механизма отторжения, который никто не мог предусмотреть. Но на тот момент, когда препарат лицензирован, после того как его приняли всего лишь 1 000 человек, очень вероятно, что вам так и не придется

⁵ Для некоторых описание может показаться слишком сложным, но я его все же приведу. Вот как было выведено правило $n/3$, если вас интересует статистика. Например, вы съели несвежего цыпленка недельной давности. Вероятность того, что вы умрете, составляет 0,2, поэтому вероятность остаться в живых – 0,8, то есть $1-0,2$. Если у нас два случая – я съел несвежего цыпленка дважды, – тогда вероятность не умереть меньше и составляет $0,8 \times 0,8$ или 0,64, поэтому шансы наступления моей скорой смерти возрастают с каждый съеденным несвежим цыпленком. Если я съем тухлого цыпленка n раз, вероятность того, что я не умру – $0,8^n$, или, возвращаясь к уравнению, откуда было взято значение 0,8, – $(1-0,2)^n$, или в общем – $(1 - \text{риск})^n$. Теперь давайте посмотрим в телескоп с другого конца. Мы хотим знать максимально возможный риск свершения события, которое равноценно отсутствию какого-либо события, после n наблюдений (или съеденных несвежих цыплят) с максимальной погрешностью 5 %. Если попытаться выразить то же самое при помощи уравнения, то можно сказать, что $(1 - \text{риск})^n = 0,05$, или, поскольку нам интересен не $(1 - \text{риск})$, а $(1 - \text{максимальный риск})$, лучше написать так: $(1 - \text{максимальный риск})^n = 0,05$. Теперь нам нужно перестроить уравнение, чтобы узнать максимальный риск при известном n . Вычисления будут следующими: $1 - \text{максимальный риск} = 0,05^{(n/1)}$, и для n выше 30 он приблизительно такой же, как и $1 - \text{максимальный риск} = 1 - (n/3)$. Мы уже подошли к цели: уберете по минусу с обеих сторон и получите максимальный риск = $n/3$. Возможно, проведенные вычисления выглядят сложнее, чем обычный урок математики в исполнении известной телеведущей Кэрол Фордерман, однако считать таким образом более полезно. «Я никогда не встречал хорошего южноафриканца» – расистская песня о расистах. Теперь вы знаете, что надо спросить: «А скольких ты встретил в своей жизни?»

стать свидетелем хотя бы одной из описанных выше ужасных смертей. После того как 50 000 человек, настоящих пациентов из реального мира, примут ваше лекарство, можно ожидать, что вам станет известно всего о 10 пациентах, у которых лопнули головы и взорвались животы (так как в среднем препарат вызывает такую ужасную побочную реакцию у 1 из 5 000 человек).

Теперь, если ваше лекарство вызывает очень редкий побочный эффект, такой как взрыв организма изнутри, вы должны только радоваться этому, потому что странные неблагоприятные явления привлекают внимание людей – ведь раньше ни с кем ничего подобного не случалось. Люди начнут говорить о взорвавшихся пациентах, о них будут писать статьи в научные журналы, возможно, даже начнут уведомлять об этом разные государственные ведомства, попросят патологоанатомов сделать вскрытие тел умерших, забьют тревогу, и люди начнут искать то, что заставило взрываться головы и животы больных. Это может случиться довольно быстро, возможно, уже вскоре после того как взорвется голова у первого пациента.

Впрочем, многие из побочных эффектов, вызываемые лекарствами, уже много раз наблюдались ранее. Если ваш препарат повышает вероятность возникновения сердечной недостаточности, ну так что из того? Вокруг и так уже много людей с этим недугом, поэтому, если врачи и заметят еще одного больного с характерными симптомами, они, вероятно, не обратят на этот случай внимания, особенно если лекарство дается пожилым людям, которые и так часто имеют проблемы с сердцем. Иногда может оказаться сложным обнаружить сигнал, свидетельствующий о повышенной сердечной недостаточности, даже в большой группе пациентов.

Это помогает нам понять принцип действия различных механизмов, которые используются для мониторинга побочных эффектов фармацевтическими компаниями, государственными ведомствами по контролю за распространением медикаментов и учеными. Они подразделяются на три группы:

1. Спонтанные отчеты о побочных эффектах от пациентов и врачей, присылаемые в госведомства.
2. Эпидемиологические исследования, в ходе которых изучались истории болезней больших групп пациентов.
3. Отчеты с данными от фармакологических компаний.

Спонтанные отчеты – самая простая система. В большинстве стран мира, когда доктор подозревает, что у пациента наблюдается какая-нибудь неблагоприятная реакция на лекарство, он может уведомить об этом местный орган по надзору в области здравоохранения. В Великобритании это делается через систему желтых карточек. Эти карточки рассылаются бесплатно врачам, что делает систему простой в использовании. Пациенты же могут сообщать о подозреваемых ими неблагоприятных эффектах сами, зайдя на сайт yellowcard.mhra.gov.uk. (Прошу всех воспользоваться предоставленной возможностью.)

Эти спонтанные отчеты затем сортируются вручную по категориям и сводятся в одну гигантскую таблицу, где каждому лекарству, присутствующему на рынке, выделена одна строчка, а у каждого побочного эффекта, который только можно представить, есть колонка. Затем вы следите за тем, как часто сообщается о каждом побочном эффекте по каждому лекарству, и пытаетесь решить, является ли эта цифра выше той, которую вы умозрительно ожидали увидеть. Если вас интересует статистика, названия использованных инструментов, таких как «удельно отчетное соотношение» и «байесовские нейронные сети для воспроизведения уверенности», дадут вам ключ к пониманию того, как это делается. Если вас не интересует статистика, тогда вы ничего не теряете. По крайней мере, не больше, чем во всех остальных случаях.

Эта система хороша для обнаружения необычных побочных эффектов: лекарство, от которого взрывается голова и лопаются живот, например, будет замечено очень быстро при

помощи описанной выше таблицы. Системы, подобные этой, существуют также и в других странах, а большая часть полученных результатов стекается со всего мира в информационный центр ВОЗ и хранится в Уппсале (Швеция). Ученые или компании могут подать заявку на доступ к этим данным и с переменным успехом получить разрешение⁶.

Однако этот подход имеет один серьезный недостаток: не все неблагоприятные эффекты фиксируют в отчетах. Рутинная оценка показывает, что в Великобритании только об одном случае из двадцати становится известно в MHRA (Агентство Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров).³⁸ И это происходит вовсе не из-за нерадивости докторов. Можно было бы сказать, что дела обстоят прекрасно, если бы суть проблемы заключалась в безалаберности медперсонала, потому что тогда мы бы знали, что у всех побочных эффектов, вызываемых всеми лекарствами, существует равная вероятность не попасть в отчет и не быть зафиксированными. Тогда можно было бы сравнить соотношение количества поданных отчетов о побочных эффектах друг с другом и с общим количеством лекарств.

К сожалению, о различных побочных эффектах от различных лекарств сообщается с различной частотой. Врач с гораздо большей долей вероятности заподозрит в симптоме побочный эффект, если пациент принимает препарат, недавно появившийся на рынке, поэтому о таких случаях будет сообщаться чаще, чем о неблагоприятных воздействиях, вызываемых давно используемыми лекарствами. Также, если у пациента проявляется побочный эффект, который уже давно известен и связан медициной с принимаемым им лекарством, врач в гораздо меньшей степени будет заниматься составлением отчета, чтобы сообщить о нем, так как это вовсе не новый сигнал, призывающий к соблюдению осторожности, а всего лишь еще один случай хорошо известного и неинтересного явления. А если в обществе медработников распространяются байки и ходят слухи о проблемах с лекарством, врачи будут более склонны к спонтанному сообщению о неблагоприятных эффектах не из-за желания подлить масла в огонь, а просто потому, что, скорее всего, будут лучше помнить, что прописывали пациенту не вызывающее доверия лекарство, когда он придет на прием снова, жалуясь на какой-нибудь необычный симптом.

Также подозрение врача, является ли данный симптом побочным эффектом, будет гораздо меньше, если синдром достаточно распространен. Например, у людей очень часто болят голова и суставы, или у кого-то вдруг в какой-то момент жизни находят раковую опухоль, поэтому лечащему врачу может просто не прийти в голову, что жалобы пациента вообще могут иметь хоть какое-то отношение к прописанному лекарству. В любом случае, эти побочные эффекты будет сложно заметить на фоне высокого числа жалоб больных, страдающих от традиционных симптомов, и в особенности это относится к тем случаям, когда после начала терапии с использованием нового лекарства проходит достаточно много времени.

Вести учет всех этих проблем чрезвычайно трудно. Так система спонтанных отчетов

⁶ Для тех, кого очень интересует данный вопрос, могу привести подробности. Международное общество по выпуску лекарственных бюллетеней, в которое входят ученые и фармацевты, выпускающие информативные сводные обзоры данных для врачей, на протяжении пяти лет проводило кампанию для получения доступа к так называемому «Сигналу», вестнику ВОЗ, в котором приводился отчет по вопросам безопасности лекарств, возникавшим после анализа первоначальных, необработанных данных историй болезней. ВОЗ постоянно отказывала в предоставлении доступа, настаивая, что только национальные ведомства здравоохранения могут видеть такие документы, однако в 2012 году организация изменила свое мнение и теперь планирует расширить возможности независимых групп. К сожалению, на этом сага не заканчивается. У фармацевтических компаний по-прежнему есть право раньше всех остальных ознакомиться с черновиком документа, «прочитать его и сделать комментарии к нему» до публикации. «Сигнал» – просто издание, где приводятся результаты исследований, а не отдельные истории болезней индивидуальных пациентов, хранящиеся в так называемой *VigiBase*, которая продолжает оставаться закрытой для исследователей. К данным пациентов из США и Великобритании получить доступ проще, а вот в Евросоюзе, как и следовало ожидать, подобного рода информацию получить сложно. Вы можете найти больше информации в пресс-релизе ISDB и на сайте.³⁷

может оказаться полезной, если неблагоприятные события случаются очень редко без участия лекарств, либо возникают внезапно, либо же относятся к тому типу, который обычно связывают с неблагоприятными побочными эффектами от лекарств (скажем, сыпь или резкое снижение количества лейкоцитов). Но в целом, хотя эти системы важны и благодаря им в госведомства поступает много обоснованных тревожных сигналов, они используются только для выявления подозрений на побочные эффекты.³⁹ Затем информация проверяется в виде данных, представленных в более робастной форме.

Более качественные данные можно получить при изучении историй болезней очень большого числа людей, участвовавших в так называемых эпидемиологических исследованиях. В США это сделать сложно, и самое большое, что вам удастся добиться, – это получить доступ к административной базе данных, используемой для обработки платежной информации, относящейся к медицинским услугам, а в таких базах отсутствует большая часть нужных сведений. В Великобритании же мы находимся в более выгодном и необычном положении. А все потому, что в нашей стране медицинские услуги не только оказываются государством бесплатно на любом этапе, но и контролируются одним-единственным административным органом – Государственной службой здравоохранения. В результате этого удачного совпадения у нас есть большое число историй болезней, данные из которых могут использоваться для отслеживания полезных и вредных свойств медикаментов. Хотя мы и не осознали в полной мере всех преимуществ сложившейся ситуации, есть одно место под названием общая база данных практических исследований, где содержится несколько миллионов записей, сделанных врачами общей практики. Эта информация хорошо защищена, чтобы обеспечить анонимность пациентов, но теперь вот уже несколько лет исследователи фармацевтических компаний, госорганов и университетов могут подать заявку на доступ к некоторым разделам, содержащим закрытую информацию, чтобы проверить, наносят ли какие-либо конкретные лекарства вред здоровью пациентов. (Здесь я должен объявить о присутствии личного интереса к данному вопросу, потому что моя работа, как и работа многих других ученых, связана с анализом базы данных семейных врачей Великобритании, хотя я не занимаюсь исследованием побочных эффектов.)

Проверка безопасности лекарства по историям болезней пациентов, которым выписывались рецепты в ходе обычной клинической практики, по ряду причин имеет больше преимуществ перед сбором данных при помощи спонтанных отчетов. Во-первых, в истории болезни есть все необходимые записи, представленные в закодированной форме, и они отображаются в таком же виде, как и в компьютерной системе больниц, так что врачам не нужно решать, должны ли они фиксировать какой-либо конкретный эффект от лекарства или нет.

Есть также и преимущество перед теми маленькими сертификационными исследованиями, так как в вашем распоряжении имеется большой объем данных, позволяющих вам изучить редкие случаи. И более того – все это настоящие пациенты. Люди, которые принимают участие в специальных исследованиях, обычно являются «идеальными» больными: они здоровее, чем настоящие пациенты, у них меньше различных проблем медицинского характера, они принимают меньше лекарств, среди них, скорее всего, нет ни пожилых, ни тем более беременных и т. д. Фармацевтические компании любят тестировать свои лекарства на таких «идеальных» пациентах, так как здоровые люди, вероятнее всего, покажут привлекательные результаты и представят лекарство в выгодном свете. Они также с большей долей вероятности выдадут положительный результат в более короткий период, а на исследования будет затрачено меньше средств. На самом деле это еще одна причина считать, почему исследования с использованием информации из базы данных более предпочтительны: сертификационные исследования обычно не длятся долго, поэтому пациенты подвергаются воздействию лекарства в течение гораздо меньшего промежутка времени, чем когда препарат выписывают по рецепту. А записи из базы данных помогают нам понять, как лекарства воздействуют на настоящих пациентов, живущих в реальном мире и в реальных условиях (и как мы увидим, этот аспект важен не только при изучении вопроса

побочных эффектов).

При помощи этих данных можно искать связи между конкретным лекарством и повышенным риском наступления неблагоприятного события, которое принадлежит к числу широко распространенных, таких как, например, сердечный приступ. Так можно сравнить риск возникновения сердечного приступа у пациентов, которые, например, получали три различных типа противогрибкового препарата, если вы заподозрили, что одно из этих средств может негативно сказаться на сердце. Конечно, при такой работе нет идеально прямых связей частично потому, что вам придется принимать важные решения о том, что с чем сравнивать, и это может повлиять на конечные выводы. Например, нужно ли сравнивать пациентов, принимающих сомнительный, с вашей точки зрения, препарат, с другими пациентами, принимающими сходное лекарство, либо лучше сопоставить их с людьми того же возраста, не принимающими никаких лекарств? Если вы выберете последнее, можно ли быть уверенным в том, что ваши пациенты, лечащиеся от грибка, точно соотносимы со здоровыми пациентами того же возраста, присутствующими в базе данных? Или же пациенты с грибком стопы больше склонны страдать диабетом?

Вы также можете стать жертвой так называемого «синдрома перестраховки», когда пациентам, у которых замечали проблемы при приеме лекарств в прошлом, на всякий случай прописывают преимущественно препарат с проверенной историей. В результате среди больных, принимающих безопасное лекарство, оказывается много людей, которые более нездоровы и поэтому с большей долей вероятности проявят неблагоприятную реакцию, которая никак не будет связана с прописанным им лекарством. Дело может закончиться тем, что безопасное средство станет считаться хуже, чем оно есть на самом деле, а в перспективе более сомнительное лекарство в сравнении с ним приобретет более хорошую репутацию.

Но в любом случае, проведение быстрых масштабных проверок действия лекарств в процессе предоставления каждодневных медицинских услуг – не такая уж и безумная идея, как мы увидим позднее. Такого рода исследования – лучшее, что можно сделать для проверки безопасности лекарства и подтверждения отсутствия у него каких-либо серьезных побочных эффектов. Поэтому они проводятся государственными контролирующими органами, учеными и зачастую производителями лекарств по требованию госоргана.

На самом деле, фармацевтические компании связаны рядом обязательств, принуждающих их отслеживать побочные эффекты препаратов, как общие, так и специальные, и сообщать о них в соответствующее ведомство, однако в реальности эта система работает не очень хорошо. В 2010 году, например, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ отправило двенадцатистраничное письмо Pfizer, жалуюсь на то, что компания должным образом не сообщает о неблагоприятных реакциях на свои препараты, которые начали возникать у пациентов после получения сертификата для продажи средств на рынке.⁴⁰ Управление провело шестинедельное расследование и подтвердило наличие у некоторых лекарств несколько серьезных и неожиданных побочных воздействий, о которых не сообщалось в нужные госорганы: например, было обнаружено, что «Виагра» вызывает серьезные проблемы со зрением и даже слепоту. Представители Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ заявили, что Pfizer не сообщала об этих проблемах в нужный срок, «отнеся их к другому классу расстройств и снизив серьезность представленной в отчете проблемы, низводя ее до незначительного уровня без наличия на то каких-либо оснований». Вспомните недавнюю историю с пароксетином, когда компания GSK умолчала в отчетах о важных данных о самоубийствах пациентов. И это не отдельные случаи.

В итоге вы можете также получить отдельные данные по побочным эффектам из исследований, даже если нежелательные реакции, которые мы пытаемся выявить, редки и, таким образом, с гораздо меньшей долей вероятности проявятся при проведении мелкомасштабных проверок. Хотя и тут опять наблюдались проблемы. Например, фармацевтические компании могли иногда объединить несколько проблем разных типов в одну группу, название которой в действительности не отражало реальное положение вещей и

того, что на самом деле происходило с пациентами. При проверке антидепрессантов такие побочные реакции, как суицидальные мысли, суицидальное поведение и попытки самоубийства, были названы «эмоциональной неустойчивостью», «поступлением в больницу» и «безрезультатностью терапии» или «выбытием из исследования».41 Ни одно из этих определений не отражает сути случившегося с больными.

Пытаясь решить проблемы подобного рода, несколько лет назад ЕМА обязало фармацевтические компании составлять план по управлению рисками по выпускаемым лекарствам, что вызвало возникновение новых проблем. Такого рода планы составляются представителями компаний. В них описываются исследования безопасности лекарств, которые были согласованы с контролирующим госорганом, однако по какой-то совершенно невообразимой и глупой причине содержание этих документов было засекречено. Поэтому никто точно не знает, какие именно исследования были согласованы с компаниями к проведению, каким вопросам безопасности отдавался приоритет при изучении и как именно они проходили.

Вниманию врачей, ученых и общественности было представлено краткое сводное резюме. После его изучения научные работники начали опубликовывать работы, посвященные оценке содержания вышеупомянутых документов, возмущаясь результатами проведенных работ.42 Один из врачей, объяснив, что изменения в рисках, обозначенные в плане по управлению рисками, были представлены врачам в бессистемном и несуразном виде, сказал: «Основной промах этого исследования – недостаток открытых для общего доступа данных, касающихся наиболее важных аспектов». Исследователи были просто лишены информации об испытаниях, которые были проведены для отслеживания безопасности лекарства. В ходе другого, похожего на предыдущее исследования (оно было не таким засекреченным, как все прошлые) были изучены результаты проверки безопасности лекарств, описанные в плане по управлению рисками.43 Примерно для половины этих исследований в плане по управлению рисками не хватало данных: было приведено лишь краткое описание или же заверение провести некое исследование, но отсутствовала какая-либо другая информация. В полной версии плана по управлению рисками, где исследователь ожидал найти подробные протоколы исследований, не нашлось ни одного документа хотя бы на какое-нибудь из 18 лекарств из тех, что изучались в ходе проверки.

Если эти планы по управлению рисками составляются втайне, а их содержание не доводится до публики в полной мере, но при этом одновременно используется как инструмент для прокладывания пути лекарству на рынок с предоставлением минимума подтверждающей информации, тогда мы столкнулись с новой проблемой, серьезной и интересной: возможно, эти документы используются как средство для успокоения общественности, а не для решения самого вопроса.44

Когда дело доходит до секретности в госучреждениях, это свидетельствует о том, что существует важная проблема культурного плана, решением которой необходимо заняться. Я потратил уйму времени, пытаюсь понять логику мышления государственных служащих, среди которых попадаются действительно неплохие люди. Похоже, многие из них уверены, что, на всякий случай, желательно все же скрывать документы от глаз публики. Все, что я вынес из общения с ними, можно выразить следующей мыслью: в госорганах полагают, что решения относительно выпуска лекарств на рынок должны выносить именно они и что такие решения лучше принимать за закрытыми дверями. До тех пор, пока их решения правильны, доводить результаты исследований до внешнего мира в форме резюме допустимо. Я думаю, такая точка зрения превалирует в кругах госслужащих, однако она ошибочка по двум причинам. Мы уже видели много примеров, когда сокрытые данные могут стать ширмой для неудач и промахов, и сколько глаз подчас нужно для того, чтобы заметить проблему. Твердое убеждение работников госорганов, что мы должны слепо полагаться на их суждения, также нельзя назвать верной позицией.

Госчиновник и врач пытаются принять два абсолютно разных решения по какому-либо лекарству, даже если они используют (или желают использовать, если речь идет о врачах)

одну и ту же информацию. Чиновник пытается ответить на вопрос, послужит ли интересам общества в целом появление на рынке его страны некоего нового лекарства, пусть даже в некоторых очень неясных обстоятельствах, как, например, когда остальные средства не принесли пользы. Врач же решает, нужно ли использовать это лекарство прямо сейчас для лечения пациента, стоящего перед ним. Оба используют данные по безопасности и эффективности лекарства, к которым у них есть доступ, но и тому, и другому нужен доступ к полной информации, чтобы принять эти два разных решения.

Эти весомые различия понимают не все пациенты и не везде. Они часто думают, что сертифицированное лекарство безопасно и эффективно. В 2011 году в ходе опроса, в котором принимали участие 3 000 человек, было выяснено: 39 % опрошенных полагают, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ выдает разрешение только на «чрезвычайно эффективные» лекарства, а 25 % думают, что организация сертифицирует только лекарства, не обладающие серьезными побочными эффектами.⁴⁵ Однако все это далеко от правды: госорганы часто сертифицируют лекарство, эффективность которого очень незначительна, а побочные эффекты ужасны, лишь на всякий случай, надеясь, что препарат окажется полезным хоть для кого-нибудь в обстоятельствах, когда другого выхода уже не осталось. Такие препараты прописываются врачами, принимаются пациентами как второсортное средство, однако нам нужны все факты, чтобы принимать взвешенные и продуманные решения.

Некоторые могут возразить, что в завесе секретности появились прорехи после принятия в Европе нового законодательства о фармакологическом надзоре, которое вступило в силу в 2012 году и призвано улучшить прозрачность,⁴⁶ однако это законодательство в лучшем случае можно назвать спорным. Оно не открывает доступ к планам по управлению рисками, но в нем говорится, что ЕМА должно публиковать такие документы, как повестка дня, рекомендации, мнения участников и протокол заседания различных комитетов по науке, которые на данный момент остаются полностью засекреченными. Можно будет оценить пользу от этого незначительного изменения по тому, как ЕМА собирается выполнять это предписание, если вообще будет, и как мы уже видели, предыдущие действия ЕМА не прибавили уверенности. Даже если закрыть глаза на то, с каким удивительным пренебрежением отнеслись в ЕМА к отчетам о клинических исследованиях по орлистату и римонабанту, о которых говорилось в главе 1, следует вспомнить, что это же ведомство потребовало от всех компаний предоставить журналы проведения открытых клинических исследований на несколько лет вперед, однако требуемого предоставлено не было, а данные исследований до сегодняшнего дня держатся в секрете.

В любом случае это законодательство имеет ряд весомых недостатков.⁴⁷ ЕМА теперь хотят сделать организацией, где будет размещаться единая база данных, например, по безопасности лекарств, однако эту информацию все равно собираются держать в тайне от работников здравоохранения, ученых и общественности. Самый весомый недостаток этого нового законодательства имеет отношение к организационным моментам.

Многие ратовали и до сих пор призывают создать новое агентство по фармакологической безопасности, которое занималось бы отслеживанием рисков медикаментов после того, как лекарства попадают на рынок. Это должна быть независимая организация со своими полномочиями и штатом, отдельная от той, в обязанности которой входит выдача сертификатов на лекарство, прежде чем оно впервые попадет на рынок.⁴⁸ Возможно, такие призывы звучат как нечто отвлеченное, не относящееся к организационным моментам, однако на самом деле такого рода высказывания возникают ввиду наличия одного из самых весомых изъянов, который только был выявлен в системе работы государственных агентств по контролю за фармакологическими средствами всего мира: госорганы, лицензировавшие лекарство, часто неохотно выдают санкцию на его изъятие с рынка, боясь, как бы в их действиях не усмотрели некомпетентность, в результате которой не удалось заметить проблему с первого раза.

Это не просто словоблудие, не имеющее отношения к реальной жизни. В 2004 году

эпидемиолог из Службы по фармакологическому контролю США, который занимался обзором «Виокса», заявил в Сенате финансового комитета: «Мой опыт с „Виоксом“ является хорошим примером того, как департамент Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ CDER (Центр по изучению и оценке лекарственных средств) в целом реагирует на серьезные вопросы, касающиеся фармакологической безопасности. Отдел, который занимался проверкой нового лекарства и изначально выдал разрешение на его выпуск на рынок, видит в нем собственное дитя, и чаще всего это единственное крупное препятствие, стоящее на пути эффективного решения серьезных вопросов безопасности в сфере фармакологии и контроля за лекарственными препаратами». Ужасно то, что в 1963 году, полвека назад, представитель Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ Джон Нестор сказал в Конгрессе почти то же самое. «Решения о выдаче лицензий на выпуск лекарств на рынок незыблемы, – заявил он. – Мы не имеем права оспаривать вердикты, вынесенные в прошлом».

Это универсальная проблема политики и системы управления в госорганах. Ее можно заметить и в организационной структуре других учреждений: по всему миру департаменты, ответственные за осуществление контроля фармакологической безопасности и изъятие опасных препаратов с рынка, гораздо меньше по размерам и гораздо менее влиятельны, чем департаменты по сертификации лекарств, что заставляет ведомства неохотно принимать решения об изъятии препаратов. Поскольку мы обсуждаем вопросы управления и организационной структуры и вы можете заподозрить меня в том, что я привожу лишь непроверенные, голословные утверждения, позвольте вам сказать, что такие же выводы делались организаторами всех серьезных исследований госорганов,⁴⁹ например, Институтом медицины.⁵⁰ Такое же мнение выражено и в полуофициальной биографии Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ,⁵¹ и его разделяют ряд различных ученых⁵² и люди, состоящие на службе в самих организациях.

По этой причине в Евросоюзе так часто призывали создать новое Агентство по фармакологической безопасности, и поэтому так беспокоит то, что эти призывы были проигнорированы. Ведь на самом деле для сертификации медикаментов до сих пор используются те же самые старые модели, меняются лишь названия лекарств. Комитет ЕМА по изучению и оценке лекарственных средств, который принимает решения по изъятию сертифицированного лекарства с рынка, все равно является подотчетным Комитету по продуктам для использования в медицинских целях – организации, изначально выдающей лицензии на медикаменты. Сложившаяся ситуация усугубляет все старые проблемы и откладывает их решение: препарат изъять с рынка сложно, весь процесс идет медленнее, чем сертификация лекарства, а все это действует на нервы тем, кто выдал сертификат.

Так какие же шаги должен предпринять орган по надзору за распространением лекарств, когда стало известно о наличии проблемы? В самых крайних случаях госведомство может изъять препарат с рынка (хотя в США лекарства фактически остаются на рынке, просто Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ просто рекомендует не использовать их). Обычно ведомство выпускает предупреждение для врачей через один из своих каналов, путем рассылки писем, начинающихся словами «Уважаемый доктор такой-то...», или внося изменения в текст на этикетке (на самом деле к лекарству прилагается памятка или инструкция по применению) к препарату. Обновленная информация по безопасности лекарств высылается большинству врачей, хотя до конца не понятно, читают ли большинство из них такие послания. Удивительно то, что, когда государственное ведомство решает уведомить врачей о побочных эффектах, фармацевтическая компания может опротестовать решение и затягивать отсылку уведомлений месяцами или даже годами.

Так, например, в феврале 2008 года Агентством Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров была опубликована небольшая статья в бюллетене «Вестник безопасных лекарств», которую прочитал лишь ограниченный круг специалистов. В статье говорилось, что Агентство планировало внести изменения в текст

этикетки для всех статинов (класс препаратов, назначаемых для снижения уровня холестерина и предотвращения сердечных приступов). Такое решение было принято после изучения обзора данных клинических исследований, спонтанных отчетов и статей, которые наводили на мысль о связи между развитием неблагоприятных реакций и приемом данных лекарств. «Информация по использованию статинов обновляется. В инструкцию по использованию лекарств будет внесен ряд различных побочных эффектов, которые вызывают все препараты из группы статинов». Далее приводилось объяснение: «Пациентов нужно проинформировать о том, что лечение любыми статинами может иногда вызывать депрессию, нарушение сна, расстройство памяти и сексуальную дисфункцию». Агентство планировало также выпустить и новое предупреждение о том, что очень часто терапия статинами может быть причиной интерстициальной болезни легких – серьезного заболевания.

Решение добавить информацию обо всех этих побочных эффектах на этикетку было сделано в феврале 2008 года, однако заявление о том, что они наконец внесены, озвучили лишь в ноябре 2009 года. Понадобилось почти два года, чтобы воплотить задуманное в жизнь. Почему? «Бюллетень терапевтической медицины» нашел причину: «Один из создателей лекарств и держатель лицензии на выпуск одного из препарата на рынок заявил, что компания не согласна со способом подачи информации в инструкции по использованию лекарства».53 Таким образом, фармацевтическая фирма смогла откладывать внесение предупреждения об опасности целой группы препаратов, прописываемых четырем миллионам человек в Великобритании, в течение 24 месяцев только потому, что она не была согласна с нюансами корректировок, которые надлежало внести в текст на этикетке.

Но в любом случае, какая была бы польза от этого предупреждения, даже если бы оно и появилось вовремя?

Наша история подошла к концу. Врачам и пациентам трудно получить четкую, ясную, актуальную картину о рисках и положительных эффектах лекарств из любого источника, но поскольку у государственных ведомств есть привилегия доступа к информации, мы должны ожидать от них выполнения конкретных, четких действий по передаче данных, которые есть у них в наличии, а не торговаться с фирмами: госведомства – единственные учреждения, которые имеют доступ ко всем данным.

Этикетки к лекарствам рекламируются госведомствами как единственный, наиболее надежный источник информации, откуда подписчики и пациенты могут узнать обо всех свойствах препарата. На самом деле текст на этикетке организован хаотично и не очень информативен. Часто приводится описание исследования, но не дается ссылка на источники, что не позволяет узнать подробности или хотя бы догадаться, о каком исследовании идет речь. Иногда основные элементы исследования так отличаются друг от друга в документе госведомства и в опубликованной статье, что сложно увидеть в них сходство, даже если результаты исследования были опубликованы. Более того, на большинстве этикеток приводится длинный список побочных эффектов, но при этом дается очень мало информации, насколько они часто наблюдаются, а ведь многие из них очень редки и не связаны с приемом лекарства напрямую. В приведении избыточной информации, которая подается хаотично, смысла так же мало, как и в предоставлении слишком малого количества информации.

Несколько американских исследователей на протяжении 10 лет предлагали добавить простую памятку с перечислением свойств препарата вдобавок к информации, представленной вниманию врачей и пациентов. Такая памятка должна прилагаться к довольно мелко напечатанной и путанно составленной инструкции по использованию препарата. В ней до сведения простых людей доводилась бы сводная информация с четкими количественными данными по рискам и полезным эффектам лекарства и со статистикой, основанной на фактических данных. Результаты рандомизированного, контролируемого исследования показывают, что пациенты, которым дали такие памятки с перечислением фактов о лекарстве, лучше понимают его риски и полезные свойства.54 В Управлении по

контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ сообщили, что подумают об их использовании. Надеюсь, что когда-нибудь случится чудо, и Управление само займется выпуском таких кратких памяток к каждому лекарству.

Вы можете сами увидеть разницу. Ниже представлена памятка с фактами по снотворному под названием «Лунеста».

Эта памятка короче, чем официальная инструкция для того же препарата, которая приведена на следующей странице. Я тоже думаю, что она гораздо информативнее. Она не решает всех проблем секретности или даже проблем плохой связи. Но она демонстрирует очень ясно, что госорганы ни заработали, ни заслужили их специальный статус, когда дело доходит до оценки и сообщения о рисках.

Лунеста® (эзомепразол) — препарат для лечения кислотного рефлюкса

Для чего это лекарство?	Для облегчения процесса засыпания и нормализации сна.
Кому нужно принимать его?	Взрослым с 18 лет и старше при бессоннице, по крайней мере, в течение одного месяца.
Рекомендуемый контроль.	Лежать после приема препарата. Спать за окном закрытым и тихим.
На что еще обратить внимание?	Слишком поздно кофеин содержится в средствах (особенно в чае), употребляемых физическую нагрузку, перед приемом препарата, избегать сна в дневное время.

Исследование эффективности препарата «Лунеста» при бессоннице

788 взрослых взрослых, страдающих бессонницей, продолжали спать не менее месяца (спали менее 6,5 ч в сутки, и им требовалось более 30 мин., чтобы заснуть), принимали препарат «Лунеста» или плацебо по одной таблетке в день, в течение 6 месяцев. Вот что из этого вышло.

Что изменилось, после приема препарата «Лунеста»?	Пациенты, принимавшие плацебо	Пациенты, принимавшие «Лунесту» (по 3 мг 1 раз в сутки на ночь)
Помог ли «Лунеста»? Да, кто принимал препарат, засыпал быстрее (на 15 мин. быстрее благодаря лекарству) Принимавшие «Лунесту» спали дольше (на 37 мин. дольше благодаря лекарству)	45 мин. на засыпание 5ч 45 мин.	30 мин. на засыпание 6ч 22 мин.
Были ли побочные эффекты? Специально для жизни побочные эффекты Разницы между «Лунестой» и плацебо заметно не было. Специально побочные эффекты Измененный вкус во рту (у 20 % в связи с приемом лекарства) Повышенная усталость (у 7 % в связи с приемом лекарства) Сонливость (у 6 % в связи с приемом лекарства) Сухость во рту (у 5 % в связи с приемом лекарства) Тошнота (у 5 % в связи с приемом лекарства)	Не наблюдались. 6 % 6 из 100 3 % 3 из 100 3 % 3 из 100 2 % 2 из 100 6 % 6 из 100	Не наблюдались. 26 % 26 из 100 10 % 10 из 100 9 % 9 из 100 7 % 7 из 100 11 % 11 из 100

Как долго принимали препарат?
«Лунеста» была сертифицирована Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ в 2005 году. Как и со всеми новыми лекарствами, мы прошли на своем, как изменился дизайн по безопасности препарата с точными временами. В прошлом, если «Лунеста» вызывала серьезные побочные эффекты, они проявлялись после того, как препарат появился на рынок и его начали принимать достаточно большое количество людей.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of illegible text.]





[Redacted text block containing multiple paragraphs of illegible text.]

Решения

Мы установили, что существует ряд серьезных проблем и в системе лицензирования лекарств, и в порядке контроля за их безопасностью после выпуска на рынок. Госведомства выдают лицензии на продажу препаратов, основываясь на слабых подтверждающих фактах,

которые не демонстрируют преимущества новых лекарств перед уже имеющимися на рынке средствами, а иногда даже выдают сертификат на лекарство, вообще не имеющее никаких полезных свойств. В результате рынок наводнен посредственными препаратами. Информация по ним не собирается, несмотря на наличие законодательно закрепленного права, позволяющего обязать компании провести более качественные исследования, и несмотря на многочисленные обещания производителей лекарств выполнить такие работы. Наконец, данные по побочным эффектам собираются несколько бессистемно, а документы и планы по управлению рисками остаются засекреченными, спрятанными от врачей и больных без всяких на то оснований. О результатах отслеживания безопасности лекарств сообщается непоследовательно, по нечасто используемым каналам, а при передаче по ним происходит значительная утеря информации, также компании затягивают процесс передачи данных, что приводит к большим задержкам.

Мы можем смириться с некоторыми из этих проблем, но если они все долгое время остаются нерешенными, это создает опасную ситуацию, в которой здоровью пациентов причиняется вред из-за недостатка знаний. Не страшно, если рынок, например, наводнен посредственными лекарствами или такими, качество которых хуже аналоговых препаратов. Если врачи и пациенты знают об этом, они могут быстро и без вреда для себя выбрать нужное средство. Однако это невозможно, если нам ничего не известно о вредных и полезных свойствах препаратов. Всегда были и будут существовать программы и внедряться меры, направленные на поддержание этих стандартов: NICE (Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи), попросив предоставить больше сравнительных данных, чтобы вынести решение по отношению цены и качества, сделал благое дело. С моей точки зрения, для исправления ситуации требуется изменить сознание людей и их отношение к появлению на рынке новых лекарств. Но прежде чем сделать это, нужно обязательно выполнить несколько простых мероприятий.

1. Фармацевтические компании нужно обязать предоставлять данные, показывающие, как их новое лекарство сравнивалось с лучшим имеющимся на текущий момент препаратом. Информация должна быть предоставлена по каждому новому лекарству до того, как оно попадет на рынок. Пусть иногда будет лицензироваться лекарство, полезные свойства которого не так хороши, как у его имеющегося на рынке аналога. Если у пациента наблюдается реакция отторжения на обычно используемое средство, полезно иметь у себя в арсенале другие, менее действенные препараты. Однако нам нужно знать относительные риски и полезные свойства медикаментов, если мы хотим принимать осознанные решения.

2. Государственные ведомства и спонсорские организации, оплачивающие оказание медицинских услуг, должны использовать свое влияние, чтобы заставить компании проводить больше информативных исследований. Правительство Германии лидирует на этом поприще, так как еще в 2010 году основало агентство IQWiG, которое занимается изучением фактов, подтверждающих действие новых сертифицированных лекарств, с целью принятия решения, должны ли они оплачиваться компаниями Германии, оказывающими медицинские услуги, или нет. IQWiG оказалась достаточно смелой, чтобы потребовать проведения качественных исследований с выполнением оценки реальных результатов, и уже отказала в оплате за некоторые лекарства, по которым были поданы неубедительные подтверждающие факты. В результате компании отложили выпуск новых лекарств на рынок в Германии и теперь занимаются поиском более убедительных данных, подтверждающих, что препарат действительно оказывает определенный эффект.⁵⁵ Пациенты не введены в заблуждение, так как нет весомых фактов, доказывающих эффективность этих новых лекарств. Германский рынок лекарств – самый большой в Европе. Он насчитывает 80 млн пациентов, проживающих в далеко не бедной стране. Если все покупатели по всему миру откажутся покупать лекарства, эффективность которых подтверждена слабо, тогда компании будут вынуждены проводить качественные исследования гораздо быстрее.

3. Вся информация о неблагоприятных и полезных свойствах лекарств, которую предоставляют фармацевтические компании в государственные ведомства, должна

находиться в открытом доступе, а все данные должны храниться в международных и национальных органах надзора, кроме информации частного характера. Это не только обеспечит открытость и прозрачность деятельности, но и принесет ряд других преимуществ. При наличии свободного доступа к информации о лекарствах мы можем прибегнуть к помощи сразу нескольких специалистов для решения различных проблем, связанных с данным конкретным препаратом, анализируя его более тщательно и рассматривая с разных точек зрения. Росиглитазон, лекарство от диабета, был удален с рынка из-за побочного действия на сердце, однако эта проблема была выявлена не государственным агентством по надзору за медикаментами, а учеными, работающими над данными, которые вдруг стали более доступными обществу для ознакомления, благодаря судебному разбирательству. Вредные свойства «Виокса» были замечены независимыми учеными, не принадлежащими к кругу работников госведомств. Опасные свойства препарата от диабета под названием бенфлуорекс опять-таки были выявлены не госорганом, а независимыми учеными. Чиновники государственных органов не должны быть единственными, у кого есть доступ к подобному рода данным.

4. Мы должны стремиться создать лучшую площадку для информирования пациентов о полезных и неблагоприятных свойствах лекарств. В госорганах используются косные, формальные, устаревшие подходы, не приносящие результатов, а сами госслужащие действуют в интересах ведомства, а не в интересах врачей и пациентов. Если вся информация абсолютно доступна, ее можно облечь в более подходящую для использования форму, и это может сделать любой, у кого есть доступ к ней. Данное мероприятие должно быть проведено за счет общественных фондов и продано, в зависимости от бизнес-модели.

Все это просто. Но есть более общий вопрос, которому ни одно правительство не уделило должного внимания, так как чиновников больше волнуют аспекты культуры в медицине: нужно проводить больше исследований. Если мы не можем точно сказать, какое лекарство лучше, нужно просто сравнить два разных препарата между собой и выбрать то, которое будет эффективнее влиять на болезнь и иметь менее тяжелые побочные эффекты.

Всего этого можно достичь, и в конце следующей главы я изложу свои предложения относительно того, как можно проводить исследования дешево, эффективно и почти универсальным способом. Такой подход можно будет использовать на стадии лицензирования каждого нового лекарства и на протяжении всего лечения. Но сначала я хочу рассказать вам о том, какие чудовищные нарушения имеют место во время проведения фармацевтическими компаниями клинических исследований.

Глава 4

Обман в исследованиях

До сего момента я говорил о проведении клинических исследований как о чем-то само собой разумеющемся, как будто в них нет ничего сложного: просто берете несколько пациентов, разделяете их на две группы, даете первой одно лекарство, а второй – другое, потом немного погодя смотрите, есть ли разница в результатах, продемонстрированных обеими группами.

Скоро мы увидим, как можно различными способами фундаментально исказить и ход эксперимента, и анализ результатов так, чтобы преувеличить эффективность лекарств и скрыть вред, приносимый ими. Некоторые из применяемых уловок и приемов являются грубым нарушением закона: мошенничество, например, непростительно и бесчестно. Некоторые трюки балансируют на грани, превращая информацию в полуправду. Некоторые могут пойти на крайние меры в трудной ситуации, чтобы сэкономить деньги или получить результаты как можно быстрее, и поэтому можно судить о каждом конкретном исследовании, только зная все его обстоятельства. Однако, я думаю, ясно то, что во многих случаях люди прибегают к нечестным приемам под давлением ложных стимулов.

Также следует помнить, что многие нечестные исследования, включая те из них, о которых речь пойдет дальше, проводятся независимыми учеными. Фармацевтические компании не устают подчеркивать, что при проведении сравнения методов независимо спонсированных исследований с методами исследований, оплаченных производителями лекарств, последние оказывались более удачными. Возможно, это и правда, но данная информация почти что не относится к делу по простой причине: независимые исследователи всего лишь статисты в этом спектакле. 97 % клинических исследований, о которых сообщается в печати, спонсируются фармацевтическими компаниями. Они составляют львиную долю всех проверок лекарств, поэтому организующие их специалисты задают тон и устанавливают стандарты.

Наконец, прежде чем мы перейдем к сути дела, хочу предупредить читателей, что следующая глава довольно сложна. В ней излагается сложная для понимания обычного, рядового гражданина информация научного характера, которую по силам усвоить каждому, однако в некоторых случаях от вас потребуется прилагать больше мыслительных усилий, чем обычно. Для особо трудных случаев я привожу краткое резюме в начале, после чего идет изложение всей истории. Если подробная информация окажется слишком сложной для вас, можете пропустить все детали и полагаться на краткую выжимку в начале статьи. Я не обижусь. Что касается последней главы, посвященной уловкам в маркетинге, то она просто нашпигована ужасными историями, которые вам никак нельзя пропустить.

Итак, об обмане в исследованиях.

Явный подлог

Подлог и фальсификация данных – это настоящая пощечина обществу. В этой главе мы познакомимся с различными коварными уловками, с пограничными случаями (балансирующими на грани полуправды и полулжи), и случаями изящного плутовства на грани дозволенного. Из всех способов одурачивания больше всего я не люблю подлог, потому что для подделки чего бы то ни было большого ума не требуется. Мошеннику не нужны ни изощренная методология, ни умение правдоподобно отрицать вину, ни доводы, подкрепляющие факты. Мошенник берет и просто выдумывает результаты. Уничтожать информацию, игнорировать факты, придумывать – и так по кругу – вот и все, что ему нужно уметь делать.

К счастью для меня и для пациентов, такой род подлога сравнительно редок, насколько можно судить по свидетельствам очевидцев. Лучшая на текущий момент оценка распространения случаев фальсификации была сделана авторами систематического обзора 2009 года, в котором были сведены все результаты исследований 21-й работы. В ходе исследования специалистов из различных областей науки опросили на предмет фальсификации данных. Неудивительно, что в зависимости от постановки вопроса люди давали разные ответы. 2 % респондентов признались в том, что занимались фабрикацией, фальсификацией или редактированием данных по крайней мере один раз в своей карьере, однако число утвердительных ответов выросло до 14 %, если интервьюируемых спрашивали, известно ли им о подобном рода поступках их коллег. Треть опрошенных допустила также и применение сомнительных исследовательских практик в ходе эксперимента, и снова эта цифра выросла до 70 %, когда их спросили о коллегах.

Можно частично, если не полностью, объяснить такую большую диспропорцию в количестве ответов на вопросы, адресованные напрямую респондентам, и на те, что касались их коллег, тем фактом, что опрашиваемый – один человек, но у него много знакомых, однако поскольку вопросы обсуждались деликатные, можно допустить, что количество утвердительных ответов занижено. Чтобы быть до конца откровенным, нужно сказать, что представители таких наук, как медицина или психология, склонны к фабрикации данных больше, так как при проведении различных исследований многие факторы разнятся, и это означает, что идеальное воспроизведение предыдущих результатов возможно крайне редко.

В итоге никто не заподозрит ничего плохого в том, если ваши результаты будут противоречить результатам другого исследования. В областях науки, где исход экспериментов более очевиден и выражается наличием или отсутствием чего-либо, неудача при воспроизведении результатов выявит мошенника гораздо быстрее.

Специалисты во многих сферах науки склонны к пристрастному отбору данных для отчета, и даже некоторые очень известные ученые совершали манипуляции с результатами своих исследований. Американский физик Роберт Милликен получил Нобелевскую премию в 1923 году после демонстрации эксперимента с капельками масла, доказав, что электричество существует в виде отдельных элементов – электронов. Милликен был ученым среднего уровня (пик, когда совершаются подлоги) и долгое время не мог похвастаться большими достижениями в своей карьере. В своей знаменитой работе, опубликованной в «Физическом обзоре» он написал: «Это не выборочные результаты по отдельной группе капель, а результаты по всем каплям за время эксперимента, который продолжался в течение 60 дней». Это утверждение не соответствовало действительности. В работе упоминалось о 58 каплях, но в его записной книжке значилось 175. Напротив стояли записи типа «Прекрасно! Опубликовать эти данные» и «Не совпадает, это не сработает». В научной литературе через несколько лет разгорелись ожесточенные дебаты о том, считать ли это подлогом и насколько Милликену повезло, что его результаты смогли быть воспроизведены впоследствии. Но в любом случае, отобранные им данные для отчета (и их пристрастное толкование), были получены во время проведения непрерывной цепи исследовательских действий, которые кажутся абсолютно невинными, если их не изучать слишком пристально. Что делать исследователю с резко выделяющимися показателями в одной графе таблицы, если цифры во всех остальных ее графах выглядят так безупречно? А если что-то упало на пол? А что если машина была неисправна? По этой причине во многих экспериментах действуют четкие правила относительно исключения данных.

Также существует и такой феномен, как явная фабрикация данных. Так доктор Скотт Ройбен, американский анестезиолог, работавший над созданием обезболивающего средства, за всю свою жизнь не провел и 20 клинических исследований из всех, что были описаны им в статьях, опубликованных за прошедшие 10 лет.¹ В некоторых случаях он даже не делал вид, что получил лицензию на проведение тестирования лекарств на пациентах в клинике, где работал, а просто вписывал в отчет о результатах исследования цифры, которые придумывал на ходу. Нам никогда не следует забывать, что данные в медицине добывают не для каких-то абстрактных целей или построения отвлеченных теорий. Ройбен утверждал, что будто бы нашел вещества не из группы опиатов, которые при этом были такими же эффективными для послеоперационного купирования боли, как и опиаты. Новость всех восхитила. Опиаты обычно вызывают зависимость и имеют много побочных эффектов. Практика проведения обезболивания во многих странах изменилась, и сейчас в этой сфере царит настоящая путаница. Мошенничество с фактами имеет место в разных сферах медицины, и оно опасно тем, что в результате подлога данных врач и пациент могут принять неверные решения, однако когда речь заходит о боли, вряд ли можно нанести пациенту большой вред.

Есть различные способы, как можно поймать мошенника, однако постоянный неусыпный контроль со стороны медицинских и научных учреждений – не выход, так как не всегда можно вести достаточно строгий мониторинг нарушений. Часто факт подлога или фальсификации раскрывается коллегами мошенника из корыстных побуждений, становится известен случайно либо разоблачается при возникновении сомнений в правдоподобности результатов. Малкольм Пирс, например, британский хирург-акушер, опубликовал отчет о случае, где утверждал, что он удалил внематочную беременность, затем имплантировал плод женщине, а в результате у нее родился здоровый ребенок. Анестезиолог и хирургическая сестра, работавшие в той же больнице, посчитали случившееся маловероятным и заявили, что наверняка услышали бы о таком примечательном случае. Они проверили все истории болезни, не нашли ни одной записи о проведении подобной операции, и таким образом все усилия хирурга пошли прахом.² Примечательно, что в том же номере журнала была

опубликована еще одна статья Пирса, в которой сообщалось об исследовании, где принимали участие 200 женщин с синдромом поликистозных яичников, которых Пирс лечил от повторяющихся выкидышей. Исследование не имело места, и оказалось, что Пирс не только сочинил всю историю от начала до конца, придумал имена пациентов и результаты, но и выдумал название несуществующей фармацевтической компании, которая якобы финансировала исследование. В эпоху Интернета ложь, подобная этой, будет жить недолго.

Есть и другие методы обнаружения фактов подлога. Человеческий мозг – очень плохой генератор случайных чисел, поэтому простые случаи фальсификации данных часто раскрывались статистиками судебной медицины, которые обращали внимание на частоту повторяемости последних цифр. Если некто будет выдумывать числа на ходу и вписывать их в колонку в случайном порядке, то наиболее часто повторяемой цифрой всегда будет семерка, которая нравится нашему подсознанию больше всего. Чтобы замаскировать подлог, фальсификатору нужен генератор случайных чисел, однако прибегнув к его помощи, он столкнется с другой интересной проблемой, которая называется эффект идеального единообразия в случайных числах. Так немецкий физик Ян Хедрик Шен выступал соавтором приблизительно одной работы каждую неделю на протяжении 2001 года, однако его результаты выглядели слишком уж точными. В конечном счете кто-то заметил, что в двух исследованиях на результаты идеальной модели был наложен один и тот же «шум» из цифровых данных. Оказалось, что многие числа были сгенерированы на компьютере с использованием тех же самых уравнений, которые должны были использоваться для проверки данных вместе с якобы случайными реалистично выглядящими вариациями, встроенными в модель.

Есть множество способов, к которым следует прибегать для выявления случаев явной и наглой фальсификации. Нам нужно проводить более тщательные и качественные расследования; регулярно вести более совершенный мониторинг; налаживать отношения с редакторами журналов, мотивируя их сообщать о подозрительных работах, отвергнутых ими; обеспечивать лучшую защиту тем, кто своевременно подал сигнал; проводить выборочную случайную проверку первичных данных по журналам и т. д. Люди часто говорят обо всех этих методах, но редко кто прибегает к их использованию, а все потому что ответственность за нарушения определена неясно и туманно.

Итак, подлог или фальсификация данных. И то, и другое случается в медицине. Этим занимаются не особо умные люди. И подлог можно смело называть преступлением. И такие преступления случаются при содействии «плохих парней». Однако объем ошибочных данных, попадающих в анналы медицинской литературы благодаря подлогу, не так уж и велик по сравнению с регулярными, изошренными и – больше чем что-либо – правдоподобно отрицаемыми каждодневными методологическими искажениями, примеров которых так много в этой книге. Несмотря на очевидность этого, явный подлог практически единственный источник искаженных данных, который регулярно освещается в СМИ, просто потому что факт фальсификации более доступен уму обывателя. И это одна из причин, чтобы прекратить рассказывать о нем и перейти к главному.

Проверяйте лекарство на ненормально идеальных пациентах

Как мы увидели, принимающие участие в клинических исследованиях пациенты часто не имеют ничего общего с реальными больными, которых наблюдает врач каждый день в ходе обычной клинической практики. Поскольку такие идеальные пациенты с большей вероятностью выздоровеют, это преувеличивает эффект от лекарства и заставляет новые дорогие препараты выглядеть более привлекательными в плане соотношения цены и качества, чем они есть на самом деле.

В реальном мире пациенты часто гораздо «многограннее». У них могут быть другие расстройства организма, они могут принимать множество различных медикаментов, которые могут взаимодействовать друг с другом совершенно непредсказуемым образом. Обычные

пациенты могут употреблять алкоголь чаще, чем идеальные больные, либо у них могут быть проблемы с почками. Таковы обычные пациенты. Однако в большинстве исследований, на результаты которых мы полагаемся при принятии конкретных решений, лекарства тестируются на нерепрезентативных, ненормально идеальных пациентах, которые часто слишком молоды, имеют в анамнезе всего лишь одно заболевание, испытывают меньше проблем со здоровьем и т. д.³

Разве результаты таких исследований, проведенных на нетипичных пациентах, могут применяться к обычным больным? Во всяком случае, мы знаем, что различные группы пациентов реагируют на лекарства по-разному. Исследования, проведенные на представителях идеальных групп населения, могут, например, зависить достоинства лекарства или же выявить какие-либо полезные свойства, которых у него нет. Иногда в особо критичных случаях равновесие между опасными свойствами лекарства и его эффективностью может полностью меняться у разных групп населения. Так, например, была подтверждена эффективность лекарств против аритмии – они продлевали жизнь пациентам, у которых наблюдались нарушения частоты сердечного ритма, – однако их часто прописывали также и тем, кто пережил сердечный приступ, но у кого были лишь незначительные нарушения сердцебиения. Когда эти препараты были испытаны на второй группе пациентов, ко всеобщему ужасу, обнаружилось, что они в значительной степени повышают риск наступления преждевременной смерти.⁴

Врачи и ученые часто закрывают глаза на такие случаи, но когда вы начинаете сопоставлять показатели пациентов, принимавших участие в исследованиях, и обычных пациентов, сравнивая все цифры подряд, проблема сразу приобретает более широкий масштаб.

При проведении одного исследования 2007 года было выбрано 179 астматиков из числа обычных граждан с целью проверки, скольких из них признают годными для участия в исследовании лекарств от астмы.⁵ Ответ – в среднем 6 %. Что интересно, речь шла не о каких-то старых исследованиях. Большинство больных не было допущено к исследованиям, на основе которых были разработаны единые международные рекомендации для лечения астмы в клиниках общего профиля и специализированных больницах. Этих рекомендаций придерживаются во всем мире, но при этом, как показала проверка, они базируются на результатах исследований, из которых исключили бы почти каждого пациента из числа обычных людей, к которым эти же самые рекомендации и будут применяться при лечении.

Авторы другой работы отобрали 600 пациентов, которых лечили от депрессии в амбулаторной клинике, и обнаружили, что в среднем только треть из них была бы допущена к участию в 39 исследованиях по изучению свойств лекарства от депрессии, материалы которых были недавно опубликованы.⁶ Организаторы часто жалуются на то, что стало трудно набрать пациентов для проведения исследований, однако в одной научной работе описано, как 186 человек с депрессией в анамнезе попробовали записаться на два тестирования антидепрессантов, и больше 7 человек из 8 не были приняты, так как они не соответствовали требованиям.⁷

Чтобы увидеть, как все происходит на самом деле, мы можем проследить за группой пациентов с каким-то конкретным заболеванием. В 2011 году несколько исследователей из Финляндии собрали всех пациентов, у которых когда-либо был перелом бедра, и проверили, пройдут ли они по критериям, предъявляемым к кандидатам на участие в исследовании по проверке бисфосфонатов – широко распространенного средства для предотвращения переломов.⁸ Заявки подали 7 411 пациентов, но 2 134 были исключены сразу же, так как они были мужчинами, а исследование проводилось на женщинах. Есть ли какая-то разница в реакции на лекарства среди мужчин и женщин? Иногда есть. Из оставшихся 5 277 пациентов 3 596 были исключены, потому что не подходили по возрасту: он должен был быть между 65 и 75 годами. Наконец, 609 пациентов забраковали, так как у них не было остеопороза. Осталось только 1 072 человека. Таким образом, результаты исследования лекарств для профилактики переломов могут строго применяться только к одному из семи пациентов с

переломом в анамнезе. Они, конечно, могут подействовать и на тех, которых не допустили к проверке, однако такое допущение будет умозрительным. Даже если лекарства и окажутся эффективными для больных из этой «исключенной» группы пациентов, у разных людей сила эффекта проявится по-разному.

Дело не только в том, что стало затруднительно измерить эффективность лекарств. Проблема гораздо шире: по вышеуказанным причинам искажаются наши оценки соотношения цены и качества (в эпоху растущих затрат в сфере медицинских услуг нам нужно также побеспокоиться и о финансовой составляющей при покупке медикаментов). Вот вам один пример, касающийся одного из новых обезболивающих средств под названием коксиб. Препарат попал на рынок благодаря тому, что вызывает меньше кровотечений желудочно-кишечного тракта по сравнению со старыми дешевыми обезболивающими, как, например, недорогой ибупрофен.

Коксиб, видимо, на самом деле, снижает риск возникновения кровотечений в желудочно-кишечном тракте, что хорошо, так как такие кровотечения могут быть достаточно опасными. На самом деле препарат сокращал такой риск примерно вдвое, как показали результаты исследований. Они проводились, конечно же, на идеальных пациентах, у которых наблюдалась повышенная предрасположенность к возникновению кровотечения в желудке или кишечнике. Для людей, проводивших исследование, такой выбор был вполне обоснован: если вы хотите показать, что лекарство сокращает риск возникновения кровотечений, будет гораздо легче и дешевле продемонстрировать это на группе больных, у которых кровотечения случаются довольно часто. В противном случае действие лекарства будет проявляться редко, поэтому к исследованию понадобится привлечь очень большое количество пациентов.

Но появляется интересная проблема, если использовать цифры, отражающие снижение частоты возникновения кровотечений у ненормально идеальных пациентов, для подсчета стоимости предотвращения кровотечения у больных в реальном мире. NICE подсчитала, что такие затраты будут равняться 20 000 долларов на каждый случай предотвращения кровотечения, однако верный ответ, скорее всего, 100 000 долларов.⁹ Можно легко понять, где NICE сделала ошибку, выполняя математические вычисления на нескольких простых приблизительных округленных числах, хотя они выглядят почти в точности как настоящие, что очень удобно. Мы должны считать в долларах, потому что анализ, вскрывающий эту проблему, был опубликован в американском научном журнале.

У пациентов из исследования был высокий риск возникновения кровотечений. В течение года у 50 человек из 1000 наблюдалось по одному случаю. Эта частота была снижена до 25 из 1000, если пациенты принимали коксиб, так как этот препарат снижает вероятность появления кровотечения в два раза. Коксиб обходится каждому пациенту в 500 долларов в год. Поэтому потратив \$500 000 на 1 000 пациентов, вы получаете на 25 кровотечений меньше, а $\$500\,000 \div 25$ означает, что предотвращенные случаи обходятся вам в \$20 000 каждый.

Но если посмотреть на обычных пациентов, принимающих коксиб, имена которых есть в базе данных врачей общего профиля, то можно увидеть, что у них риск возникновения кровотечений гораздо ниже. В течение года они случаются у 10 человек из 1 000. Эта цифра снижается до 5, если они принимают коксиб, так как препарат снижает вероятность кровотечения вдвое. Так что вы платите \$500 000 за 1 000 пациентов, чтобы те принимали коксиб в течение года, однако при этом получаете на 5 кровотечений меньше, и значит $\$500\,000 \div 5$. Получается, предотвращенные случаи кровотечений обходятся вам в \$100 000 каждое. Это гораздо больше, чем \$20 000.

Проблема нерепрезентативности пациентов, принимавших участие в исследованиях, называется проблемой внешней валидности или генерализуемости (обобщаемости). Она может сделать результаты исследования полностью бесполезными для обычных, среднестатистических больных, хотя такая практика абсолютно обычна при проведении научных изысканий, которые выполняются при урезанном бюджете, в сжатые сроки, с целью

получения быстрых результатов и при участии людей, которых не волнует то, что эти результаты не будут иметь ничего общего с реальным миром клинической практики. Вроде бы попахивает скандалом, но не громким, а тихим и незаметным. О нем не напишут статью с броским заголовком, так как в истории нет конкретного лекарства-убийцы. Просто изо дня в день происходит медленное и ненужное загрязнение почти всей базы данных в медицине нерепрезентативной информацией.

Сравнивайте ваше лекарство с чем-нибудь никчемным

Испытываемые лекарства часто сравниваются с каким-нибудь не очень качественным препаратом. Мы уже видели, как компании предпочитают сравнивать свои лекарства с таблетками плацебо – пилюлей с сахаром, которая не содержит никакого действующего вещества, поэтому при таких исследованиях планка для прохождения устанавливается очень низко. Также распространено явление, когда во время исследований новый препарат сопоставляется с его заведомо неэффективным аналогом или же с качественным препаратом, который специально дают испытуемым в нелепо мизерных дозах либо наоборот – в несуразно больших.

Ваше лекарство точно предстанет в выгодном свете, если сравнивать его с каким-нибудь не очень действенным препаратом. Идея может показаться абсурдной и даже жестокой, поэтому мы довольны тем, что исследователь Дэниэл Сейфер собрал большую коллекцию исследований, организаторы которых прибегали к использованию низких доз, специально для демонстрации этого явления.¹⁰ В одном исследовании пароксетин сравнивался с amitriptyline. Пароксетин – один из новейших антидепрессантов, который почти не вызывает побочных эффектов, таких как сонливость. Amitriptyline – очень старый препарат, известный тем, что от него клонит в сон, поэтому в обычной клинической практике врачи часто советуют пациентам принимать его на ночь, потому что сонливость не сильно беспокоит, если пациент уже спит. Но в этом исследовании amitriptyline давался дважды днем, утром и на ночь. У пациентов большую часть дня отмечалась сонливость от лекарства, поэтому пароксетин на таком фоне выглядел лучше.

Как один из вариантов, в некоторых исследованиях дорогой новый препарат сравнивается со старым, который дают в необычно больших дозах, и поэтому он вызывает более тяжелые побочные эффекты. Этот прием можно проиллюстрировать на примере широкого спектра антипсихотических средств. К нему прибегало не одно поколение исследователей при проведении сравнения двух препаратов.

Шизофрения подобна раку. Это болезнь, от которой нет идеального лекарства, поэтому польза от приема медикаментов часто должна сопоставляться с вредом от побочных эффектов. У каждого страдающего шизофренией разные цели. Некоторые предпочитают жить в постоянной опасности наступления рецидива, потому что любой ценой хотят избежать неприятных ощущений от побочного действия лекарств. Другие полагают, что рецидивы представляют угрозу для их жизни и могут стоить им дома, друзей, работы, поэтому согласны терпеть в обмен на улучшение в самочувствии.

Часто принять решение сложно, потому что побочные эффекты при приеме препаратов от шизофрении – обычное явление. Особенно распространены двигательные расстройства (которые немного похожи на симптомы болезни Паркинсона) и набор веса. В связи с этим целью инновационных мероприятий на данном поле деятельности было создать таблетки, которые устраняют симптомы болезни, но не вызывают побочных эффектов. Около 20 лет назад произошел прорыв. На рынок была выпущена новая группа лекарств, так называемые атипичные средства, которые обещали больным именно то, что им было нужно больше всего. Был проведен ряд исследований для сравнения новых препаратов со старыми.

Сейфер нашел шесть работ, авторы которых сравнивали антипсихотические лекарства нового поколения со старым, надоевшим всем галоперидолом (всем хорошо известно, что он вызывает сильные побочные эффекты). Препарат давался испытуемым в дозах по 20 мг в

день. Нельзя сказать, что это слишком много. Такая доза не вырубит больного немедленно, а ее размер не превышает максимально допустимую норму, указанную в Британском национальном фармакологическом справочнике, стандартной инструкции, которой пользуются все врачи при назначении лечения. Однако 20 мг – очень странная доза. Пациенты, получающие действующее вещество в таких больших количествах, неизбежно будут испытывать ряд различных побочных эффектов.

Интересно, что 10 лет спустя история в точности повторилась: рисперидон был одним из первых препаратов из группы нового поколения антипсихотических средств. Срок действия патента на него закончился, он тут же стал очень дешевым, как все лекарства старого поколения. Как следствие, многие фармацевтические компании хотели показать, что их дорогой антипсихотический препарат нового поколения был лучше, чем рисперидон, который неожиданно стал считаться устаревшим. В связи с этим появились результаты исследований, сравнивавших новые лекарства с рисперидоном (его давали в дозе 8 мг). Снова оговоримся: 8 мг – не очень много, но все равно такая дозировка превышает средний уровень. Пациенты, получающие препарат в таких больших количествах, будут, скорее всего, часто жаловаться на побочные эффекты, в результате чего другое лекарство предстанет в более выгодном свете.

И снова мы имеем дело с тихим и незаметным скандалом. Это не значит, что любой из этих специфических препаратов является верным убийцей больных, о котором нужно немедленно написать статью с броским заголовком. Просто во время проведения исследований факты в целом постоянно искажаются.

Слишком короткие исследования

Исследования, как мы видели, часто длятся очень недолго, потому что компании хотят получить результаты как можно скорее, чтобы представить лекарство в лучшем виде, пока на него действует принадлежащий им патент. Ввиду этого возникает несколько проблем, включая те, что мы уже рассмотрели, а именно: для подтверждения эффективности препарата исследователи используют «суррогатные маркеры» (сопутствующие положительные эффекты), такие как изменения в биохимии крови, вместо «конечных маркеров» (основной эффект), например, сокращения частоты сердечных приступов, отслеживание которых занимает больше времени. При этом недостаточно длительные исследования могут также исказить полезные свойства лекарства просто из-за своей непродолжительности, если долговременные эффекты отличаются от кратковременных.

Например, при операции по удалению раковой опухоли пациент подвержен кратковременным рискам: он может умереть прямо на операционном столе или после хирургического вмешательства от инфекции, однако люди надеются, что эти кратковременные риски уравниваются долговременной оптимистичной перспективой. Если провести исследование и сравнить пациентов, которые были прооперированы, с теми, кто отказался от удаления опухоли, но при этом оценивать результаты, собранные в течение лишь одной недели, то можно заметить, что прооперированные пациенты умирали быстрее, чем воздержавшиеся от хирургического вмешательства. Это происходит потому, что некоторые больные могут жить месяцами и даже годами с опухолью, и преимущества такой операции становятся очевидными лишь через месяцы и годы, в то время как риски, относящиеся к тому малому количеству людей, умерших на операционном столе, проявляются немедленно.

Та же самая проблема возникает и при проведении сравнения лекарств. Может наблюдаться неожиданный, мгновенный, кратковременный полезный эффект, скажем, от лекарства для похудения, который со временем снижается и сводится к нулю. Или же могут возникать кратковременные положительные эффекты и долговременные побочные, которые можно отследить только при более длительном наблюдении за пациентами. Так, например, препарат для похудения «Фенфен» вызывал снижение веса при весьма успешных

кратковременных исследованиях, но когда принимающие его пациенты наблюдались на протяжении более длительных сроков, таблетки начинали негативно сказываться на состоянии сердечных клапанов.¹¹ Бензодиазепин, лекарство вроде валиума, очень хорош для устранения чувства тревоги в короткие сроки. Исследование, длившееся 6 недель, выявило огромный положительный эффект от него, однако на протяжении последующих месяцев и лет положительное действие снижалось, и пациенты привыкали к препарату. Такие нежелательные явления, проявляющиеся в долгосрочной перспективе, можно обнаружить только во время проведения долговременных исследований.

Однако это не означает, что длительные исследования автоматически выигрывают по сравнению с кратковременными. Все дело в клиническом вопросе, на который вы ищете ответ, или, может быть, пытаетесь уйти от него. Если вы имеете дело с таким дорогим противораковым препаратом, как «Герцептин», вам наверняка захочется узнать, будет ли лечение этим лекарством в течение короткого периода так же эффективно, как и на протяжении более долгого временного отрезка, чтобы не покупать много таблеток без особой надобности и не подвергаться при этом воздействию побочных эффектов в течение более длительного времени. Чтобы узнать это, нужно провести быстрые исследования или, по меньшей мере, исследования с результатами, собранными в течение долгого периода наблюдения, но после проведения не очень длительного лечения. Roche подала заявку на лицензию на «Герцептин», предоставив данные по 12-месячным исследованиям. В Финляндии проверка лекарства проводилась только 9 недель. Обнаружился значительный положительный эффект от препарата, и ведомство Новой Зеландии, аналогичное NICE (Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи), решило согласовать 9-недельный курс лечения для раковых больных. Компания Roche в свою очередь аннулировала результаты кратковременного исследования и организовала новые продолжительностью 2 года. Как вы догадываетесь, если нам хочется узнать, являются ли 9 недель лечения «Герцептином» такими же эффективными, как лечение тем же препаратом в течение 12 месяцев, нужно провести несколько исследований для сравнения режимов этих двух видов лечения. Спонсирование подобных мероприятий – часто рискованное и смелое предприятие.

Исследования, прекращающиеся раньше срока

Если исследования прекращаются раньше или позже намеченной даты, потому что проводящие их специалисты следят за результатами и выбирают наиболее подходящие по мере их поступления, шансы получить удовлетворительные для организаторов данные повышаются. Это происходит благодаря случайным колебаниям в числовых показателях. Речь идет о несколько усложненном способе, как можно повысить свои шансы выиграть в «орел – решку», используя вышеупомянутую стратегию: «Бросаем! Так, две из трех. Бросаем! Три из пяти? Бросаем! Пять из семи».

Снова и снова мы будем возвращаться в этой книге к одному и тому же принципу: если создать такую ситуацию, при которой у исследователя будет много шансов получить положительный результат, но использовать статистические тесты, предполагающие, что была лишь одна возможность, то можно очень сильно повысить вероятность получения ложноположительного результата. В этом состоит суть проблемы, с которой сталкиваются люди, скрывающие отрицательные результаты. Аналогичная проблема наблюдается и при выборе метода анализа результатов исследований, данные которых не были сокрыты.

Например, если подбрасывать монетку достаточно долго, то очень скоро можно дожидаться, когда выпадут четыре орла подряд. Это не одно и то же, если сказать: «Сейчас я брошу монетку и выброшу четыре орла подряд» и сделать это. Мы знаем, что временной промежутком, в течение которого были собраны данные, позволяет выбрать ряд привлекательных для исследователя результатов, и это, как мы тоже знаем, приведет к созданию неправильного представления о лекарстве и неверному толкованию данных.

В исследовании CLASS на протяжении шести месяцев сравнивали новое обезболивающее под названием целекоксиб с двумя старыми препаратами. При приеме нового лекарства наблюдалось меньше проблем с желудочно-кишечным трактом, поэтому его прописывало все больше врачей. Годом позже выяснилось, что изначально планировалось провести еще одно исследование продолжительностью в один год. В течение более длительной проверки целекоксиб не подтвердил свою эффективность, но когда в отчет были включены только результаты за шесть месяцев, препарат засиял во всем великолепии. Именно эти результаты и были указаны в научной статье для публикации.

Нужно признать, что прекращение исследований раньше срока иногда может быть обоснованным. Например, часто прекращают проверку, если у пациентов двух различных групп наблюдаются очень весомые и явные различия в проявленном положительном эффекте, особенно если разница такая большая, такая недвусмысленная и информативная, что даже если отнести ее на счет побочных эффектов, ни один терапевт в здравом уме не продолжит прописывать неудачное лекарство и никто не станет пробовать дать его пациенту снова.

Однако тут надо быть очень осторожным. Некоторые ужасно искаженные данные просочились в науку благодаря людям, которые слишком полагались на такие случайно полученные результаты. Например, исследования по изучению свойств бисопролола во время сосудистой хирургии были остановлены раньше срока, когда в одной группе пациентов сильный сердечный приступ случился всего у двоих, а в контрольной группе, принимавшей плацебо, – у 18 человек. Был сделан вывод, что похоже, препарат очень эффективный и спасает жизни людей, поэтому в рекомендации по лечению были внесены соответствующие поправки. Но когда начали возникать подозрения, что во время предыдущих тестирований полезные свойства препарата были завышены, провели два новых больших исследования, которые обнаружили, что от бисопролола на самом деле не было никакой пользы.¹² Первоначальные результаты оказались неверными и заставили исследователей прекратить проверку раньше срока после череды смертей, произошедших по случайному совпадению.

Здесь нужно прояснить, что комитет по этике, контролирующий проведение исследования, может сам иногда потребовать остановить проверку раньше срока, а проверка данных во время исследования представляет собой сложный этический вопрос. Если врачу кажется, что нашлись факты, подтверждающие наличие вреда от того или иного препарата, до окончания исследований (или же сходный этический вопрос – если обнаружено, что один препарат гораздо лучше другого), нужно ли в таком случае продолжать подвергать пациентов воздействию лекарства, которое может представлять серьезную опасность, только для того, чтобы дойти до конца, либо же отнести эти результаты на счет случайного совпадения? И нужно ли закрывать всю лавочку и завершать исследования, при этом зная о существовании потенциальной возможности, что такие случайные результаты могут попасть в медицинские статьи и создать неверное впечатление о лекарстве, а на их основе будут приниматься неверные решения о лечении больных в будущем? Особенно это беспокоит, если вспомнить, что после сокращенных исследований все равно нужно проводить более масштабные и длительные, подвергая риску новых людей, только для того чтобы проверить, были ли результаты аномальными.

Одним из способов, как можно уменьшить нежелательные последствия, вызываемые досрочным прекращением исследований, является разработка правил остановки экспериментальных работ, которые должны быть внедрены еще в самом начале. Эти правила должны быть тщательно разработанными и достаточно строгими, чтобы исключить возможность их применения при возникновении случайной вариации данных, которую можно наблюдать в любом исследовании на каком-нибудь этапе его проведения. Такие правила полезны, так как они ограничивают степень влияния человеческого суждения, которое может быть необъективным и предвзятым.

Однако какие бы мероприятия ни проводились для сокращения последствий от

досрочных прекращений исследований, они все равно будут приводить к загрязнению данных. В обзоре от 2010 года были рассмотрены около 100 прерванных исследований и 400 сходных исследований, проведенных до конца в соответствии с планом. Результаты остановленных раньше срока исследований были лучше и превышали эффективность проверяемых лекарств примерно на четверть.¹³ При проведении другого недавнего обзора выяснилось, что количество исследований, остановленных раньше срока, удвоилось с 1990 года,¹⁴ что не очень хорошая новость. В любом случае к результатам исследований, остановленных раньше срока, нужно относиться по меньшей мере с большой долей скепсиса. В особенности потому, что в вышеупомянутых систематических обзорах отмечается, что исследования были прекращены досрочно без указания каких-либо причин.

Наконец, все эти факты нагнетают еще большую тревогу, если посмотреть на то, какие именно исследования останавливались раньше срока, кто их останавливал и для чего используются их результаты в настоящий момент.

В 2008 году четверо итальянских ученых свели вместе все рандомизированные исследования по проверке противораковых препаратов, которые были опубликованы в предыдущие 11 лет и были остановлены ради блага пациентов.¹⁵ Больше половины были опубликованы в течение трех прошедших лет, и это лишний раз свидетельствует о том, что данный вопрос становится все более актуальным. Отрасль разработки противораковых препаратов – быстро развивающаяся сфера медицины, которая постоянно находится на виду. Здесь время – деньги, а новые лекарства могут принести прибыль в кратчайшее время. Результаты 86 % исследований, остановленных раньше срока, использовались при обосновании подачи заявки на лицензию для выпуска новых препаратов на рынок.

Продленные исследования

Было бы ошибкой думать, что какой-то из описанных выше случаев представляет собой пример нарушения простых правил, которые должны бездумно выполняться. Исследование может прекратиться раньше по глупым, необоснованным причинам, однако его могут остановить до срока и по вполне объективным обстоятельствам. Подобным же образом может произойти обратное: иногда исследование может быть продлено обоснованно, но иногда продление исследования или включение в него результатов последующих периодов могут разбавить значимые данные и сделать их менее заметными в общей массе. Салметерол – ингаляторный препарат, используемый для лечения астмы и эмфиземы легких. То, что описано далее¹⁶ – если вы сможете понять все технические подробности до конца, – может испугать многих людей, поэтому помните, что это не руководство и здесь не приводятся конкретные рекомендации относительно того, какое лекарство хорошее, а какое плохое. Мы выявляем необъективные методы, которые иногда применяются компаниями при исследованиях всех типов лекарств.

Салметерол – бронхолитическое средство. Принцип его действия основан на расширении воздухоносных путей, благодаря чему астматику становится легче дышать. В 1996 году то тут, то там начали появляться сообщения о том, что салметерол иногда начинает оказывать противоположное действие, вызывая так называемый «парадоксальный бронхоспазм», и только ухудшает самочувствие пациентов. Критики-дилетанты часто игнорируют такие сообщения, так как, по их мнению, они не имеют отношения к науке, но они поступают неправильно. Вовсе не означает, что сообщения о таких случаях не имеют никакой ценности, так как их возникновение часто свидетельствует о первых признаках появления проблемы (или неожиданно выявленной эффективности).

Производитель салметерола, компания GSK, решила расследовать ранние отчеты о негативном действии препарата и организовала рандомизированные исследования. В них состояние пациентов, пользовавшихся аэрозолем салметерола, сравнивалось с самочувствием пациентов, в ингаляторах которых было лекарство-плацебо, то есть без активных веществ. Первичная конечная точка исследования была предварительно

определена как «смерть от остановки дыхания и опасные для жизни состояния». Вторичная конечная точка исследования – такие случаи, как смерть от астмы (подгруппа смертей от остановки дыхания), смерть по любым причинам и смерть от астмы и опасные для жизни состояния, – опять все собрано в одну кучу.

Для исследования предполагалось набрать 60 000 больных и понаблюдать за ними в течение 28 недель. Исследователи должны были встречаться с пациентами через каждые 4 недели, чтобы узнать о динамике и проблемах. На протяжении 6 месяцев этого 28-недельного периода исследователей попросили докладывать о любых серьезных отрицательных явлениях у больных, которые были им известны, однако они не искали такие явления специально.

Потом случилась темная история, о которой в подробностях рассказали на страницах журнала *Lancet* несколькими годами позднее Питер Лурие и Сидни Вольф, изучив документы Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ. В сентябре 2002 года внутренний Комитет по контролю за исследованиями устроил заседание, на котором просмотрел результаты по всем 26 000 пациентам, обследованным в ходе проверки. Судя по конечной первичной точке – «смерть от остановки дыхания и опасные для жизни состояния», – салметерол был хуже плацебо, хотя разница была не очень статистически значимой. То же самое можно было сказать и о «смертях от астмы». Комитет уведомил GSK о следующем: вы можете проверить правильность результатов на еще 10 000 пациентах, чтобы подтвердить догадку, или завершить исследования с «дальнейшей публикацией результатов в кратчайшие сроки». GSK выбрала последнее и представила внутренний отчет об анализе данных на одной из научных конференций, заявив, что он «незавершенный и неокончательный». В Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ забеспокоились и решили внести изменения в текст на этикетке лекарства, где теперь должно было содержаться упоминание о том, что препарат вызывает «небольшое, но значительное повышение количества случаев смерти от астмы».

С этого момента начинаются интересные вещи. GSK выслала статистику по исследованию в Управление, однако предоставленные расчеты были произведены не при помощи метода, указанного в плане исследования, предоставленного до начала работ, который предполагал, что общее количество случаев этих неблагоприятных событий должно учитываться за 28-недельный период исследований, когда такие события тщательно отслеживались, что вполне логично. Вместо этого GSK выслала цифры за весь 12-месячный период: и за 28 недель, когда неблагоприятные эффекты тщательно отслеживались, и за 6 месяцев после окончания исследования, когда поиск неблагоприятных событий активно не велся, поэтому они реже фиксировались в отчете. Это означает, что большое количество неблагоприятных состояний, имевших место в течение 28-недельного периода исследований, понизилось за счет данных более позднего периода, в результате чего проблема стала выглядеть гораздо менее значимой.

Если вы посмотрите на таблицу, приведенную в статье из журнала *Lancet*, вы увидите, как уловка GSK отразилась на данных. Не расстраивайтесь, если поймете не все. В таблице есть и простая, и сложная для понимания информация. «Относительный риск» описывает, насколько чаще у пациента возникло бы какое-либо событие (например, смерть), если бы он находился в группе, принимавшей салметерол, в сравнении с группой, которая получала плацебо. Так, значение относительного риска, равное 1,31, означает, что вероятность наступления этого события (например, смерти) на 31 % выше.

Цифры в скобках означают 95 %-й доверительный интервал. Если цифра за скобками, обозначающая относительный риск, это наша точечная оценка для измерения разницы в риске между двумя группами (салметерол и плацебо), то 95 %-й доверительный интервал говорит нам о том, насколько можно быть уверенным в этом результате. Статистики будут выстраиваться в очередь, чтобы дать мне пинка, если я все упрощаю, но по сути, если вы проводите тот же эксперимент, на тех же пациентах, в той же стране сотни раз, то все равно каждый раз будете получать немного разные результаты просто из-за действия фактора

случайности. Но при совпадении в 95 случаях из 100 истинный относительный риск будет лежать где-то между двумя противоположными точками в 95 %-м доверительном интервале. Если вы знаете лучший способ объяснить это в трех словах, то мой адрес электронной почты вы найдете в конце книги.

Смерть в результате астмы	4,33 (1,24 — 15,21)	2,50 (0,97 — 6,44)
Смерть по любым причинам	1,31 (0,83 — 2,08)	1,04 (0,70 — 1,55)

GSK не уведомила Управление, какой именно набор результатов был передан. Только в 2004 году в госведомстве поинтересовались промежутком времени, за который были предоставлены результаты, и в фармацевтической компании ответили: за 12 месяцев. В Управлении остались недовольны ответом, однако это недовольство было выражено в вежливой форме: «Сотрудники нашего отдела предполагали, что будут высланы только данные за период 28 недель, так как именно 28-недельный период представляет интерес с точки зрения клинических испытаний». В госведомстве потребовали предоставить данные за период 28 недель и сказали, что вся информация, которую намереваются внести в инструкцию к лекарству, будет составлена на основе этих данных. При их изучении, как видите, картина эффективности лекарства становится куда более мрачной. Прошло два года после окончания испытаний, прежде чем их результаты были опубликованы в научных изданиях и изучены врачами. Также понадобилось много времени, чтобы наконец внести изменения в инструкцию к лекарству, где пациентам объяснялись результаты исследования.

Как подчеркнули Лurie и Вольф, из этой истории можно извлечь два интересных урока. Во-первых, у компании была возможность помешать распространению информации о негативных результатах и не дать дойти ей до пациентов и врачей, несмотря на то что производитель был хорошо осведомлен, что препарат был популярен и широко использовался на протяжении долгого периода времени (с подобным мы уже сталкивались ранее). И во-вторых, мы бы никогда не узнали обо всех этих событиях, если бы о деятельности Экспертной комиссии Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ не было хотя бы частично известно публике. Когда за проблемой следит много глаз, легче заметить скрытые подтасовки в данных. И с этим мы уже раньше сталкивались.

GSK написала письмо в журнал *Lancet* о том, что данные за 12 месяцев были единственными данными, проанализированными Комитетом по контролю за исследованиями, который является независимым от компании органом (исследования проводила КИО).¹⁷ В нем говорилось, что о рисках сообщалось незамедлительно, а врачам, выписывавшим салметерол, высылались письма в январе 2003 года, когда исследования были официально остановлены. Соответствующее информационное сообщение появилось на сайтах GSK и Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных

веществ, где говорилось о том, что препарат был проблемным лекарством.

Слишком мелкомасштабные исследования

Исследование малого масштаба может быть проведено, если предполагается, что проверяемое лекарство спасает жизни пациентов при состояниях, ведущих к неминуемой смерти. Однако для обнаружения незначительных различий между двумя препаратами нужно провести более масштабное исследование. И потребуется провести уж совсем большую проверку, чтобы убедиться, что два лекарства одинаково эффективны.

Большинство людей думает, что знают точно одну вещь об исследовании: большое количество участников обеспечивает более надежные показатели. Это правда, однако количество участников не единственный значимый фактор. Польза от многочисленности в том, что при большой выборке уравниваются случайные колебания в спектре параметров испытуемых. Если ученый проводит небольшое исследование чрезвычайно действенного препарата для улучшения умственной концентрации в двух группах по 10 человек в каждой и если хотя бы один человек из одной группы погуляет на вечеринке за день до проведения теста на концентрацию, то его плохие показатели испортят все высокие результаты остальных участников. Если в исследовании участвует больше людей, такого рода отклонения уравниваются за счет большого количества проверяемых.

Стоит помнить, что иногда малое исследование может быть оправданным, так как размер группы участников зависит от множества факторов. Например, если ученый имеет дело с болезнью, вызывающей у человека смерть в течение суток, а у него есть лекарство, которое, по его словам, может излечить эту болезнь немедленно, не нужно набирать много людей, чтобы показать действенность препарата. Если же различия, которые вы пытаетесь обнаружить между двумя группами, принимающими разные средства, очень тонкие, тогда вам нужно больше участников, чтобы определить эту незначительную разницу по сравнению с естественным фоном каждодневных непредвиденных изменений в состоянии всех индивидов из вашего исследования.

Иногда можно увидеть публикации о проведении подозрительно большого числа малых исследований, организованных для проверки только одного лекарства. Когда такое происходит, резонно предположить, что это своего рода маркетинговое мероприятие, устроенное с целью публикации серии статей, а не истинные научные изыскания. Вскоре вы познакомитесь с еще несколькими маркетинговыми приемами в разделе «Исследования с целью продвижения лекарства».

Во всем этом скрыта еще и очень интересная методологическая проблема. Когда вы планируете провести исследование для определения различий в показателях двух групп пациентов, принимающих различные лекарства, вы делаете так называемый расчет мощностей. С его помощью можно сказать, сколько пациентов вам понадобится для проверки, если вероятность обнаружить 20 %-ю разницу в количестве летальных исходов у пациентов из разных групп при данной ожидаемой частоте смертей у ваших участников составит 80 %. Если исследование проведено и не обнаружено никакой разницы в количестве смертей в группах пациентов, принимавших разные препараты, это значит, что вы не нашли фактов, подтверждающих преимущества одного лечения перед другим.

Это не то же самое, что показать равноценность двух разных препаратов друг другу. Если вы хотите показать, что два лечения эквивалентны, тогда по ряду сложных технических причин (мне нужно где-то провести границу) вам нужно гораздо большее число участников.

Люди об этом часто забывают. Например, исследование INSIGHT было организовано, чтобы проверить, действительно ли нифедипин лучше, чем коамилонид, при лечении высокого кровяного давления. Никаких фактов, подтверждающих это, найдено не было. В то же время в научной статье утверждалось, будто бы эти два лекарства идентичны друг другу, хотя на самом деле это было неправдой.¹⁸ Десятки врачей и ученых прислали письма с указанием на ошибку.

Исследования, при которых сравниваются неинформативные результаты

Состав крови мгновенно реагирует на прием дозы лекарства, а проведение анализа крови – обычная и несложная процедура. Однако пациентов больше интересует избавление от боли и страданий, чем колонки цифр на листке из лаборатории с результатами анализа.

Мы говорили уже об этом в предыдущей главе, но нужно снова и снова повторять это, так как в наших клинических знаниях есть еще очень много пробелов – и их количество нельзя преувеличить – из-за неоправданной, слепой веры в суррогатные критерии эффективности. Было проведено множество исследований для сравнения статинов с плацебо, которые показали, что первые могут достаточно успешно использоваться для предотвращения смертельных случаев. Во время других исследований один статин сравнивался с другим, однако оценка обоих препаратов производилась на основе суррогатных критериев клинической эффективности. Никто еще никогда не сравнивал статины друг с другом по критерию, какой из них лучше спасает от смерти. Это поистине непростительный промах, принимая во внимание то, что десятки миллионов людей по всему миру принимали эти препараты на протяжении многих лет. Если даже один из них предотвращает инфаркты всего лишь на 2 % эффективнее, чем другие, то получается, каждый день сотни людей умирают зря из-за нашего незнания. А этих смертей можно было бы избежать. Десятки миллионов пациентов подвергаются ненужному риску, потому что принимают лекарства, которые не сравнивались должным образом между собой. При этом по каждому из этих пациентов можно получить ценные данные, которые могут быть использованы для формирования новых знаний о том, какое лекарство в целом лучше, при условии проведения систематических рандомизированных исследований, направленных на изучение действия препарата на основные точки клинической эффективности. Обо всем этом вы узнаете больше в следующей главе, где мы будем обсуждать потребность в проведении больших простых исследований, потому что данная проблема не относится к научным. Пациенты лишаются жизни из-за нашего некритичного принятия данных исследований, во время которых не измерялись долгосрочные или основные критерии клинической эффективности.

Исследования, результаты которых сгруппированы странным способом

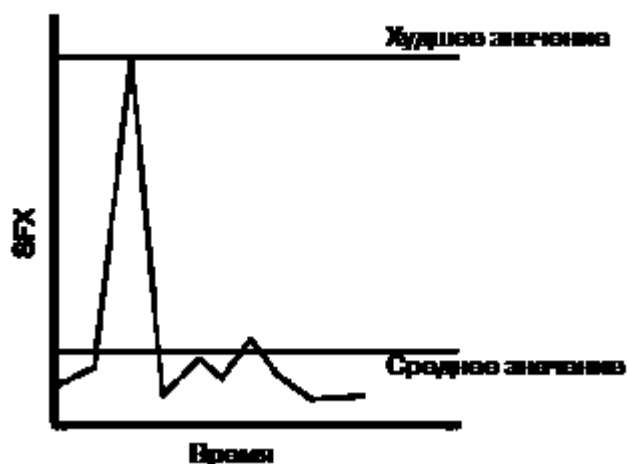
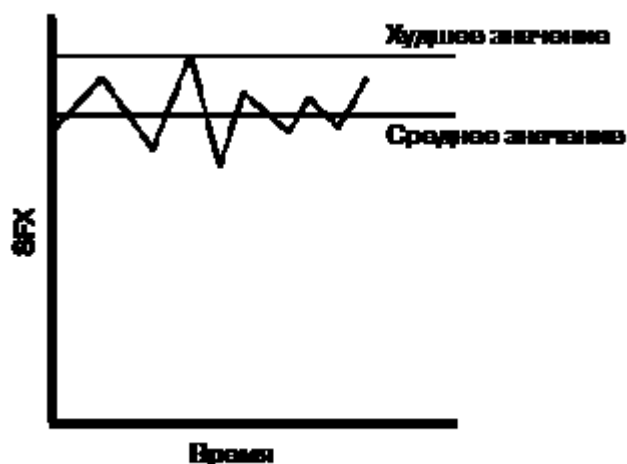
Иногда использование неверного способа компоновки данных для получения итогового эффекта от лечения может привести к искажению результатов. Например, просто сдвинув пороговые отметки вправо, можно превратить незначительный положительный эффект от лекарства в значимый, завышая его эффективность. А при группировке нескольких положительных свойств препарата, воздействующих на разные параметры организма, в одно для получения «совокупного результата» можно разбавить данные по вредным эффектам или сделать так, чтобы ненужные свойства лекарства, воздействующие на параметры организма, не представляющие интереса, создали впечатление, будто наблюдается улучшение по целому ряду точек клинической эффективности.

Даже если вы собираете абсолютно истинные итоговые данные по основной точке клинической эффективности лекарства, то неправильно выбранный способ, при помощи которого вы сводите эти данные в течение исследования, может исказить общую картину. Приведу сначала несколько простых примеров, как это делается, а затем несколько более сложных.

Самый грубый пример: авторы многих статей (слава богу, все это уже в прошлом) использовали метод фиксации худшего зарегистрированного значения побочных эффектов.¹⁹ Это может привести к большим искажениям данных, так как при таком методе принимается во внимание только один лишь худший побочный эффект, который наблюдался когда-либо у пациента на протяжении всего исследования, а не сумма всех значений

побочных эффектов, зарегистрированных в течение всего процесса. На графиках ниже вы можете увидеть, почему это так важно. Лекарство, представленное верхним графиком, выглядит таким же хорошим, как и лекарство внизу, благодаря использованному методу учета наихудшего значения из всех побочных эффектов, хотя лекарство внизу гораздо лучше, с точки зрения тяжести побочных эффектов.

Другой способ сведения результатов, который искажает общую картину, состоит в следующем: исследователь назначает пороговый критерий эффективности, после чего можно сделать вид, будто незначительное улучшение свидетельствует о значительной пользе от применения данного лекарства, в то время как в реальности ее может не быть вообще. Например, 10 %-е уменьшение интенсивности симптомов у больных может быть расценено как отличный результат, хотя пациенты все так же остаются немощными.²⁰ Это в особенности искажает истинную картину, когда при лечении одним лекарством достигается значительное улучшение в состоянии пациента, при условии если средство вообще работает, а при применении другого лекарства наблюдается лишь скромный эффект, если оно работает вообще, но оба преодолевают произвольно установленный и скромный порог в 10 % в группах с одинаковым количеством пациентов: неожиданно более скромный препарат начинает казаться таким же действенным, как и лучшее лекарство в данном классе.



Также можно сводить вместе сразу несколько различных эффектов лекарства, чтобы получить один «суммарный эффект».²¹ Часто такое допускается, однако иногда данный подход может завышать положительные свойства лекарства. Например, в целом сердечные

приступы происходят сравнительно редко, что справедливо и в том случае, если речь идет о большинстве исследований, при которых тестируются лекарства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. По этой причине такие исследования часто проводятся с большим количеством участников, чтобы иметь возможность определить разницу в частоте случаев сердечных приступов у пациентов двух групп. Из-за этого обычно все важные результаты воздействия лекарства «от сердечно-сосудистых заболеваний» группируются друг с другом. В этой «суммарной группе» объединяются смертельные случаи, сердечные приступы и грудная жаба (грудная жаба, или стенокардия, если вы не знаете, это боль в груди из-за проблем с сердцем. Она вызывает беспокойство, но не настолько сильное, как сердечный приступ и смерть). Значительное улучшение параметров по всем этим трем пунктам вместе может создать впечатление, что лекарство – прорыв и панацея от сердечных приступов и смерти, пока вы не взглянете на необработанные данные и не увидите, что на протяжении исследования сердечных приступов и летальных исходов почти не регистрировалось, а значит, на самом деле все улучшения параметров касаются лишь стенокардии.

Один из наиболее значимых суммарных эффектов был взят из знаменитого британского исследования UKPDS, во время которого изучалось, влияет ли как-нибудь интенсивный контроль уровня сахара в крови у диабетиков на реальные показатели организма. Сообщалось о трех ожидаемых результатах лечения: положительного эффекта от лекарства на первые два (смерть и смерть от диабета) зафиксировано не было, однако отмечалось 12 %-е увеличение суммарной эффективности препарата. Его совокупный эффект складывался из множества различных факторов:

- Неожиданная смерть;
- Смерть от высокого или низкого уровня сахара в крови;
- Сердечный приступ без смерти;
- Стенокардия;
- Сердечная недостаточность;
- Инсульт;
- Почечная недостаточность;
- Ампутация;
- Кровоизлияние в среднюю камеру глаза;
- Поражение глазных артерий вследствие диабета, требующее лечения лазером;
- Слепота на один глаз;
- Катаракты, требующие удаления.

Как видим, перед нами довольно длинный список, и 12 %-е снижение по всем его пунктам, конечно, выглядит как «результаты, производящие впечатление на пациента», как мы говорим в бизнесе (РПВП, если вам так больше нравится). Однако большинство улучшений в этом совокупном эффекте относится к людям, которым было проведено успешное лечение лазером в связи с повреждением глазных артерий. Это прекрасно, но едва ли эту болезнь можно назвать самой важной из всего списка. Такой результат возник, главным образом, благодаря своеобразной обработке данных, но его нельзя назвать конкретным реальным результатом. Если вас интересует действительный эффект, то можно сказать следующее: в количестве людей, жалующихся на потерю зрения, не было никаких изменений, но в любом случае понятно, что сокращение числа поражений глаз – менее важный результат, чем понижение числа сердечных приступов, смертей, инсультов или ампутаций. Сходным образом исследование обнаружило, что лекарство оказывает полезное воздействие на некоторые маркеры крови, предполагающие наличие проблем с почками, но фактического влияния на динамику развития самих почечных болезней в конечной стадии зафиксировано не было.

Все это интересно только потому, что исследование UKPDS имело немного легендарную репутацию среди врачей, поскольку выявило положительное воздействие препарата на многие точки клинической эффективности, начиная с интенсивного контроля

уровня сахара в крови у диабетиков. Как возникло это широко распространенное суеверие? Одна из групп предприимчивых исследователей решила найти все 35 обзорных работ по диабету, в которых цитировалось исследование UKPDS, и посмотреть, что было написано в них.²² В 28 работах говорилось, что исследование подтвердило наличие полезного совокупного эффекта, но только в одном упоминалось, что большинство отдельных эффектов относилось к улучшениям, касающимся наиболее обычных параметров, и только в шести было упомянуто об обнаружении отсутствия влияния на количество смертей, то есть на конечную точку клинической эффективности, которая имеет наибольшее значение при лечении больного. В ходе исследования выяснилось, что мы живем в мрачной реальности: слухи, упрощенные данные и выдаваемые за действительные желаемые результаты – все это с легкостью кочует из одной научной работы в другую, как и непроверенная и несоответствующая действительности информация со скоростью эпидемии распространяется по интернет-форумам, где обсуждаются вопросы по самым разным темам.

Исследования, в которых не учитываются выбывшие пациенты

Иногда пациенты выбывают из процесса исследования вообще. Часто это происходит потому, что им не понравился прописанный препарат. Однако при анализе данных, собранных с двух групп, принимавших участие в исследовании, нужно убедиться в том, что были приняты в расчет все пациенты, которым было назначено лечение. В противном случае полезные свойства лекарства будут завышены.

Анализировать пациентов по лекарству, которое они принимали, а не по лечению, которое было им назначено на стадии рандомизации исследования, – одна из классических ошибок на стадии анализа данных, которая может чудовищно извратить все результаты. С первого взгляда все выглядит достаточно логично: если 30 % пациентов выбыли из процесса и не принимали ваши новые таблетки, они не испытывали на себе никаких положительных эффектов лекарства и не должны включаться в группу, которой был назначен проверяемый препарат.

Но как только вы начинаете задумываться о том, почему люди выбыли из исследования, проблемы этого метода начинают становиться очевидными. Может быть, пациенты прекратили принимать таблетки, потому что они вызывали ужасные побочные эффекты. Может быть, они прекратили прием, так как посчитали препарат недейственным и просто избавились от него. Может быть, больные не стали продолжать назначенный им курс и приходили на консультации, потому что умерли из-за вашего лекарства. Рассматривать пациентов только с позиции лекарства, которое они принимали, значит проводить анализ «по плану». Как показала практика, такой метод значительно завышает полезные свойства лекарств, поэтому не должен использоваться.

Если при проведении итоговых расчетов вы будете относить всех пациентов, которым было прописано ваше лечение (включая выбывших), к группе, принимавшей препарат, то такой метод будет называться «анализом общей выборки пациентов, начавших проходить лечение». Такой анализ и более консервативный, и имеет гораздо больше смысла, с точки зрения философии. Вы собираетесь использовать результаты вашего лечения для обоснования вашего решения, чтобы предложить какому-либо пациенту принять эти таблетки, а не насильно затолкать их людям в горло. Поэтому необходимо, чтобы результаты были взяты из анализа, при котором люди оценивались по критерию, что им было прописано врачом, а не по тому, что они в действительности принимали.

Мне посчастливилось оценивать 60 экзаменационных работ – настоящий день сурка, если такой бывает, – в которых пятую часть оценки нужно было заработать путем объяснения метода анализа общей выборки пациентов, начавших проходить лечение. В этом анализе вся суть доказательной медицины, ее программа, поэтому очень странно до сих пор видеть, как проводятся бесконечные анализы «по протоколу», в соответствии с планом исследования, результаты которых заносятся в выпускаемые фармацевтическими

компаниями отчеты. В одном систематическом обзоре были сначала изучены все отчеты об исследованиях, поданные компаниями в государственный орган по контролю за распространением лекарств в Швеции, а затем опубликованные научные работы, относящиеся к тем же исследованиям (если таковые были).²³ Все поданные в ведомство документы, за исключением одного, включали как результаты анализа, проведенного с учетом всех пациентов, начавших проходить лечение, так и данные анализа «по протоколу», в соответствии с планом исследования, потому что органы по контролю за распространением лекарств, при всех их огрехах и одержимости секретностью, ведут контроль за методологией немного строже, чем многие научные журналы. Все научные работы, кроме двух, сообщали только об анализе, проведенном «по протоколу» (в соответствии с планом исследования), который завышает полезные свойства лекарства. Именно эту версию читали врачи. В следующем разделе мы рассмотрим еще один пример, как научные журналы вносят свою лепту в завышение результатов. Несмотря на декларируемые ими задачи, что они являются стражами, следящими за публикацией результатов качественно проведенных исследований, часто такие издания не выполняют свою работу должным образом.

Исследования, в которых после завершения изменились основные результаты

Если во время проведения исследования измеряется несколько точек клинической эффективности, но автор расценивает улучшение в любой из них как положительный результат, то такие результаты недействительны. Наши тесты, необходимые, чтобы решить, является ли результат статистически значимым, предполагают, что исследователь измеряет только один параметр, одну точку клинической эффективности. Измеряя десяток параметров (точек клинической эффективности), ученый создает ситуацию, когда у него появляются десятки шансов получить положительный результат вместо одного, но при этом не декларирует это открыто. Получается, что в таком случае исследование является нечестным по своей структуре, и во время его проведения можно будет с большей вероятностью получить положительные результаты, чем они будут проявляться в действительности.

Представьте, что мы играем в кости и договариваемся, пусть даже в одностороннем порядке, о простой вещи: если я выбрасываю две шестерки, вы даете мне 10 фунтов. Я бросаю кубик, и выпадает две тройки, но я все равно требую выплатить мне 10 фунтов, заявляя, что именно об этом мы договорились изначально и что вы должны были мне дать 10 фунтов за выброс двух троек. Вы платите, и все довольны. По такому сценарию ведется сегодня игра в сфере клинических научных исследований. Такая практика, когда люди производят так сказать замену одних изначально установленных точек клинической эффективности на другие, является обычной и общепринятой. А нам, пациентам, приходится мириться с ней.

До проведения клинического исследования нужно написать его план. Это документ, в котором описывается то, что вы собираетесь сделать: сколько участников вы собираетесь набрать, где и как вы будете это делать, какой препарат будет назначен каждой группе и какие точки клинической эффективности вы будете измерять. В исследовании нужно будет измерять все параметры как возможные точки клинической эффективности: вероятно, будет даже несколько различных шкал оценок для измерения боли, или депрессии, или чего-либо другого, что заинтересует вас (качество жизни или мобильность, которую вы измеряете при помощи какой-нибудь анкеты, смерть по разным причинам, смерть по каждой из ряда представленных причин и прочие параметры).

Все это делается до начала исследования для того, чтобы избежать одной простой проблемы: если вы измеряете много параметров, некоторые из них будут более привлекательными и статистически значимыми просто благодаря возникновению естественных случайных вариаций в данных исследования. Помните, что вы имеете дело с живыми людьми, проживающими в материальном мире, и их болевой порог, глубина депрессии, степень мобильности, качество жизни и т. д. будут разными от человека к

человеку по ряду причин, и многие из них не будут иметь ничего общего с вмешательством, последствия от которого вы проверяете в ходе вашего исследования.

Если вы честный исследователь, вы будете использовать статистические тесты специально для выявления истинных полезных свойств лекарства, которое вы проверяете. Вы будете пытаться отличить эти реальные изменения от обычных случайных изменений в фоновых данных, которые вы увидите в результатах ваших пациентов при проведении различных тестов. Больше чем что бы то ни было вы захотите избежать получения ложноположительных результатов.

Традиционная пропорция статистической значимости совпадений 1 к 20. Грубо говоря, объясняя эту формулу простыми словами, если вы проведете одно и то же исследование много раз, используя те же методы, с теми же участниками из той же группы населения, то вы получите такие же положительные результаты, которые наблюдались в одном из 20 исследований, просто по случайности, даже если лекарство не оказывало совсем никакого полезного эффекта. Если вы будете зачерпывать двумя стаканчиками из одной бадьи с красными и белыми шариками, то и дело, чисто случайно, в одном стаканчике будет оказываться необычно мало красных шариков, а в другом – необычно много красных шариков. То же самое происходит и при измерении параметров здоровья пациентов: будут встречаться некоторые случайные вариации, и иногда все будет выглядеть так, как будто одно лекарство лучше другого, с точки зрения улучшения параметров организма, но на самом деле такое улучшение будет случайным. Статистические тесты разработаны для того, чтобы не дать этим самым случайным колебаниям параметров организма сбить нас с толку.

Поэтому сейчас давайте представим, что вы проводите исследование, при котором измеряете 10 разных независимых точек клинической эффективности. Если мы установим пропорцию статистической значимости как 1 к 20, тогда даже если ваше лекарство вообще не будет оказывать никакого полезного эффекта, в одном исследовании у вас все равно будет вероятность в пределах 40 % найти положительное действие лекарства по крайней мере на одну из точек клинической эффективности просто из-за случайных колебаний в ваших данных. Если вы предварительно не укажете, какие из параметров являются конечными точками эффективности, установленными изначально для исследования, то вы схитрите, а получив положительный результат по любой из 10 выбранных точек, вы объявите о позитивном результате вашего исследования.

Можете ли вы сразу открыто заявить о том, что делаете: «Эй, мы измерили 10 точек эффективности, и по одной из них наблюдается улучшение показателей, поэтому наше лекарство классное»? Да, наверное, так можно сделать, и в определенных обстоятельствах это сработает, потому что многие чтецы научных статей с удовольствием проглотят такую наживку и переключат внимание с одних точек клинической эффективности на другие. Однако большинство заметит вашу уловку. Им захочется увидеть отчет с результатами по изначально намеченным точкам клинической эффективности. Они-то знают, что, если измерять 10 параметров сразу, один из них уж точно будет выглядеть привлекательным просто по счастливой случайности.

Проблема состоит в том, что, даже если люди и знают, что вы должны устанавливать конечную точку клинической эффективности перед началом исследования, эти точки часто оказываются разными в плане исследования и в научной статье: они меняются после того, как проводящие исследование люди просмотрели результаты. Даже вы, случайный читатель, нашедший эту книгу на скамейке в метро, а не профессор статистики или врач, и то поймете, что это настоящее безумие. Если конечная точка клинической эффективности, упоминаемая в законченной статье, отличается от конечной точки клинической эффективности, намеченной до начала исследований, тогда создается совершенно абсурдная ситуация: весь смысл конечной точки клинической эффективности в том, что она назначается до того, как начинаются исследования. Однако люди меняют конечные точки клинической эффективности, и это не просто случайная проблема. На самом деле, это почти что обычное дело, нормальная практика среди исследователей.

В 2009 году группа исследователей собрала все работы, которые только могла найти, посвященные различным случаям использования лекарства под названием габапентин.²⁴ Затем они посмотрели на данные тех исследований, по которым им удалось получить внутренние документы, где была указана первоначальная конечная точка клинической эффективности для каждого. Конечно, материалы половины всех исследований вообще не публиковались (возмущений по этому поводу не должно быть меньше с каждым новым случаем). Были опубликованы результаты по 12 исследованиям, и ученые проверили, действительно ли конечная точка клинической эффективности, упомянутая в научной статье, совпадала с той, которая декларировалась как таковая во внутренних документах до начала исследований.

Данные, которые были найдены, представляли собой настоящий хаос. Из 21 первичной конечной точки клинической эффективности, предварительно указанной в планах исследования, о которых следовало сообщить, было упомянуто только 11. О шести точках клинической эффективности, установленных первоначально, не упоминается нигде ни в какой форме, а еще четыре хоть и были включены в отчет, но упоминались в таком контексте, как будто они были вторичными точками клинической эффективности. Можно посмотреть на все с другого конца телескопа: в 12 опубликованных статьях об исследованиях сообщалось о 28 конечных точках клинической эффективности, но половина из них были новыми и никогда в действительности не были заявлены изначально как такие точки. Это было просто смешно. Никаких отговорок ни для исследователей, изменивших одни точки на другие, ни для работников научных журналов, которые не потрудились проверить информацию, быть не может. Однако были проверены исследования и отчеты о них только по одному лекарству. Можно ли назвать все произошедшее странной случайностью?

Нет. В 2004 году несколько исследователей опубликовали работу, в которой были изучены все области медицины. Были отобраны все исследования, одобренные комитетами по этике двух городов в течение двух лет, после чего опубликованные работы были проанализированы.²⁵ Почти половина всех конечных точек клинической эффективности в отчетах была указана неправильно. Почти в двух третях опубликованных работ была изменена по крайней мере одна конечная точка клинической эффективности, и это было сделано совсем не случайно: как и можно было догадаться, о положительных результатах сообщали должным образом в два раза чаще, а искажений в них не наблюдалось. Другие исследования, авторы которых изучали изменение конечных точек клинической эффективности в отчетах, имели сходные результаты.

Чтобы прояснить ситуацию до конца, следует сказать о следующем. Если вы меняете изначально установленную конечную точку клинической эффективности без предоставления вразумительного объяснения, зачем вы это сделали, тогда вы просто нарушаете правила проведения исследований. Ваше исследование пристрастно, хаотично и представляет собой настоящую профанацию. Для всех исследований нужно установить одно универсальное правило: в отчете всех исследований изначально указанная конечная точка клинической эффективности должна оставаться неизменной и в конце исследования. За этим должны следить редакторы журналов, и так нужно было сделать еще на заре проведения клинических исследований. Сложного здесь ничего нет, однако все мы почему-то не соблюдаем такое простое, очевидное и самое главное требование. И так дела обстоят во всем мире.

Последним случаем, показывающим, к чему приводит на практике такое отношение к конечным точкам клинической эффективности, является история с пароксетином и исследованием, проведенным с участием детей. Хочу вам напомнить, что, когда над какой-нибудь компанией нависает потенциальная угроза проведения некоего судебного разбирательства, часто в руки исследователей попадают документы, которые в другой ситуации никогда не были бы показаны им. В результате у них появляется возможность выявить проблемы и несоответствия, что в обычной ситуации было бы невозможно. Такие документы в большинстве своем должны быть достоянием общественности, но их почему-то

скрывают от глаз широкой публики. В этом отношении пароксетину повезло ничуть не больше, чем остальным лекарствам (как мы увидели из описанного выше исследования, перемена конечных точек клинической эффективности происходит везде и всюду). Я лишь просто описываю случай, по которому у нас есть больше всего информации.

В 2008 году группа исследователей решила изучить документы, доступ к которым был открыт после судебного процесса по одному из случаев рассмотрения пароксетина, и проверить, в какой форме были представлены опубликованные результаты клинического исследования («исследование 239»).²⁶ В конце 2007 года систематические обзоры, посвященные этой работе, отзывались о ней так, будто это исследование принесло положительные результаты. Во всяком случае, во всех публикациях они назывались успешными. Но в действительности это было неправдой: в оригинальных протоколах были указаны две конечные точки клинической эффективности и шесть вторичных точек. В конце исследования разницы между пароксетином и плацебо при сравнении результатов этих точек отмечено не было. Помимо этого были измерены дополнительно еще 19 точек клинической эффективности, таким образом, их общее количество составило 27. Из них положительные результаты наблюдались только по четырем. Они и вошли в отчет, где информация преподносилась так, как будто бы они и были основными точками клинической эффективности.

Хотелось бы думать, что искажение данных в отчетности «исследования 239» всего лишь частный случай, исключение из правил и досадное недоразумение, которое не имеет ничего общего с остальными исследованиями. Грустно признавать, но исследователи очень часто поступают подобным образом, как в случае, описанном выше.

Эта практика так широко распространена, что работы здесь – непочатый край, если, конечно, найдутся достаточно смелые ученые для того, чтобы заняться реализацией такого грандиозного проекта. Кто-то ведь должен найти все исследования с измененными основными конечными точками клинической эффективности. Кто-то же должен потребовать предоставить доступ к изначальным, необработанным данным и в далекой перспективе провести их правильный анализ, специально для горе-исследователей, подделывающих результаты. Если вы решитесь на это и опубликуете ваши работы, они немедленно превратятся в справочник по этим исследованиям, потому что в них будут грамотно указаны предварительно установленные конечные точки клинической эффективности. Публикации оригинальных исследователей станут всего лишь сборниками ненужных и не имеющих отношения к науке цифр.

Я уверен, что они будут только рады, если вы окажете им посильную помощь.

Хитрый анализ подгрупп

Если лекарство не проявило себя с положительной стороны на протяжении всего исследования, можно сгруппировать данные по какому-либо признаку различными способами, чтобы посмотреть, оказалось ли оно эффективным в какой-либо подгруппе. Возможно, препарат идеально работает при приеме пациентами мужского пола китайского происхождения, которые принадлежат к возрастной группе между 56 и 71 годами. Это так же глупо, как играть в «орел – решка» по правилу «два из трех и три из пяти». Однако такие способы применяются исследователями повсюду.

Снова и снова нам приходится возвращаться к одному и тому же принципу этой главы: если вы увеличиваете свои шансы нахождения положительного результата, но используете статистические тесты, которые предполагают получение лишь одного параметра, тогда вы сильно повышаете вероятность нахождения нужных вам данных. Ведь если бросать монетку достаточно долго, то можно в конечном счете выбросить орел или решку четыре раза подряд.

Новый способ увеличить вероятность получения нужного результата – провести анализ подгрупп данных. Уловка заключается в следующем: вы закончили ваше исследование и

получили отрицательный результат. Разницы между двумя группами не было никакой: пациенты, принимавшие плацебо, чувствовали себя точно так же, как и те, кто принимал ваш препарат. Ваше лекарство не работает. Это плохая новость. Но затем вы копнули поглубже, провели ряд анализов и обнаружили, что лекарство отлично сработало на группе некурящих мужчин испанского происхождения возрастом от 55 до 70 лет. Если вам непонятно, почему нельзя использовать такой способ при анализе, нужно вернуться к уже прочитанному и подумать о случайной вариации данных, имеющихся в любом исследовании. Предположим, ваше лекарство должно предотвращать летальные исходы у всех участников на протяжении всего исследования. Мы знаем, что смерть может наступить по ряду причин и часто довольно неожиданно, и ее, к сожалению, можно предсказать лишь частично на основе имеющейся в наличии информации о здоровье человека. Вы надеетесь, что после проведения исследования ваше лекарство будет способно предотвратить некоторые из этих случайных, непредвиденных смертей (хотя, конечно, не все, потому что ни одно лекарство не может уберечь от смерти по всем причинам!) и что вы сможете заметить это изменение в частоте смертей, если в исследовании принимает участие достаточно большое количество людей.

Но если посмотреть на результаты после завершения исследования и составить группу из умерших пациентов или из тех, кто выжил, вы не сможете сделать вид, что и та и другая не были сформированы произвольно.

Если вы до сих пор не поняли, почему этот способ нечестный, представьте себе рождественский пудинг с монетами, распределенными в его толще в произвольном порядке. Если вы хотите узнать, сколько в нем всего монет, то отрезаете наугад любой кусочек (одну десятую пудинга), считаете монеты, умножаете на десять и получаете общее число монет. Это исследование, в котором вы выбрали образец, не зная точно, где и сколько монет находилось. Если бы вы просветили пудинг рентгеновскими лучами, то увидели бы, что в нем есть такие места, где монет больше просто из-за их случайного скопления. И при умении хорошо управляться ножом можно было бы вырезать нужный кусок пудинга с наибольшим количеством монет, чем было в первоначальном образце. Если вы помножите количество монет в этом куске на десять, то получится, будто бы в пудинге намного больше монет, чем на самом деле. Однако это типичное мошенничество. Монеты все равно распределены в пудинге по случайному принципу. Кусок с наибольшим количеством монет, который вы вырезали после просвечивания пудинга рентгеном, не является репрезентативным и не дает достоверной информации о том, что на самом деле находится внутри него.

И несмотря на это такой способ оптимистичного анализа кочует из одной бизнес-презентации в другую, из одной компании в другую, и так день ото дня, год от года. «Вы видите, что в целом не наблюдается положительной динамики, – может сказать некий исследователь. – Но интересно, что благодаря нашей рекламной компании объемы продаж дешевых ноутбуков в регионе Богнора значительно возросли». Если раньше нельзя было сказать, что центр продаж в Богноре как-то отличается от других магазинов компании и нет причины полагать, что и компьютеры там отличаются от остальных ваших продуктов, тогда это самый сомнительный и неверный аргумент, выбранный из всех.

В более общих терминах можно было бы сказать: если вы уже видели ваши результаты, вы не можете искать в них вашу гипотезу. Гипотеза должна появляться *до того*, как вы увидели результаты, которые ее проверяют. Так что анализ данных по подгруппам – довольно толковый метод, но при условии, если его проведение было предусмотрено до начала исследования (или при условии, что вы учли в вашем анализе количество выполненных подгрупповых анализов). Иначе это просто еще один способ увеличить ваши шансы на нахождение спорных, ложнопозитивных результатов. Однако такие увертки очень популярны у исследователей, и редко кто из них устоит перед соблазном прибегнуть к подгрупповому анализу, так как результаты получаются исключительно привлекательными.

Корни этой проблемы находятся так глубоко, что она стала предметом целого ряда нарочито издевательских работ, проведенных исследователями-методологами, стремящимися ткнуть носом слишком оптимистичных исследователей, которые не видят

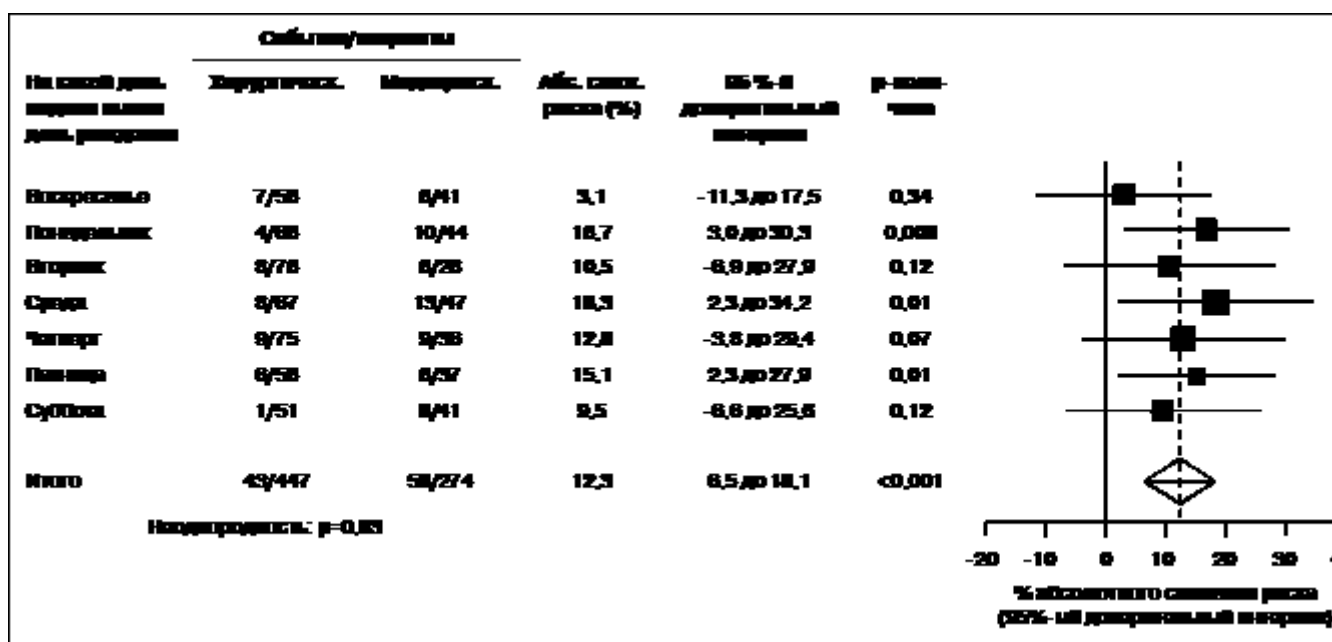
изъянов в том, что они делают, в их собственные ошибки. Тридцать лет назад, Ли и его коллеги опубликовали классическую поучительную работу на эту тему в журнале «Circulation».27 Они набрали 1 073 пациента с коронарной болезнью сердца и назначили им в произвольном порядке препарат 1 и препарат 2. Оба лекарства были фикцией, так как ученые не проводили настоящее исследование, а всего лишь делали вид. Однако исследователи собирали действительные данные по этим пациентам, чтобы посмотреть, что можно обнаружить в случайном, беспорядочном наборе параметров.

Они не были разочарованы. В целом, как и можно было ожидать, не было никакой разницы в динамике сердечно-сосудистых болезней у пациентов обеих групп, так как всем им давали одинаковые таблетки. Однако в выделенной подгруппе, состоящей из 397 пациентов (для них было характерно трехсосудистое поражение или ненормальное сокращение левого желудочка), показатель выживаемость среди тех, кого «лечили» препаратом 1, значительно отличался от того же показателя тех, кто принимал препарат 2, просто по случайному совпадению. Так что, оказывается, можно продемонстрировать эффективность препарата при помощи подгруппного анализа данных даже при ненастоящем лечении, так как и для первой, и для второй группы пациентов не делалось абсолютно ничего.

Можно найти ложные эффекты от лекарства в подгруппах в настоящих исследованиях, если сделать достаточно большое число хитрых анализов.28 Исследователи, занимавшиеся оценкой эффективности хирургической процедуры под названием эндартерэктомия, решили шутки ради проверить, до каких пределов можно пойти, разделяя пациентов по разным возможным подгруппам и анализируя результаты в пределах каждой из них. Сначала они обнаружили, что успешное проведение хирургического вмешательства зависело от того, в какой день недели родился пациент (см. таблицу ниже).29 Разумеется, если врач при принятии клинических решений основывается на этой информации, то его можно смело назвать дураком. Была заметна также прекрасная, почти линейная зависимость между месяцем рождения пациента и клиническим результатом: у пациентов, родившихся в мае и июне, наблюдался огромный положительный эффект, а затем, по мере смены месяцев, положительное воздействие все больше снижалось до марта, после чего операция становилась просто опасной. Если бы данные относились к такой биологически правдоподобной переменной, как возраст, этот результат в данной подгруппе было бы очень трудно игнорировать.

Наконец, при проведении исследования ISIS-2 сравнивался полезный эффект, оказываемый аспирином или плацебо на пациентов, которые предположительно недавно пережили сердечный приступ. Обнаружилось, что аспирин улучшал ряд показателей, однако исследователи смеха ради решили сделать подгруппный анализ. В ходе его выяснилось, что, хоть в целом аспирин и был эффективным, он не оказывал влияния на пациентов, родившихся под знаками Весов и Девы. Еще раз повторимся: если группировать данные различными способами, можно просто произвольно формировать какие угодно подгруппы с любыми, даже самыми нелепыми показателями.

Так значит ли это, что родившимся под знаками Весов и Девы пациентам не нужно давать лекарств? Вы конечно скажете «нет» и будете правы. Вы окажетесь гораздо мудрее всех тех медиков, кто прибегал к подгруппному анализу. Исследование CCGS обнаружило, что аспирин был эффективен при предотвращении инсультов и смертельных случаев у мужчин, но не у женщин,30 в результате женщины в течение почти 10 лет лишали необходимого лечения, пока дальнейшие исследования и обзоры не показали, что аспирин положительно действует и на их организм.



Эффект от каротидной эндартерэктомии у пациентов с $\leq 70\%$ симптоматическим стенозом при европейском исследовании операции 126 в зависимости от дня недели, в который родился пациент

Это один из множества подгруппных анализов. По их вине в медицинскую литературу попадают неверные данные и часто некорректно выявляются подгруппы людей, которым не становится лучше от лечения, считающегося эффективным. Так, например, мы думали, что тамоксифен, лекарство для блокирования гормонов, не подходил для лечения рака груди у женщин, если они были моложе 50 лет (мы были не правы). Мы думали, что тромболитики были неэффективными и даже вредными при лечении сердечных приступов у людей, которые уже имели его в анамнезе (мы ошибались). Мы думали, что лекарство под названием АКФ-ингибиторы прекращало понижать количество смертельных случаев у пациентов с сердечной недостаточностью, если они также принимали аспирин (мы заблуждались). Интересно и необычно то, что ни один из этих результатов не был получен в результате жадности до денег исследователей. Людьюми двигали амбиции, возможно, стремление получить новые результаты. Сыграло свою роль и незнание рисков при проведении подгруппного анализа, и игнорирование фактора случайности.

Пристрастно выбранные подгруппы исследований, а не подгруппы пациентов

Другой способ фальсификации данных: взять какую-либо группу исследований, выбрать подходящие фрагменты с описанием действия препарата и заставить его выглядеть более эффективным, чем он есть на самом деле. Если сделать это с одним исследованием одного лекарства, то уловка тут же будет раскрыта. Однако такую операцию можно совершить в рамках целой программы клинических исследований и создать путаницу, в которой никто не сможет разобраться.

Мы уже видели, что положительные результаты исследований публикуются чаще и распространяются интенсивнее, чем отрицательные, и это может сбивать с толку. По сути проблема состоит в следующем: когда мы делаем систематический обзор только по исследованиям, по которым опубликовали результаты, мы видим только ту выборку, которая содержит больше положительных результатов. В нашу папку для отбора работ, по которым будет сделан обзор, попадают только лучшие из них. Однако глупо думать, что все проводимые исследования приносят только положительные результаты.

Эта же самая проблема – каким образом отбираются образцы исследований – может быть представлена другим, более интересным способом, который лучше всего показать на

примере.

Бевацизумаб – дорогое противораковое средство. Выручка от его продажи в 2010 году составила 2,7 млрд долларов, однако препарат не такой уж и действенный. Если зайти на сайт ClinicalTrials.gov, в журнале регистрации исследований (где также не все в порядке) можно найти около 1 000 исследований этого лекарства, использовавшегося против множества типов рака: от рака почки и легкого до рака груди и толстой кишки. Его пробовали применять против всего.

Грустно признавать, но много результатов этих исследований пропало без вести. В 2010 году два исследователя из Греции решили отследить судьбу всех исследований, которые им только удалось обнаружить.³¹ Они искали только большие исследования «Этапа 3», в которых бевацизумаб сравнивался с плацебо, и нашли 26 законченных работ. Из них девять были опубликованы (с данными, стоившими внимания, по 7 234 пациентам), и по трем имелись результаты, о которых сообщали на конференции (данные, стоившие внимания, по 4 669 пациентам). Однако данные по еще 14 исследованиям, где участвовали в общей сложности 10 724 пациента, остались неопубликованными.

Специалисты, не обнаружившие результаты своих работ, заслуживают порицания, однако самое интересное состоит не в этом.

Они свели все результаты вместе, и в целом все выглядело так, будто бы независимо от вида рака препарат оказывает крайне ограниченное действие, незначительно влияет на выживаемость раковых больных и в общем действует одинаково на любую опухоль (хотя нужно добавить, что все сказанное справедливо до того, как вы примете в расчет побочные эффекты и другие весомые факторы). Это тоже не очень интересно. Помните, мы пытаемся уйти от мысли, что отдельные данные по лекарству заслуживают внимания и публикации, и сконцентрироваться на решении комплексных вопросов, поскольку это может повлиять на каждое лекарство и каждую болезнь.

Вот это и есть самый интересный аспект. С июня 2009 года по март 2010 года было опубликовано шесть различных систематических обзоров и мета-анализов по бевацизумабу, каждый по разному типу рака, в каждом по несколько исследований, посвященных изучению данного конкретного типа поражения.

Теперь ответим на следующий вопрос: если в одном из мета-анализов сообщается о положительном действии лекарства на одну из форм рака, можно ли назвать это действительным эффектом? Или же имел место подгруппный анализ, при котором у исследователя появляются дополнительные возможности получить положительный результат, независимо от истинного эффекта лекарства, благодаря случайности, как если бы мы бросали кубики снова и снова, пока не выпадут две шестерки? Есть подозрение, что именно так и обстоит дело. Я думаю, что речь идет именно о подгруппном анализе. Точно так же думают и Джон Иоаннидис и Фотини Карасса, те два исследователя, которые сводили данные вместе. Ни в одном из отдельных мета-анализов не был принят в расчет тот факт, что исследования являлись частью более обширной программы, во время которой проверки проводились одна за другой буквально с пулеметной скоростью. В определенный момент нескольким исследованиям было суждено принести похожие результаты. Иоаннидис и Карасса утверждали, что нам нужно анализировать все программы клинических исследований целиком, а не отдельные исследования или их группу, а также учитывать количество исследований, проведенных с лекарством по каждой болезни. Я думаю, они, вероятно, правы, однако это сложный случай. Как вы понимаете, ловушки расставлены повсюду.

Исследования с целью продвижения лекарства

Иногда клинические исследования вовсе не являются таковыми по сути. Они могут организовываться в качестве интенсивного маркетингового проекта, призванного заставить как можно больше врачей прописывать какой-либо препарат как можно чаще. В таких

«исследованиях» принимают участие небольшое количество пациентов из множества разных клиник.

Предположим, вы хотите узнать, работает ли ваш новый обезболивающий препарат, который уже подтвердил свою эффективность при проверке на идеальных пациентах в процессе строгих исследований и при обычном клиническом использовании. Боль – довольно распространенный симптом, поэтому наиболее очевидный и практический подход – использовать в качестве исследовательских центров несколько местных клиник и набрать побольше пациентов из каждой. При проведении исследования такой подход принесет ряд преимуществ: можно быстро и дешево обучить тех немногих врачей, что участвуют в мероприятии; административные расходы будут ниже; к тому же вы можете контролировать стандарты данных должным образом, то есть у вас будет больше шансов получить качественные данные и надежные ответы.

Исследования ADVANTAGE на препарате «Виокс» проводились совсем по-другому. Было набрано более 5 000 пациентов, однако план и программа мероприятия подразумевали, что каждый врач должен лечить только одну определенную группу больных. Это означало, что для проведения исследований требовалось много врачей, и к окончанию тестирования их количество достигло 600. Однако компания Merck не имела ничего против, так как целью исследования было не узнать, насколько хорош препарат, а прорекламировать его как можно большему числу врачей, ознакомить медиков с процедурой назначения лекарства и заставить их рассказать о «Виоксе» своим друзьям и коллегам.

Подготовная исследований с целью продвижения лекарств обсуждается в медицинской литературе на протяжении многих лет, однако делается это очень осторожно, с ощущением нависшего над автором дамоклова меча в виде обвинения в клевете. А все потому, что, даже если **число мест** проведения исследования слишком велико, по мнению стороннего наблюдателя, нельзя быть абсолютно уверенным в том, что какое-то исследование организовано специально для продвижения препарата, если только вы не застали представителей компании за обсуждением этого факта.

В 2008 году были выпущены новые документы во время другого судебного разбирательства по «Виоксу», в ходе которого было доказано именно это.³² Хотя исследование ADVANTAGE преподносилось пациентам и врачам как изыскательное, в действительности же при ознакомлении с внутренними документами компании становилось ясно, что с самого начала его замыслили как маркетинговое мероприятие. Например, в одной служебной записке, озаглавленной «Описание и обоснование», которая была выпущена для внутреннего использования, говорится, что исследование было «разработано и проведено в духе маркетинговых принципов Merck». А таковыми являлись в порядке очередности: воздействие на выборочную группу критичных клиентов (врачей), демонстрация полезных свойств лекарства врачам, объединение исследовательской и маркетинговой команд, отслеживание количества выписываемых рецептов на «Виокс» докторами после окончания исследования. Данные полностью обрабатывались сотрудниками отдела маркетинга компании Merck. Главный автор научной статьи, где рассказывалось о результатах исследования, позднее сообщил изданию *New York Times*, что он не принимал участия ни в сборе, ни в анализе данных.

Исследования для продвижения препаратов поднимают несколько серьезных вопросов. Начать хотя бы с того, что цель каждого исследования скрыта от участвующих в нем пациентов и врачей, а также от комитетов по этике, дающих разрешение на участие пациентов в проверке лекарства. Передовая статья в журнале, напечатанная вместе с работой, в которой изобличались цели исследования, была такой осуждающей, насколько это позволительно быть статье в научном печатном издании.

[Эти документы] <...> говорят нам, что обман – ключевой элемент удачно проведенного исследования для продвижения препарата... Институтские наблюдательные советы по этике, чья цель – защищать людей, участвующих в исследованиях, вряд ли допустили бы пациентов до участия в таком мероприятии,

во время которого их здоровье подвергается существенному риску и которое организовано только для того, чтобы заставить врачей как можно чаще прописывать лекарство. Если бы о целях исследования было известно заранее, мало кто из клинических исследователей стал бы принимать участие в нем. Мало кто из врачей осознанно решился бы провести набор пациентов для участия в опасном для их здоровья эксперименте только для того, чтобы обеспечить компании преимущество на рынке, и мало кто из больных согласился бы на такое. Исследования с целью продвижения лекарств могут проводиться, только если компания не раскрывает своих истинных намерений тем, кто может помешать выполнению задуманного.³³

Таким образом, подобного рода исследования сбивают пациентов с толку. Мне как медику стыдно за таких недалеких, заносчивых, недалководидных врачей, когда представляешь их за кружкой пива в пабе, как они сидят и хвастаются своим коллегам: «У нас хорошие результаты по „Виоксу“. Я говорил тебе, что участвую в этом исследовании? Мы там грандиозной работой занимаемся».

Однако есть гораздо более конкретные опасения, касающиеся проведения этих исследований. Ведь в результате на свет появляется много данных плохого качества, так как цель таких исследований – продвижение лекарства на рынке, а не поиск ответов на значимые клинические вопросы. Сбор данных с малых групп пациентов, находящихся в разных клиниках, приводит к риску возникновения разного рода ненужных проблем: низкий контроль качества за информацией или менее качественное обучение исследовательского персонала, повышенный риск совершения нарушений или ошибок ввиду некомпетентности и т. д.

Такое заключение было сделано после проведения другого исследования для продвижения под названием STEPS. Во время него эпилептикам в местных неврологических клиниках давали лекарство под названием «Нейронтин». Истинная цель исследования была выявлена, когда во время судебного процесса обнародовали внутренние документы компании (еще раз повторю, что именно поэтому фармацевтические компании готовы пойти на любые трудности, лишь бы уладить дело конфиденциально и обойтись без суда).³⁴ Как можно было ожидать, в этих документах исследование называется маркетинговым предприятием. В одной служебной записке говорится: «STEPS – это наилучший инструмент, который у нас есть в отношении „Нейронтин“, и мы должны использовать его всюду, где только возможно». Чтобы быть до конца ясным, поясним, что автор приведенной выше цитаты не подразумевает использование результатов исследования для продвижения лекарства на рынке. Ведь эта служебная записка была выпущена в то время, когда исследование еще только проводилось.

В связи с этим снова встают те же самые вопросы этики при проведении подобного рода исследований, так как докторов и пациентов опять обманули. Однако также вызывает сомнение и качество данных. Врачи, участвовавшие в процессе в качестве исследователей, были плохо подготовлены, имели мало опыта в проведении исследований или вообще его не имели, а перед началом исследования экзаменов на допуск сотрудников к работе не проводилось. Каждый врач в среднем смог уговорить около четырех пациентов участвовать в проверке. Медиков тщательно контролировали, но не ученые, а торговые представители, которые напрямую участвовали в сборе данных, заполнении исследовательских форм и которые даже вручали подарки в качестве награды за хорошую промоутерскую деятельность во время сбора данных.

Это особенно тревожит, если вспомнить о том, что «Нейронтин» совсем не безупречный препарат. Из 2 759 пациентов у 73 наблюдались тяжелые неблагоприятные реакции, 997 пациентов испытывали побочные эффекты, а 11 умерли (хотя, как вы узнаете, мы не можем быть уверенными, что эти смерти были связаны с приемом препарата). Для «Виокса», препарата из исследования ADVANTAGE, организованного для продвижения лекарства, ситуация сложилась еще хуже. Он был в конечном счете убран с рынка, так как

повышал риск возникновения сердечного приступа у принимавших его людей. Мы провели качественное изучение, чтобы определить присутствие эффекта от лекарства или наличие серьезных проблем. Нужно сказать, что, если бы во время исследования медики уделяли больше внимания фактическим результатам действия лекарства, это помогло бы выявить риски гораздо раньше и сократить вред, причиняемый здоровью пациентов.

Выявление исследований, направленных только на продвижение препарата, даже сегодня представляет собой тяжелый труд, и это в некотором роде опасное занятие. Подозрения особенно велики, когда публикуют результаты нового исследования по недавно появившемуся на рынке лекарству, в которых указывается, что количество мест, где набирали пациентов, очень велико и только небольшое число больных набрали из одного места. Это очень необычно.

Но при отсутствии каких-либо документальных доказательств, что эти исследования были спроектированы с целью проведения интенсивного маркетинга, мало кто из ученых осмелится заявить об этом открыто.

Делайте вид, что результаты положительные, независимо ни от чего

В конце вашего исследования, если его результаты не очень впечатляющи, вы можете улучшить их, изменив способ представления данных. Если же у вас вообще нет положительных результатов, вы можете просто их придумать.

Временами делать это очень сложно. Но есть один легкий способ, как улучшить неудовлетворительные данные исследования: преподнести их в форме относительного снижения риска. Хороший пример – история со статинами. На основе свидетельств и фактов, имеющихся в наличии на сегодняшний момент, все выглядит так, будто статины, по грубым прикидкам, снижают вероятность сердечного приступа вдвое на данный период, независимо от того, насколько высок был риск в прошлом. Если у пациента высокий риск наступления сердечного приступа – у него высокий уровень холестерина, избыточный вес, он курит и т. д., – тогда статин понижает ежегодный высокий риск наступления сердечного приступа вдвое. Однако если риск инфаркта невелик, статин также снижает его вдвое, что означает незначительное снижение при незначительном риске. Если вам будет проще понять все на конкретном примере, то я могу его привести. Представьте, что ваши шансы умереть от падения метеорита на голову значительно уменьшаются, если вы носите мотоциклетный шлем каждый день, однако метеориты не так часто падают людям на голову.

Стоит заметить, что есть несколько различных способов выразить в цифрах уменьшение риска и каждый будет влиять на наше восприятие по-своему, даже если оба способа точно описывают одно и то же явление. Например, ваши шансы получить инфаркт в следующем году высоки: 40 человек из 1000 таких же, как вы, станут жертвами сердечного приступа. Или, если вам так больше нравится, 4 % из них. Предположим, этих людей лечат статинами, и риск инфаркта у них понижается, так что сердечный приступ будет только у 20 человек из них, то есть у 2 %. Мы можем сказать, что наблюдается снижение риска инфаркта на 50 %, потому что он сократился с 4 % до 2 %. Такой способ представления информации о рисках называется «относительным снижением риска». Звучит красиво, тем более что за словами стоят большие цифры. Но мы также можем выразить то же самое изменение как абсолютное снижение риска, в котором отражено снижение с 4 % до 2 %. Разница в 2 % означает «2 %-е снижение риска возникновения сердечного приступа». Звучит менее впечатляюще, но все сказано правильно.

Теперь скажем, что ваши шансы пережить инфаркт в следующем году невелики (вероятно, вы уже поняли, к чему я клоню, но я все же закончу начатую мысль). Давайте скажем, что 4 человека из 1000 таких, как вы, станут жертвами сердечного приступа в следующем году, но если все они принимают статины, тогда это трагическое событие случится в жизни только двух из них. Относительное снижение риска все равно составит 50 %. А если выразить то же самое через абсолютное снижение риска, то получится

снижение на 0,2 %, что звучит более скромно.

В медицине есть много специалистов, которые занимают решением вопросов, в какой форме лучше представлять такие риски и результаты. Много их работает в сфере, которая называется «совместным принятием решений».³⁵ Они разработали множество различных методов измерения эффективности лечения, чтобы помочь врачам и пациентам точно понять, какой будет результат при приеме разных типов препаратов, когда, например, предстоит выбрать тип химиотерапии после удаления опухоли молочной железы. Преимущество этих методов состоит в том, что они приближают врача к той роли, которую ему предстоит играть в будущем: роли личного консультанта, человека, который знает, как найти подтверждающие действенность лечения факты, и может толково рассказать обо всех рисках, но который также понимает интересы и приоритеты пациентов. Намерены ли они выжить любой ценой или же предпочитают не страдать от побочных эффектов?

Исследования показали, что, если вы представляете положительный эффект от приема лекарства как относительное снижение риска, люди чаще всего принимают положительное решение о медицинском вмешательстве. В одном исследовании были изучены 470 пациентов, которым в приемной врача предоставили описание некой болезни, а затем рассказали о действии на нее двух различных препаратов.³⁶ В действительности оба лекарства были одним и тем же средством с одинаковым эффектом, однако риски выражались двумя разными способами. Более половины пациентов выбрали препарат, преимущества от которого были выражены в форме относительного снижения рисков, и только один из шести выбрал тот препарат, свойства которого описывались в форме абсолютного снижения рисков. Остальные пациенты отказались сделать выбор.

Было бы ошибкой думать, что для каждого пациента выдумывается свой уникальный подход для манипулирования при помощи цифр, отражающих риски и полезные свойства лекарства. Такие же результаты получали снова и снова в экспериментах по изучению логики принятия решений врачами при выписывании лекарств,³⁷ и даже органами здравоохранения при закупке медикаментов,³⁸ хотя уж там точно должны были работать искушенные в математике врачи и менеджеры, способные грамотно соизмерить опасность рисков и полезный эффект от лекарств.

В связи с этим тревожно видеть, как при сообщении о скромных положительных свойствах новых лекарств компании представляют данные в виде относительного снижения риска. Так делают и в популярных СМИ, и в изданиях для специалистов. Снова хочется рассказать об еще одном случае со статинами, о том, как освещалось исследование «Юпитер».

Во время этого исследования изучались полезные свойства существующего лекарства, розувастатина, предназначенного для людей, у которых наблюдался низкий риск возникновения сердечного приступа. В Великобритании большинство называло его «чудо-лекарством» (газета «Daily Express», да благословит ее Господь, решила, что речь идет о совершенно новом препарате,³⁹ в то время как на самом деле речь шла о применении старого лекарства, которое назначалось в течение многих лет больным с умеренным и высоким риском возникновения инфаркта, но теперь его стали прописывать и тем, у кого такой риск был низким). Все газеты сообщали об эффективности препарата в форме относительного снижения риска: «Количество сердечных приступов уменьшилось на 54 %, количество инсультов – на 48 %, а необходимость проведения ангиопластики или шунтирования – на 46 % у пациентов, принимавших „Крестор“, по сравнению с группами, где пациенты принимали плацебо или неактивные лекарства», – сообщила «Daily Mail». В «Guardian» писали: «Исследователи обнаружили, что в группе, принимавшей препарат, риск возникновения сердечного приступа был ниже на 54 %, а инсульта – на 48 %».⁴⁰

Все цифры были абсолютно точными, но как вы уже знаете, при их представлении в форме относительного снижения риска завышается эффективность лекарства. Если представить те же самые результаты того же самого исследования в форме абсолютного снижения риска, они будут выглядеть менее впечатляющими. При приеме плацебо риск

сердечного приступа составлял 0,37 событий на 100 человек в год. Если пациенты принимали розувастатин, риск снижался до 0,17 событий на 100 человек в год. При этом препарат нужно принимать по одной таблетке каждый день, а он может вызывать побочные эффекты.

Многие исследователи думают, что лучший способ сообщить о рисках – указать «число больных, которых необходимо лечить». Это очень конкретный метод, при котором рассчитывается, скольким людям нужно принять лекарство, чтобы эффект проявился у одного из них. В газете, где сообщали о результатах исследования, данные «Юпитера» не представлялись как «количество людей, которых нужно лечить», но в этой группе с низким риском, я полагаю, таблетку должны были принять несколько сот людей, чтобы был предотвращен один сердечный приступ. Если вы хотите принимать розувастатин каждый день, зная, что существует всего лишь потенциальная возможность получения положительного эффекта от лекарства, тогда это целиком и полностью ваше дело. Я не знаю, какое решение принял бы я, ведь каждый человек по-своему неповторим и уникален, как можно заключить из того факта, что одни люди, у которых риск наступления сердечного приступа был низким, решали принимать статины, а другие отказывались от него. Меня беспокоит лишь то, чтобы в газетах, в пресс-релизах и в оригинальных статьях в научных журналах о результатах сообщалось в ясной, доступной форме.

Давайте рассмотрим еще один, последний пример. Если результаты вашего исследования неудовлетворительны, у вас есть еще один шанс. Вы можете представить их таким образом, как будто они положительные, независимо от того, что было найдено на самом деле.

Группа исследователей из Оксфорда и Парижа решила систематически изучить этот вопрос в 2009 году.⁴¹ Они взяли каждое опубликованное в течение одного месяца исследование с негативными результатами в прямом смысле этого слова, то есть такое исследование, в плане которого стояло выявить эффективность лекарства по какой-то конечной точке клинической эффективности, но воздействия зафиксировано не было. Затем ученые просмотрели отчеты в научных журналах по 72 исследованиям, ища факты искажения данных: попытки представить негативные результаты в позитивном свете или отвлечь читателя от того факта, что основные результаты исследования были негативными.

Сначала они изучали лидер-абзацы, в которых излагается краткое резюме научной статьи. Лидер-абзацы размещаются на первой странице перед самой статьей, и их просматривают чаще всего либо потому, что люди слишком заняты, чтобы читать всю работу, либо потому, что у них нет доступа к ней без оплаченной подписки (само по себе уже возмутительно). Обычно, пробежавшись глазами по абзацу, вы ожидаете встретить фразы типа «эффективность препарата» – «сокращение количества сердечных приступов в 0,85 раз у пациентов, принимающих наше супер-лекарство от сердца», а также статистическую значимость результата. Однако из 72 исследований, в которых были получены отрицательные результаты по основным точкам клинической эффективности, только в 9 работах такие цифры приводились в лидер-абзаце правильно, а по 28 работам в лидер-абзацах вообще не приводилось никаких цифр по основным точкам клинической эффективности. Отрицательные результаты были просто спрятаны подальше от людских глаз.

Дальше было еще хуже: только по 16 исследованиям об отрицательных результатах сообщалось должным образом хотя бы в самой статье.

Так что же произошло с отчетами об исследованиях? Данные просто извратили. Иногда исследователи находят другие положительные результаты в таблицах и делают вид, что именно их они и намеревались получить (с этой уловкой мы уже знакомы: «перемена конечных точек клинической эффективности»). Иногда они проводят искаженный подгрупповой анализ, с которым мы также уже знакомы. Иногда они утверждают, будто выяснили, что их препарат оказался ничуть не хуже другого лекарства, в то время как в действительности такая проверка требует большей выборки людей, потому что можно

случайно упустить истинное различие. Иногда такие исследователи нагло и беспардонно талдычат о том, как хорошо прошла проверка препарата, несмотря на факты.

Эта работа не единственная. В 2009 году другая группа изучила работы, в которых сообщалось о проведении исследований с целью проверки эффективности глазных капель с простагландином для лечения глаукомы⁴² (как всегда, специфическое состояние и лекарство не имеют друг к другу отношения; это важный принцип). Они нашли в общей сложности 39 исследований, из которых подавляющее большинство – 29 – спонсировалось фармацевтическими компаниями. Выводы были ужасающими: в 18 из 29 профинансированных производителями лекарств исследований в лидер-абзаце приводился вывод, который шел вразрез с основными результатами. Все исследования, не финансировавшиеся производителями лекарств, таким недостатком не страдали.

Все это возмутительно. Однако это стало возможным благодаря изъянам в системе информирования в научной медицине. Если не заставлять исследователей сообщать о конечных точках клинической эффективности в своих работах, если допускать, чтобы они каждый раз меняли точки, хорошо зная, что это искажает статистику, то это неизменно будет приводить к грубому извращению результатов исследования. Если планы проведения исследований ясно и четко не соотносятся с информацией, представленной в статьях, что позволяет проверять и сопоставлять одно с другим с целью выявления подмены одних точек клинической эффективности другими, это приводит к искажению результатов. Если редакторы и эксперты не требуют предоставления предварительных планов проведения исследований вместе с научными работами и не сравнивают их друг с другом, они допускают искажение результатов. Если они не контролируют содержание лидер-абзацев, они сотрудничают с фальсификаторами фактов, вносят разлад в работу врачей. В результате таких подлогов доктора принимают решения о лечении больных, основываясь на догадках и допущениях, а не на проверенных фактах, и поэтому тоже вредят здоровью пациентов.

Многие из тех, кто читает медицинскую литературу, неосознанно предполагают, что такие предосторожности предпринимаются всеми редакторами журналов, и такое заблуждение, пожалуй, представляет самую большую проблему. Однако такие люди ошибаются. Закон не требует от редакторов выполнять все то, о чем мы говорили. Каждый может игнорировать факты и не делать очевидных вещей. Поэтому так часто неллицеприятные факты беззаботно и легко перевираются журналистами, политиками, различными шарлатанами.

Наконец, и это беспокоит больше всего, факты искажения были замечены и в систематических обзорах и мета-анализах, которые справедливо считаются наиболее надежными способами доказательств. В одном исследовании сравнили обзоры, выполненные при финансировании фармацевтических компаний, с независимыми обзорами Cochrane Collaboration.⁴³ В письменных заключениях обзоров, спонсированных производителями лекарств, рекомендовалось использовать исследуемый препарат без всяких оговорок, в то время как ни в одном мета-анализе Cochrane Collaboration призывов к применению лекарства не делалось. Несоответствие просто громадное, так как разница наблюдалась не в числовых результатах по эффектам лекарства, а только в описательной части.

Отсутствие скептического настроения при выполнении обзоров, спонсированных фармацевтическими компаниями, также подтверждалось и отношением к методическим недочетам, которые имели место при проведении исследований, охваченных обзором. В большинстве своем о недостатках методологии просто не сообщалось. Составители обзоров Cochrane гораздо чаще уделяли внимание проверке объективности авторов к выполняемой работе. Во время исследований, проведенных при финансировании фармацевтических компаний, все недостатки методологии скрывались. Данный факт также можно назвать лишним напоминанием о том, что результаты научной работы более важны, чем пустые разглагольствования в разделе обсуждений. Также хочется напомнить о том, что результаты необъективных исследований, проведенных при финансировании производителей лекарств,

проникают глубоко в мир науки.

Глава 5

Клинические исследования: больше и проще

Итак, мы выявили, что в медицине существуют некоторые действительно серьезные проблемы. Мы сталкиваемся с ненадлежаще разработанными исследованиями, страдающими всевозможными фатальными ошибками: они проводятся на нетипичных пациентах, они слишком краткие, они «теряются», если результаты нелестные, их анализируют по-глупому, а часто они вообще не выполняются, просто из-за дороговизны или из-за недостатка стимулов. Эти проблемы пугают своей обыденностью: они касаются как исследований для выпуска лекарств на рынок, так и исследований, проводимых после этого. А именно их результаты являются руководством для доктора и пациента при принятии решений по лечению. Складывается впечатление, что некоторые люди смотрят на исследование как на игру, основной идеей которой является скорее выйти сухим из воды, сделав нечто незаконное, чем провести честные испытания лекарств, которыми мы пользуемся.

В наши дни эта неприятная ситуация стала настоящей проблемой. Мы понятия не имеем, какое лечение самых основных заболеваний, встречающихся у наших пациентов, является наилучшим, и, как следствие, люди страдают и умирают, хотя могли бы жить. Пациенты, люди в целом и даже многие врачи находятся в неведении относительно этой страшной реальности, но в медицинской литературе этот вопрос поднимают снова и снова.

Примерно около 10 лет назад в выпуске «Британского медицинского журнала», посвященном медицине будущего, описывали ошеломительный размах нашего невежества. Мы до сих пор не знаем, пояснялось там, какое лечение является лучшим для пациента, который только что перенес апоплексический удар. Но в журнале также приводилось обезоруживающе простое наблюдение: апоплексические удары *настолько* часты, что если взять каждого пациента в мире, впервые перенесшего апоплексический удар и включить его в случайное испытание по сравнению лучшего курса лечения, мы в течение 24 часов наберем достаточно пациентов, чтобы ответить на этот вопрос. И произойдут изменения в лучшую сторону: многие исходы апоплексического удара, например летальный, прояснятся в течение месяцев, иногда недель. Если бы мы сегодня начали проводить это испытание и проанализировали результаты по мере их поступления, можно было бы скорректировать лечение быстрее, чем вырастет подсолнух.

Манифест, выраженный в этой работе, очень прост: когда бы у нас ни появилась изначальная неуверенность в том, какое лечение является лучшим, нам следует провести рандомизированное исследование; в медицину все время нужно вносить правки, собирая дополнительную информацию и совершенствуя наше вмешательство не только в виде исключения, но во всех возможных случаях.

Существуют технические и культурные барьеры для выполнения таких вещей, но они преодолимы, и мы можем их пройти, рассмотрев приведенный ниже проект исследования. В проекте рандомизированные исследования вводятся в повседневную работу врачей общей практики.¹ Эти испытания настолько дешевые и незаметные, что их можно проводить в любых случаях возникновения изначальной неуверенности, а все результаты собираются автоматически, почти бесплатно, из записей пациентов, сделанных на компьютере.

Чтобы проект этих исследований был более конкретным, давайте взглянем на пилотное испытание, где сравниваются друг с другом два статина, с целью определить, какой из них лучше предотвращает сердечный приступ и летальный исход. Это как раз то самое испытание, которое вы, по наивности, можете считать уже проведенным; но как мы увидели в предыдущей главе, данные по статинам не до конца проанализированы, даже несмотря на то, что это одни из самых часто выписываемых лекарств в мире (конечно, поэтому мы возвращаемся к ним в этой книге). Люди провели испытания, сравнивая каждый статин с плацебо, что является никудышным сравнением, и выявили, что статины спасают жизнь.

Также люди провели испытания, сравнивая один статин с другим, что является здоровым сравнением; но во всех этих испытаниях используют холестерол в качестве суррогата результата, что крайне неинформативно. Мы видели в исследовании роль антигипертензивной и гиполипидемической терапии в профилактике сердечных приступов (ALLHAT), например, что два лекарства могут аналогичным образом снижать кровяное давление, но предотвращать сердечные приступы они будут очень поразному. Настолько поразному, фактически, что большое количество пациентов в течение многих лет умирало зря до проведения испытания ALLHAT, просто потому что этим людям прописывали менее эффективное лекарство (которое, по совпадению, было более новым и дорогим).

Итак, нам нужны практические испытания, чтобы увидеть, какой статин, при обычных дозах, лучше всего спасает жизнь; и я бы сказал, что эти испытания следует провести срочно. Наиболее широко в Великобритании применяются аторвастатин и симвастатин, поскольку оба они не запатентованные и, следовательно, дешевые. Если окажется, что один из них всего на 2 % лучше другого при предотвращении сердечных приступов, эти знание поможет спасти большое количество жизней во всем мире, поскольку сердечные приступы очень распространены и статины широко применяются. Отсутствие ответа на этот вопрос ежедневно будет стоить нам множества жизней. Десятки миллионов людей во всем мире принимают эти лекарства прямо сейчас. Все они подвергаются неоправданному риску, порожденному тем, что лекарства не сравнивались друг с другом надлежащим образом, хотя каждый из пациентов способен предоставить информацию, которую можно использовать для сбора знаний о том, какое лекарство лучше использовать.

Наше крупное прагматическое исследование очень простое. Все в клиниках врачей общей практики компьютеризовано, начиная с назначения на прием и заканчивая примечаниями к прописанным рецептам, как вы, наверное, уже знаете из собственного опыта посещения врача. Каждый раз, когда врач общей практики видит пациента и собирается прописать ему статин, обычно он кликает на клавишу «прописать», переходит на страницу выбора лекарства и распечатывает назначенный рецепт. Для нашего испытания врачам общей практики добавляем еще одну страницу. «Подожди, – может сказать врач. – Мы не знаем, какой из этих двух статинов самый лучший».

«Вместо того чтобы выбирать, – может ответить страница (я перефразирую), – нажми эту красную кнопку, чтобы случайным методом назначить своему пациенту тот или другой статин, введи данные в наше испытание, и тебе никогда больше не придется об этом думать».

Последняя часть последнего предложения крайне важна. В настоящее время испытания являются масштабным и дорогим административным мероприятием. Многие из исследователей борются за то, чтобы завербовать достаточное количество пациентов, а еще большее количество борется за то, чтобы завербовать действующих врачей, поскольку никому не хочется заполнять карточки пациентов, назначать пациентам дополнительные приемы, проводить дополнительные замеры и т. д. В наших испытаниях нет ничего подобного. Данные по пациентам отслеживают: их уровень холестерина, сердечные приступы, таинственные своеобразные побочные эффекты, апоплексические удары, эпилептические припадки, смерть. Все эти данные автоматически взяты из электронной медицинской карточки, никто палец о палец не ударил, чтобы их достать.

У этих простых испытаний есть один недостаток, который вы, вероятно, могли уже определить, а именно то, что они не «слепые», поэтому пациенты знают названия лекарств, которые они приняли. В некоторых исследованиях это является проблемой: если вы полагаете, что вам дали очень эффективное лекарство, или если вы полагаете, что вам дали никуда не годное лекарство, сила ваших убеждений и ожидания могут оказать влияние на ваше здоровье. Этот феномен известен как эффект плацебо. Если вы сравниваете обезболивающее с таблеткой-пустышкой, пациент, знающий, что ему дали таблетку-пустышку в качестве обезболивающего, вероятно, будет раздражен и почувствует еще большую боль. Но очень трудно поверить в то, что у пациентов есть твердые убеждения об

относительных плюсах аторвастатина и симвастатина и что эти убеждения повлияют на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний через пять лет. В исследовании мы пришли к компромиссу идеального и практичного, тщательно рассмотрев воздействие любых методологических дефектов на результаты.

Итак, наряду с этим недостатком, следует улучшить момент и отметить, сколько серьезных проблем, связанных с испытаниями, может быть снято благодаря плану наших простых испытаний по электронным медицинским карточкам. Оставив положение о том, что все будет проанализировано надлежащим образом, без сомнительных уловок, упомянутых в предыдущей главе, напомним о существовании других, более специфических преимуществ. Прежде всего, как нам известно, испытания часто проводятся на непредставительных «идеальных пациентах» и со странными параметрами. Но пациенты в наших простых прагматических испытаниях являются реальными пациентами. Они как раз те самые люди, которым врачи общей практики прописывают статины. Во-вторых, из-за того, что испытания дорогие, они часто бывают небольшими. Наше прагматическое испытание, между тем, очень дешево, потому что почти вся работа проводится с использованием существующих данных – запуск первого испытания стоит 500 000 фунтов, и сюда включается построение платформы, которую можно использовать для проведения любого испытания, которое вам потребуется в будущем. Это исключительно дешево для мира исследований. В-третьих, испытания часто бывают сжатыми и являются несостоятельными для фактических результатов: наше простое испытание может длиться вечно, и мы можем собрать дополнительную информацию и отслеживать, был ли у людей сердечный приступ или апоплексический удар и наступил ли летальный исход. Это может длиться десятилетия почти бесплатно с помощью отслеживания состояния пациентов через электронные медицинские карты, которые ведутся врачами в любом случае.

Все это возможно в нашей стране благодаря Базе данных семейных врачей Великобритании, которая ведется много лет. Там хранятся анонимные медицинские документы нескольких миллионов пациентов. База уже широко используется для мониторинга различных исследований по побочным действиям, о которых я говорил ранее: фактически, этой базой сейчас владеет и руководит государственная служба по надзору в сфере здравоохранения. На сегодняшний день, однако, ее используют скорее для эмпирического исследования, чем для рандомизированных испытаний: отслеживаются назначения лекарств и медицинские условия, однако проводится общий анализ, в надежде, что можно будет выделить детали. Это может оказаться полезным при сборе нужной информации о нескольких лекарствах, но также эта информация может сбить вас с толку, особенно когда вы пытаетесь сравнивать преимущества различных методов лечения.

Причина в том, что, как правило, люди, которым назначили одно лечение, отличаются от тех, которым назначили другое лечение, даже если вы думаете, что это одна и та же категория. Могут существовать странные, непредсказуемые причины, по которым некоторым пациентам выписывают одно лекарство, а некоторым – другое. И очень трудно вычлениить эти причины или объяснить их по факту, когда вы уже проанализировали собранные вами в повседневной медицинской практике данные.

Например, есть больше вероятности, что людям, проживающим в дорогих кварталах, выпишут более дорогое из двух аналогичных лекарств, потому что их бюджет не такой скудный и дорогой препарат чаще встречается в продаже. В таком случае, даже если дорогое лекарство ничуть не эффективнее более дешевой альтернативы, оно будет выглядеть как лучшее в данных условиях, поскольку богатые люди, в целом, более здоровые. Этот эффект иногда создает видимость, что лекарства более действенные, чем они есть на самом деле. Многие люди имеют небольшую проблему с почками, например, и не считают ее такой уж важной на фоне остальных проблем со здоровьем; однако их врач, располагающий анализом крови, понимает, что почки таких пациентов не очищают кровь так же эффективно, как у самых здоровых людей. Когда эти пациенты будут лечиться от депрессии, скажем, или от гипертонии, вероятно, им выпишут более щадящее лекарство, просто чтобы

подстраховаться по поводу небольших проблем с почками. В таком случае, лекарство будет выглядеть гораздо *менее* эффективным, чем оно есть на самом деле, когда вы будете рассматривать результаты пациентов, потому что люди, принимавшие его, были больны в гораздо большей степени с самого начала: пациентам с незначительными проблемами почек было предписано лекарство, которое считалось самым безопасным.

Даже когда вы знаете, что такие вещи происходят, тяжело учесть их в своем анализе; но часто появляются гремлины, разрушающие ваши открытия, а вы даже не осознаете, что они есть. Иногда это приводит к серьезным проблемам: заместительная гормональная терапия – один из памятных случаев заблуждения людей, поверивших в «данные наблюдений» вместо того, чтобы провести испытание.

ЗГТ – приемлемо безопасный и эффективный краткосрочный метод снижения неприятных симптомов, которые испытывают некоторые женщины во время менопаузы. Но также такие препараты прописывали гораздо более широко пациентам, некоторые из которых принимали их много лет непрерывно, по причинам, граничащим с эстетикой: считалось, что ЗГТ – способ обмануть время и сохранить молодость тела, что в какой-то степени было желательно для многих женщин. Но это не единственная причина, по которой врачи прописывали долгосрочный прием этих лекарств. Просмотрев карточки женщин преклонного возраста, исследователи пришли к успокаивающему выводу: женщины, которым проводилась ЗГТ в течение многих лет, живут дольше и состояние их здоровья лучше. Это была очень радостная новость, и она в еще большей степени способствовала оправданию долгосрочного предписания ЗГТ. Никто никогда не проводил рандомизированное исследование, в котором бы женщинам назначалось ЗГТ или обычное лечение без ЗГТ. Вместо этого результаты «эмпирических» исследований просто приняли за чистую монету.

Когда, наконец, было проведено испытание, оно преподнесло нам неприятный сюрприз. ЗГТ не просто не защищает вас, а, фактически, *увеличивает* ваши шансы на приобретение серьезных проблем с сердцем. Эта терапия казалась полезной только потому, что, в целом, женщины, запрашивающие ЗГТ у своих врачей, были богатыми, жизнерадостными, активными и обладали прочими качествами, которые, как мы уже знаем, ассоциируются с долголетием. Мы не сравнивали подобное с подобным, и из-за того, что мы отнесли к данным наблюдений не критически и не организовали рандомизированного исследования, женщинам продолжали прописывать лечение, подвергаящее их риску. Даже если мы примем, что некоторые женщины могли рискнуть жизнью ради прочих благ долгосрочного приема ЗГТ, все женщины были лишены этого выбора из-за того, что мы не смогли провести достоверное тестирование.

Именно поэтому нам требуется проводить *рандомизированные* исследования во всех случаях, когда мы не уверены в том, какое лекарство лучше всего подходит пациентам: поскольку, если мы хотим сделать справедливое сравнение двух лечений, нам нужно быть уверенными в абсолютной идентичности людей, которым оно прописано. Но случайное назначение одного из двух лечений реальным пациентам, даже когда вы понятия не имеете, какое из них лучше, привлекает всевозможное негативное внимание.

Лучше всего это проиллюстрировано невероятным парадоксом, который в настоящее время присутствует в управлении повседневной врачебной практикой. Когда принятие решения по лечению не является очевидным, из двух возможных методов доктор может выбрать один произвольно, подчиняясь мимолетному порыву. Когда вы это делаете, гарантий безопасности не существует из-за откровенно низкой планки, установленной Генеральным медицинским советом для всей медицины. Если, однако, вы решаете случайным выбором назначить вашим пациентам то или иное лечение, в той же самой ситуации, где никто понятия не имеет, какой лечение является лучшим, вы внезапно сталкиваетесь с бюрократическими проблемами. Врач, пытающийся получить новые знания, улучшить лечение и уменьшить страдания без дополнительного риска для пациента, привлекает гораздо больше внимания со стороны государственных органов; но, помимо

прочего, этот врач обречен на горы бумажной работы, которая до такой степени замедляет процесс, что исследование просто перестает быть практичным. И поэтому страдают пациенты – за отсутствием очевидности.

Вред, причиняемый этими несоразмерными задержками и препятствиями, хорошо проиллюстрирован в двух исследованиях, оба проводились в отделениях реанимации и интенсивной терапии в Великобритании. В течение многих лет было общепринятым применять при лечении пациентов с черепно-мозговой травмой стероиды. В принципе, в этом есть здравый смысл: после черепно-мозговой травмы возникает отек, и, поскольку черепная коробка имеет ограниченный объем, в данном случае он приведет к сдавливанию мозга. Известно, что стероиды уменьшают отек, и поэтому мы вводим их в коленный сустав и т. д.: итак, введение стероидов людям с черепно-мозговыми травмами, теоретически, предотвращает сдавливание мозга. Некоторые врачи прописывали стероиды из этих убеждений, а некоторые нет. Никто не знал, кто был прав. Люди из обоих лагерей были убеждены, что их оппоненты не в своем уме.

Для того чтобы избавиться от неопределенности, было разработано исследование под названием ТРАВМА. Предполагалось пациентов с серьезными черепно-мозговыми травмами, находящихся без сознания, методом случайной выборки разделить на тех, кому будут вводить стероиды, и тех, кого будут лечить без применения стероидов.² Это вызвало огромные трудности с комитетами по этике, которым не понравилась идея случайного отбора пациентов, находящихся без сознания, даже несмотря на то, что им прописывалось одно из двух лечений, широко распространенных в Великобритании, где никто не имел представления, какое из них лучше. Никто ничего не терял, приняв участие в исследовании, но ежедневное откладывание этого испытания наносило вред будущим пациентам.

Когда, наконец, исследование было одобрено и проведено, выяснилось, что стероиды нанесли вред большому количеству пациентов: четвертая часть людей с серьезными черепно-мозговыми травмами умерла, независимо от того, как их лечили, но на каждую сотню людей, которых лечили стероидами, пришлось на две с половиной смерти больше. Отсрочка в выявлении этого факта вела к ненужной и предотвращаемой смерти очень большого количества людей, и у авторов исследования есть очень четкое представление о том, кто должен нести ответственность за это: «Смертельные исходы, показанные нами, можно было предотвратить десятилетия назад, если бы общество, озабоченное этикой исследования, взяло на себя ответственность в обеспечении четкого доказательства того, что его предписания принесут больше пользы, чем вреда».

Но этим вредительство не ограничилось. Многие исследовательские центры настаивали на отсрочке испытаний, чтобы получить письменное согласие родственников пациента, находящегося без сознания. Это письменное разрешение не было бы необходимым при лечении стероидами, если бы терапия была назначена врачом, приверженцем этого метода; точно так же вам не потребовалось бы письменное разрешение *не* использовать стероиды, если бы лечение проводил врач, противник этого метода. Этот вопрос встал только потому, что пациенты для получения того или иного лечения распределялись методом случайной выборки, а комитеты по этике решили создать гораздо больше препон, даже несмотря на то, что пациентам предписывалось именно то, что они получили бы в любом случае. В медицинских центрах, где местные управленцы настаивали на согласии семьи на случайный выбор, задержка лечения стероидами в среднем была на 1,2 часа. С моей точки зрения, необходимость в такой задержке отсутствовала: но в конкретно данном случае она не принесла вреда, поскольку стероиды не спасают жизнь (фактически, как мы сейчас это знаем, они убивают людей).

В других исследованиях такая отсрочка будет стоить жизни. Например, испытание ТРАВМА-2 было последующим мероприятием исследования, проводимого в отделениях реанимации и интенсивной терапии той же самой командой. В исследовании изучали вероятность снижения смертности травмированных пациентов с сильным кровотечением при приеме лекарства под названием транексамовая кислота, которое улучшает свертываемость

крови. Поскольку кровотечение у этих пациентов смертельно опасно, существует определенная срочность в их лечении. Конечно, всем пациентам была оказана стандартная помощь; единственным дополнением в рамках испытания было случайно выбранное предписание, принимать или не принимать транексамовую кислоту помимо стандартного лечения.

Испытание показало, что транексамовая кислота чрезвычайно полезна и спасает жизни. И вновь на некоторых площадках произошли задержки, пока пытались связаться с родственниками и получить у них разрешение на рандомизацию. Часовая задержка при приеме транексамовой кислоты снижает эффективность помощи с 63 % до 49 %, поэтому пациентам, участвующим в испытании, был нанесен непосредственный вред из-за необходимости получения разрешения на случайный выбор из двух методов, тогда как, в любом случае, никто не знал, какой из них лучше. И пациенты по всей Великобритании обязательно получают один из двух вариантов лечения, почти полностью основанного на произвольном выборе.

И снова это нечто, что я бы назвал несоответствующим, и «несоответствующее» – самое подходящее слово. Жизненно важно защищать права пациентов, чтобы они не подвергались опасному лечению во имя исследования. Там, где в испытаниях изучается воздействие новых экспериментальных лекарств, усиленный контроль со стороны регулирующих органов будет абсолютно правильным, и очень ценной будет информация, ясно и в обязательном порядке переданная пациенту: я бы даже не мечтал предложить что-нибудь другое. Но когда кто-либо включен в испытание, в котором сравниваются два актуальных на сегодняшний день метода лечения, и оба они считаются в равной степени безопасными и эффективными, где рандомизация не добавляет дополнительного риска, ситуация крайне отличается.

Именно таковой является ситуация для сравнительного исследования двух статинов в клиниках врачей общей практики в Великобритании: в заведенном порядке пациентам дают аторвастатин или симвастатин. Ни один живущий ныне врач не знает, что лучше, поскольку нет данных сравнения этих двух лекарств по реальным результатам, таким как сердечный приступ и смерть. Когда врачи без каких-либо оснований делают произвольный «выбор», какое из лекарств прописать, никто не заинтересован в том, чтобы это урегулировать. Итак, не существует специального процесса и нет формы, которую нужно будет заполнить при объяснении того, что выбор безоснователен. Мне кажется, что такой доктор, беззаботно прописывающий те или иные препараты, не предпринимающий *никакой* попытки понять, какое лечение самое лучшее, совершает своего рода этическое преступление по той простой причине, что сохраняет наше невежество. Такой доктор подвергает большое количество будущих пациентов во всем мире риску, которого можно избежать, и обманывает своих нынешних пациентов в том, что касается знания преимуществ и побочных эффектов лечения, которое он назначает. Но подобная деятельность врачей не контролируется специальной комиссией по этике.

В то же время, когда пациенту случайным выбором назначают тот или иной статин в нашем испытании, внезапно это становится большой этической проблемой: пациент должен в течение двадцати минут заполнять страницы формуляров, подтверждая, что он понимает все риски лечения, которое ему прописано, и что он согласен принимать участие в испытании. Пациентам приходится это делать, даже несмотря на то, что никаких дополнительных рисков в ходе испытания не появляется, даже несмотря на то, что им в любом случае прописали бы тот или иной статин; даже несмотря на то, что испытание не требует никакого дополнительного времени; и даже несмотря на то, что медицинские карточки уже имеются в исследовательской базе данных врачей общей практики, и, таким образом, они отслеживаются для эмпирических исследований независимо от участия в испытании. Эти два статина уже используются миллионами людей во всем мире, и они показали себя как безопасные и эффективные: единственным вопросом испытания является то, какой лучше. Если между ними существует фактическая разница, огромное количество

людей умирает без надобности, в то время как мы об этом не знаем.

Двадцатиминутная задержка, вызванная необходимостью подписания формы о согласии на участие в исследовании, представляет интересную проблему, поскольку не является простым неудобством. Прежде всего, в ней могут даже не затрагиваться проблемы этики, о которых беспокоятся сотрудники комитетов: эти комитеты и эксперты любят всем говорить, что их ограничения являются необходимостью, но они были не в состоянии совместно провести исследование, демонстрирующее ценность вмешательств, которые они навязывают исследователям, и, в некоторых случаях, мы предполагаем, что их вмешательство может привести к противоположному эффекту. Кроме того, проведенное исследование показывает, что пациенты помнят *больше* информации, в целом, из кратких форм о согласии на участие в эксперименте, чем из тех, на заполнение которых было потрачено двадцать минут.

Но более того, двадцатиминутный процесс получения согласия на прием лекарства, которое вам в любом случае пропишут, ставит под угрозу всю цель исследования, которой является попытка рандомизировать пациентов как можно незаметнее и ненавязчивее в рамках рутинного медицинского ухода. Это даже не просто замедляет и удорожает простые прагматические испытания; это делает их менее репрезентативными в стандартной практике. Когда вы вводите двадцатиминутный процесс получения согласия на прием статина, который пациент будет принимать в любом случае, отобранные для эксперимента врачи и пациенты перестают быть обычными, они становятся нерепрезентативными.

Это не проблема для прагматического исследования статинов, которое я описал, потому что целью испытания на самом деле не является выявление того, какой статин лучше. В реальности, это испытание касается процесса, и его целью является нахождение ответа на гораздо более фундаментальный и важный вопрос: можем ли мы в повседневной практике отобрать пациентов дешево и незаметно? Если не можем, нам нужно выяснить почему и задать вопросы о том, являются ли барьеры соизмеримыми и можно ли их безопасно преодолеть. Специалисты по этике спорят, что двадцатиминутный процесс получения согласия является настолько ценным, что нам лучше оставить пациентов умирать, чем продолжать практиковать в невежестве. Я не говорю, что не согласен с этим; я говорю о том, что считаю, что люди заслуживают того, чтобы высказаться о своем согласии в открытых дебатах.

Но более того, меня беспокоит скрытая выдумка о стандартной медицинской практике, выражаемая этими правилами, и это никогда не ставилось под сомнение должным образом. Вероятно, если всех докторов вынудить признать неопределенность в рутинном обслуживании пациентов, это могло бы сделать нас немного скромнее и более нацеленными на улучшение оснований, необходимых для принятия решений. Вероятно, если бы мы честно говорили пациентам: «Я не знаю, какой из методов лечения лучше», какого бы случая это ни касалось, пациенты бы начали задавать вопросы сами. «Почему нет?» – мог быть первый вопрос и «Почему бы вам не выяснить?» – могло последовать вскоре.

Некоторые пациенты предпочтут избежать рандомизации, благодаря иллюзии определенности и выдумке о том, что их врачи в состоянии принять взвешенное решение, какой из статинов или иных препаратов лучше всего им подходит. Но я думаю, что мы должны быть в состоянии всем предложить рандомизацию, везде, где есть истинные сомнения насчет того, какое из двух широко применяемых лекарственных средств, уже зарекомендовавших себя как безопасные и эффективные, лучше. Я думаю, это лучше делать на основании сокращенной формы согласия, содержащей не более ста слов, с опцией доступа к более подробному пояснительному материалу для всех, кто этого захочет. И я думаю, комитеты по этике следует попросить предоставить доказательство тому, что вред, который они причиняют пациентам во всем мире, навязывая негибкие правила, такие как двадцатиминутный процесс получения согласия, пропорционален любой выгоде, которую они обещают.

Более того, я думаю, нам всем, как возможным пациентам, необходимо пересмотреть

наши взгляды на участие в клинических исследованиях. Только благодаря исследованиям мы знаем, что работает, а что нет, и все мы приобретаем от участия пациентов в прошлых испытаниях, до нас; но, кажется, многие об этом забыли. Помня об этом, мы можем заключить социальный контракт, на основании которого все будут ожидать проведения постоянных испытаний, простых тестов А/В, где препараты сравниваются друг с другом, чтобы выявить, какой из них лучше или даже дешевле, если они оба одинаково эффективны. Доктор, не принимающий участия в этих испытаниях, может расцениваться как чудак, наносящий вред будущим пациентам. Для всех пациентов будет очевидно то, что участие в этих испытаниях является стандартным отражением потребности получить больше данных, чтобы улучшить медицинское лечение для себя в будущем и для других членов сообщества той же медицинской системы.

Почти во всех развитых странах мира медицинские услуги предоставляются бесплатно в медицинских пунктах (оплачиваются обществом через налогообложение). С точки зрения общества в целом, весь процесс можно рассматривать как простую сделку: мы даем вам лекарства бесплатно в определенных пунктах; взамен вы даете нам возможность выяснить, что лучше работает для вас и для других. Система здравоохранения могла бы постоянно проводить тестирование и обучение и улучшать свои показатели, получив знания о том, что работает.

Интересно, что вокруг первого действительно современного рандомизированного исследования было много движения. В 1946 году, когда только что был открыт стрептомицин, в Великобритании было произведено 50 кг этого антибиотика. Надеялись, что стрептомицином можно будет лечить туберкулез, но он был невероятно дорогим, и нужно было выяснить, как он работает на самом деле. В отношении пациентов с туберкулезным менингитом проблем не было: они практически всегда и в короткий срок умирали, поэтому, если *любой* из таких пациентов выживал после приема стрептомицина, становилось понятно, что это лекарство, вероятно, эффективное. Для пациентов с туберкулезом легких история была более запутанной: через какое-то время у некоторых пациентов отмечалась ремиссия, часто без приема каких-либо медикаментов, поэтому было сложнее судить об эффективности лекарства.

В США это лекарство имелось в свободной продаже за огромные деньги. Если вы хотели его попробовать, вы просто покупали немного, принимали и надеялись на лучшее. Но Медицинский исследовательский совет Великобритании был единственным распорядителем 50 кг стрептомицина, и там решили использовать это дорогое новое лекарство эффективно, в рандомизированных исследованиях, чтобы выяснить, насколько оно влияло на выживаемость (и вызывало ли оно какие-либо непредсказуемые побочные эффекты).

Доктора не были этим довольны, но в послевоенное время, когда нормирование было по-прежнему актуальным, идея централизованного контроля ради чего-то великого не была такой уж необычной. Первый надлежащий современный рандомизированный тест прошел, и во всем мире было выработано понимание эффективности стрептомицина во многом благодаря тому, что к этому приложил руки Медицинский исследовательский совет.

Если эта история отдает сталинщиной, приношу свои извинения, но вы могли меня не так понять. Я не предлагаю каждого пациента заставлять участвовать в испытаниях во всех случаях возникновения неуверенности в том, какое лечение является лучшим, используя то, что государство должно рационализировать поставки: я просто предлагаю ввести испытания в повседневную практику в клинике, сделать их нормой. Если люди хотят уклониться и принимать лекарства с неизвестной эффективностью, не получая никаких новых знаний, тогда, конечно, я принимаю их желание быть асоциальными или отказаться от личной выгоды.

Но эта потребность с каждым днем становится все необходимее. Здравоохранение является критически дорогим, испытания – лучший инструмент для принятия решений по лечению, и их можно проводить по самым важным вопросам медицины, при этом очень дешево и не причиняя никакого вреда участникам. Иррациональное прописывание лекарств

стоит жизней и денег; в то время как стоимость исследования для предотвращения иррационального прописывания лекарств, в сравнении с этим, может быть очень низкой, а большое количество простых рутинных испытаний позволит выявить неудачные основания, которые засорили медицинскую практику, всего через несколько лет. Наша попытка, нацеленная на проведение испытаний почти бесплатно в повседневно заполняемых медицинских картах, является всего одним примером того, как это можно сделать.

Вместо этого мы имеем периодические маломасштабные испытания нерепрезентативных групп населения, проходящие с конструктивными недостатками, с бесконечными ошибками в информации, переданной пациентами. Исследования проводятся хаотично, ради коммерческих выгод. Некачественные результаты, полученные в этих исследованиях, вредят пациентам во всем мире. И если бы мы захотели, то могли бы это исправить.

Глава 6 Маркетинг

На настоящий момент мы установили, что факты, собранные для того, чтобы направлять выбор в медицине, страдают от огромного количества системных ошибок и проблем. Но это только часть истории: затем эти недолжным образом собранные факты распространяются и внедряются посредством хаотичных и необъективных систем, что способствует появлению дополнительного пласта преувеличений и погрешностей.

Чтобы понять, что здесь происходит, нам нужно задать простой вопрос: каким образом врачи решают, что прописать? Это удивительно сложный вопрос, и чтобы продрааться сквозь эти дебри, нам нужно подумать о четырех основных игроках, нагнетающих давление: пациент; спонсор (что в Великобритании означает систему здравоохранения); врач и компания-производитель лекарств.

Для пациентов все просто: вы хотите, чтобы врач вам прописал самое лучшее средство от вашего недуга. Или скорее, вы хотите лечение, которое показало себя лучше всего в целом в честном тестировании, которое оказалось лучше других. Вероятно, вы доверяете своему врачу принятие решения и надеетесь, что существуют системы на местах, гарантирующие правильность выбора, поскольку если вы будете участвовать в принятии каждого решения, у вас на это уйдет уйма времени.

Не то чтобы пациенты оставались вне игры в силу традиции. На самом деле, пациенты редко принимают решение о том, какое лечение было бы лучше всего *исключительно* для них самих, читая литературу первичных исследований и отмечая сильные и слабые стороны испытания исключительно для себя. Мне это не нравится, и мне бы хотелось, чтобы эта книга научила вас всему, что вы должны знать. Но реальность такова, что принятие решений в сфере медицины требует большого количества специальных знаний и умений. Для получения необходимого уровня подготовки требуется время и практика, и существует риск того, что люди сделают очень плохой выбор, если не подготовятся.

При этом врачи и пациенты действительно все время принимают решение вместе, когда медицина предстает перед нами во всей красе, в дискуссиях, где врач действует как своего рода личный консультант по покупкам, выявляя, в каком результате пациент заинтересован больше всего, и ясно передавая самые лучшие из имеющихся фактов, чтобы решение было взвешенным. Некоторые пациенты хотят продлить жизнь любой ценой, например, тогда как другие могут быть недовольны тем, что приходится принимать таблетку дважды в день, и они предпочитают рискнуть получением плохих долгосрочных результатов. Позже мы это обсудим, но в настоящий момент остановимся на факте того, что в большинстве случаев пациенты хотят получать самое лучшее лечение.

Нашими следующими игроками являются спонсоры (Национальная система здравоохранения или страховая компания), и для них ответ тоже довольно прост: они хотят того же самого, что и пациенты, если только это не стоит бешеных денег. Для тривиальных

ситуаций они могли протоптать «дорожку», согласно которой врачи общей практики (чаще, чем больничные врачи) должны выписывать лекарство, но за пределами этих простых правил для простых ситуаций, они полагаются на суждения врача.

Сейчас мы подходим к ключевым игрокам в принятии решений по лечению: врачам. Им нужна качественная информация, и к ней нужно относиться критично. Проблемой современного мира является не нехватка информации, пожалуй, а информационный перегруз, а еще более точно, как это называет Клэй Щёрки «фильтр не сработал». Не далее как в 1950-х, помните, медицину продвигали почти всегда анекдот и высокий пост; фактически, только в последние десятилетия мы вообще собираем качественную информацию, и при всех недостатках наших нынешних систем нас переполняет лавина сведений. Вдохновенное будущее, будущее медицины на основе информации – информационная архитектура, которая может донести нужную информацию нужному доктору в нужное время.

Происходит ли это? Ответ простой: нет. Несмотря на изобилие автоматизированных систем для распространения знания, большей частью мы продолжаем полагаться на системы, выработанные веками, подобные научным журналам, которые по-прежнему используются для публикации отчетов о результатах клинических исследований. Часто если вы спросите врачей, знают ли они о том, что одно конкретное лечение лучше при определенных медицинских условиях, они скажут вам, что, конечно, да, и назовут его. Но если вы спросите, откуда они это знают, ответ может вас испугать.

Врачи могут говорить: мы это проходили в медицинском университете; именно это использует врач из соседнего кабинета; именно это прописывал местный консультант в письмах пациентам, о которых мы говорим; мне сказал об этом фармацевт-консультант; я усвоил это на обучении два года назад; думаю, я об этом читал в какой-то статье; я помню это из руководства, которое когда-то просмотрел; именно это рекомендуют местные директивы по прописыванию лекарств; об этом говорится в испытании, о котором я читал; я это всегда использую и т. д.

В реальности врачи не могут прочесть все научные статьи, относящиеся к их работе, и это не просто мое мнение или даже стенания о кипе собственноручно прочитанного. Существуют десятки тысяч научных журналов и миллионы научных медицинских газет, и каждый день их выпускают всё больше и больше. В одном недавнем исследовании пытались оценить, сколько времени уйдет на освоение этой информации.¹ Исследователи собирали все научные газеты, опубликованные за один месяц, что было релевантным общей практике. Если затратить всего по несколько минут на каждую, они оценили, что врачу потребуется 600 часов, чтобы бегло просмотреть их все.

Это около 29 часов в день, что, конечно, невозможно.

Итак, врачи не будут знать обо всех испытаниях, не будут думать о каждом варианте лечения, относящемся к их сфере, не будут щепетильно проверять каждый описанный методологический трюк. Они будут «срезать углы», и этими «срезанными углами» можно воспользоваться.

Чтобы увидеть, насколько плохо врачи справляются с назначением лечения, мы можем взглянуть на национальные образцы прописывания лекарств. Министерство здравоохранения тратит порядка 10 миллиардов фунтов в год на лекарства. Вы знаете на сегодняшний день, что многие лекарства на рынке являются соглашательскими, и они несколько не лучше лекарств, которые дублируют, и зачастую брендовые соглашательские лекарства можно заменить равно эффективными лекарствами того же класса, которые достаточно давно на рынке, чтобы не быть более запатентованными.

В 2010 году команда ученых проанализировала 10 самых прописываемых классов лекарств и подсчитала, что, как минимум, 1 миллиард фунтов тратится каждый год впустую докторами, использующими брендованные соглашательские лекарства в ситуациях, где равным образом подошли бы эффективные непатентованные лекарства.²

Например: аторвастатин и симвастатин оба одинаково эффективны, тогда как мы

сегодня знаем (мы продолжаем возвращаться к статинам, потому что очень много людей пользуются этими препаратами), что срок патента на симвастатин закончился шесть лет назад. Итак, вы можете предположить, что всем следует использовать симвастатин вместо аторвастатина, если нет очень веской причины на выбор неоправданно дорогого варианта препарата. Но даже в 2009 году было выписано три миллиона рецептов на аторвастатин, этот показатель не так уж снизился с шести миллионов в 2006 году: это стоило Министерству здравоохранения лишних 165 миллионов фунтов в год. И все эти рецепты на аторвастатин выписывались, несмотря на глобальную национальную программу, направленную на переключение докторов на другой вариант.

То же самое можно наблюдать везде. Лозартан – лекарство для снижения кровяного давления типа БРА: в этом классе существует много соглашательских лекарств, а благодаря тому, что высокое кровяное давление является распространенной проблемой, этот класс медикаментов занимает четвертое место по стоимости для Министерства здравоохранения. В 2010 году закончился патент на лозартан: клинически он почти неотличим от других лекарств БРА, поэтому вы бы могли предположить, что Министерство здравоохранения переведет всех на этот препарат, готовясь к большому падению цены. Но даже после того как произошло падение цены, только 0,3 миллиона из 1,6 миллиона людей, принимающих БРА, принимали лозартан, таким образом, Министерство здравоохранения потеряло 200 миллионов фунтов в год.

Если мы не можем справиться с рациональным прописыванием лекарств даже по таким невероятно распространенным препаратам, это является хорошим свидетельством того, что назначение лекарств – дело случайное, где понятная информация не полностью доносится до людей, принимающих решения, как с позиции эффективности, так и с позиции экономии. Я могу честно сказать, если бы я отвечал за бюджет по медицинским исследованиям, я бы на год отменил все первичные исследования и оставил только фондовые проекты, придумывая новые способы оптимизировать наши методы распространения информации, обеспечивая учет и применение фактов, которые мы уже получили. Но я здесь не распоряжаюсь, и существуют гораздо более влиятельные факторы в этом вопросе.

Сейчас давайте посмотрим на решение врача с позиций компании-производителя лекарств. Вы хотите, чтобы врач прописывал ваш продукт, и вы сделаете все возможное, чтобы это произошло. Вы можете подать это под соусом «повышение осведомленности о нашем продукте» или «помощь доктору в принятии решения», но в реальности это желание продать. Итак, вы будете рекламировать свое новое лекарство в медицинских журналах, указывая выгоды, но преуменьшая риски и уклоняясь от нелестных сравнений. Вы отправите продавцов-консультантов по этому лекарству лично встречаться с врачами и обсуждать достоинства вашего препарата. Они предложат подарки, обеды и наладят личные отношения, которые позже могут оказаться взаимовыгодными.

Но проблема лежит еще глубже. Врачам требуется непрерывное обучение: они занимаются практикой в течение десятилетий с момента выпуска из университета, и если смотреть с высоты сегодняшнего дня, медицина изменилась до неузнаваемости, скажем, с 1970-х, а это как раз то время, когда проходили обучение ныне практикующие доктора. Это образование дорогостоящее, и государство не имеет желания платить, поэтому фармацевтические компании проплачивают беседы, обучение, обучающие материалы, заседания конференций, отзывы раскрученных экспертов, которые предпочитают это лекарство. Все это процветает, несмотря на опубликованные научные факты о том, что фармацевтические компании тщательно взращивают посредством селективных публикаций лестные результаты и скрывают конструктивные дефекты, чтобы создать красивый портрет своего продукта. Но это не единственный инструмент, доступный компаниям для влияния на начинку журналов. Они платят профессиональным писателям, чтобы те писали в научные журналы, выдерживая их собственные коммерческие спецификации, а затем ищут ученых, которые под этим подписываются. Это действует как скрытая реклама и способствует появлению большего количества публикаций по данному лекарству. Там также восхваляют

резюме благосклонно настроенных экспертов и помогают докторам, «дружащим» с компанией, получать славу и внешнюю независимость, за что нужно благодарить университетскую корреспонденцию.

Компания также может дать денег группе пациентов, если точка зрения и ценности в данной группе помогают продавать больше лекарств, тем самым предоставляя компании больше известности и прибыли. Сверх всего этого, компания может затем заплатить научным журналам за публикацию этих материалов, которые также получают доход от рекламы и «перепечатанных» заказов. И благодаря этим научным изданиям компания может вывести на передний план свидетельство того, что это лекарство работает, и даже расширить рынок сбыта данного препарата, выпустив работу, которая услужливо показывает, что затронутая проблема, фактически, гораздо более распространенная, чем люди полагают.

Все это выглядит весьма дорогостоящим, и действительно является дорогостоящим: фактически, индустрия фармацевтики, в целом, тратит в два раза больше на маркетинг и продвижение, чем на исследования и развитие. На первый взгляд это выглядит чем-то из ряда вон выходящим, и имеет смысл поразмышлять об этом с разных контекстов. Например, когда фармацевтическая компания отказывает развивающейся стране в доступном новом лекарстве от СПИДа, причина кроется – говорит компания – в том, что нужны деньги с продаж, чтобы спонсировать исследования и разработки новых лекарств против СПИДа на будущее. Если исследования и разработки являются крупницей издержек компании и она тратит в два раза больше на продвижение, этот аргумент не может быть убедительным.

Масштаб этих трат сам по себе изумителен, если поставить его в контекст того, что мы все ожидаем от медицины, основанной на фактах: назначение для своих пациентов лучших лекарств. Потому что если вы отойдете от тщательно воспитанной индустрией веры в то, что эта маркетинговая деятельность абсолютно нормальна, и перестанете думать о лекарствах как о товаре потребления, подобном одежде или косметике, вы внезапно осознаете, что маркетинг лекарств существует только по одной причине. В медицине индивидуальность бренда является irrelevantной, и существует фактический объективный ответ на вопрос, будет ли одно лекарство с наибольшей вероятностью облегчать боль и страдания пациента и продлевать ему жизнь. Следовательно, маркетинг существует только по одной причине: воздействовать на принятие решения, основанного на фактах.

Это очень мощный механизм, к примеру, в США на медицинский маркетинг ежегодно тратится 60 миллиардов долларов.³ И, что впечатляет больше всего, эти деньги берутся не из воздуха: спонсирование полностью происходит из кошелька народа или из выплат пациентов в медицинские страховые компании. Около четверти денег, полученных фармацевтическими компаниями за лекарства, которые они продают, вкладываются в рекламную деятельность, которая, как мы увидим, имеет доказуемое влияние врачей, выписывающих рецепты. Итак, мы покупаем продукцию с огромной переплатой, чтобы покрыть рекламный бюджет компаний, и затем деньги тратятся на искажение научных данных клинической практики, что, в свою очередь, беспричинно удорожает результат наших решений и делает его менее эффективным.

Все это ложится тяжелым грузом на систему доказательной медицины, которая уже смертельно ранена низкокачественными испытаниями, которые, в лучшем случае, в не лучшем виде передаются врачам. Это просто великолепно. А сейчас перейдем к деталям.

Реклама пациентам

Именно врачи принимают финальное решение о выписываемом препарате, но в реальности решение о том, какое лечение выбрать – и озаботиться ли вообще лечением, – принимают врачи совместно со своими пациентами. Здесь положение вещей как раз такое, как вам бы хотелось; но это превращает пациентов в еще один рычаг, на который нужно давить индустрии, заинтересованной в увеличении продаж.

Мы увидим в данной главе, что фармацевтические компании применяют

многочисленные и разнообразные технологии: изобретение абсолютно новых заболеваний и объяснительных моделей; проплачивание групп пациентов; ведение звездных пациентов, которые борются (при помощи профессиональных пиарщиков) с правительством, которое отказало им в дорогих лекарствах и т. д. Но мы начнем с рекламы, поскольку в Великобритании идет непрекращающаяся битва за ее введение, и в сравнении с более тайными стратегиями, она кажется, несомненно, прозрачной.

Прямая реклама лекарств запрещена почти во всех экономически развитых странах с 1940-х годов, по причине того, как она работает: реклама воздействует на врача, выписывающего рецепт, и приводит к ненужному росту цен. США и Новая Зеландия (наряду с Пакистаном и Южной Кореей) изменили свое мнение в начале 1980-х и разрешили возродить этот открытый маркетинг. Однако от этого реклама не стала чьей-то чужой головной болью. Идет постоянная борьба за повторное открытие новых территорий, и в эпоху Интернета эта реклама просачивается сквозь национальные границы; но более всего эта реклама разоблачает некую чистую правду об индустрии.

Давайте взглянем на этот загадочный мир. Когда реклама вновь стала легальной в США, она могла появляться только в печатном виде, поскольку было требование включать всю информацию о побочных эффектах с этикетки лекарства. С 1997 года правила стали не такими жесткими, и сейчас побочные эффекты можно сокращать (их произносят скороговоркой в конце телевизионной рекламы). После этого изменения ежегодный рекламный бюджет фармацевтической индустрии вырос с 200 миллионов долларов до 3 миллиардов всего за несколько лет. Примечательны отдельные траты по препарату «Виокс» (161 миллион долларов), который был снят с рынка по причине серьезной озабоченности скрытой информацией, и препарату целебрекс (78 миллионов долларов), также позже снятому с рынка по причине причинения вреда пациентам.

При попытке оценки влияния этой рекламы на реальный мир были использованы разные подходы.⁴ В одном исследовании наблюдали за пациентами в Канаде, где прямая реклама лекарств по-прежнему запрещена, и в США. Выяснилось, что в США пациенты охотнее верили в то, что им нужен препарат, чаще спрашивали о специфическом лекарстве, рекламируемом по телевидению, и охотнее принимали рецепт на такое лекарство. Иными словами, реклама работала. Врачи в США, тем временем, чаще выражали свою озабоченность тем, были ли лекарства, запрашиваемые пациентами, подходящими.

В другом исследовании был применен более экспериментальный подход. Обученные актеры, представляющие депрессивными пациентами, направлялись на прием к врачам в трех американских городах (300 приемов всего).⁵ Все они рассказывали одну и ту же историю о плохом настроении, а затем в конце консультации им было предписано случайным выбором сыграть одну из трех ролей: попросить специфическое лекарство, проговорив его название; попросить «лекарство, которое могло бы помочь»; или ничего не просить. Те, кто делал то, на что толкает пациентов реклама, – просили специфическое лекарство, – имели в два раза больше шансов на получение рецепта на таблетку-антидепрессант. Думаете ли вы, что нечто хорошее может частично зависеть от того, будете ли вы считать эти лекарства стоящими (общие факты показывают, что они довольно неэффективны при мягкой и средней депрессии). Но каким бы ни было ваше мнение об антидепрессантах, факты очень четко показывают, что сказанное пациентами и их просьбы к врачу имеют значительное влияние на то, что прописывается. Вовлеченные и информированные пациенты – это то, что хотят видеть большинство врачей, но здесь возникает вопрос, действительно ли информация, полученная пациентами, истинно полезна и могут ли врачи противостоять нецелесообразным просьбам выписать таблетки.

Итак, в рамках того же исследования актеров-пациентов отправили к врачам, но в этот раз они рассказывали ясную историю о «нарушении адаптации», этот термин некоторые используют, чтобы описать простое явление плохого самочувствия в результате событий, происходящих в жизни. Это естественно, хоть и неприятно, и это знает любой нормальный человек, способный чувствовать, и таблетки в качестве лечения не являются хорошей идеей.

Но пациенты с «нарушением адаптации», требующие таблетку с определенным названием, по-прежнему получали ее в 50 % случаев, в сравнении с 10 % случаев, относящихся к тем, кто не просил никаких лекарств. Это темная сторона рекламы, и, как врач, я всегда удивлялся людям, которые говорили, что врачи навязывают таблетки пациентам. В целом, врачи – милые люди, и они стремятся угодить. Они должны дать людям то, что те хотят, и многие пациенты убеждены, к каким бы социальным процессам, происходящим в их мире, это ни относилось, что таблетками можно все исправить. Я перефразирую для последующего в этой главе: многие *люди* были убеждены в том, что они *пациенты*.

Итак, факты показывают, что реклама меняет поведение, и меняет к худшему. И это тревожит все больше, если посмотреть на то, какие лекарства рекламируются. В одном исследовании собирались данные по 169 лекарствам, имеющимся на рынке, и искались схемы их продвижения.⁶ Прежде всего, лекарства рекламируются больше, когда количество потенциальных пациентов велико в сравнении с количеством нынешних пациентов. Это интересное открытие, потому что это означает, что людей превращают в пациентов, и это хорошая новость, если они больны, но плохая, если нет. Во-вторых, лекарства больше рекламируются, пока они новые. Это может казаться неизбежным, но может быть и очень проблематичным. Как мы уже видели, новые лекарства не всегда являются хорошими: это препараты, о которых у нас меньше всего данных, поскольку они появились недавно; при исследованиях их часто сравнивают с плацебо, а не с лучшими лекарствами из тех, что мы уже имеем; и в итоге, даже если они так же эффективны, как и старые лекарства, они будут дороже.

Мы уже видели, как компания AstraZeneca смогла организовать переход с омепразола на эзомепразол, лекарство типа «вот и снова я», и мы также можем взглянуть на их рекламную стратегию. Компания потратила 100 миллионов долларов на омепразол в 2000 году, это была вторая по затратам реклама в том году. Затем в 2001 году, когда патент на это лекарство был на исходе, AstraZeneca вложила 500 миллионов долларов в рекламу эзомепразола, лекарство типа «вот и снова я». Но как мы уже видели, эти два лекарства почти идентичны, и в целом эзомепразол не лучше омепразола, просто гораздо дороже.⁷ Рекламная кампания была высокоэффективной, и мы выбрасывали деньги на лекарство, которые ничуть не лучше уже существовавшего.

Как я уже обосновал ранее, когда вы делаете шаг в сторону от маркетинга фармацевтической индустрии, это просто процесс, в результате которого пациенты платят деньги фармацевтическим компаниям за пристрастную информацию, которая затем влияет на принятие решений по лечению, делая его менее эффективным. Это не просто моя точка зрения или интерпретация базовых принципов экономики: мы можем также понаблюдать за феноменом в реальном времени, отслеживая стоимость лекарств и их рекламный бюджет. В одном исследовании рассматривали клопидогрель, антитромбоцитарный препарат, который предотвращает свертывание крови и прописывается людям, несмотря на высокий риск разнообразных проблем с сердцем.⁸ Это средство популярное и дорогое: в 2005 году оно стало вторым в мире по продажам лекарств и принесло компании 6 миллиардов долларов. Клопидогрель пришел на рынок в 1999 году без рекламы и широко применялся без рекламы до 2001 года. Затем фармацевтическая компания представила телевизионную рекламу, потратив 350 миллионов долларов. Это может показаться странным, но скорость роста количества людей, принимающих лекарство, не изменилась. Итак, не изменилось ничего, кроме одного: стоимость клопидогреля поднялась на 40 центов на каждую таблетку. В результате, только в рамках программы Medicaid было заплачено на 207 миллионов долларов больше за это лекарство. Для меня этот эпизод является серьезным доказательством – если до этого еще не было очевидно, – именно пациенты оплачивают дорогие маркетинговые кампании в данной индустрии.

Это было бы нормальным, если бы мы платили за достоверную, тщательно разъясненную информацию. Но реальность такова, что, даже если реклама надлежащим образом контролируется (я рассмотрю бесконечные споры по этому вопросу позже),

внимание по-прежнему сосредоточено только на коммерческих продуктах, которые в свою очередь искажают все наше представление о медицинских вмешательствах. Любая разумная кампания по общественному здравоохранению, направленная на информирование людей о снижении рисков или последствий заболевания, обратится к назначению лекарств, безусловно. Но также с равным энтузиазмом будет говориться пациентам о таких вещах, как физическая активность, употребление алкоголя, курение, питание, общественно-благотворительная деятельность и, возможно, даже социальное неравенство. Программа народного просвещения и занятости, стоящая 350 миллионов долларов – сумма, которую, как мы видели, потратили только на один клопидогрель, – достигла бы большей части этих целей, но вместо этого деньги населения тратятся на ТВ-рекламу всего одной таблетки.

Мы увидим, что эта тема повторяется: был искажен один из приоритетов, в дополнение к этому продаются отдельные лекарства. Но сначала мы должны принять к сведению, что это не единственный способ рекламы лекарств.

«Звездная» реклама

В 1952 году вышел голливудский фильм *«Поющие под дождем»*, где Дебби Рейнолдс играет Кэти Селден, талантливую певицу, прячущуюся за занавесом и поющую вместо звезды, находящейся на сцене, которая просто открывает рот. В недавнем интервью Дебби Рейнолдс внезапно начинает объяснять, что «при диагнозе „гиперактивный мочевого пузырь“... имеется эффективное лечение».9 В интервью не упоминалось, что она работала на компанию Pharmacia, которая проталкивала на рынок новое лекарство от нарушений мочеиспускания. В другом недавнем интервью Лорен Бэколл подвигает читателей сделать тест на макулярную дегенерацию, от которой, как говорит она, может помочь визудин. Ни она, ни интервьюер не упоминают, что ей платит компания Novartis для продвижения данного лекарства.10 Мамочка из сериала *«Мамочка-маньячка»* (серьезно) вскользь упоминает в интервью лекарство от артрита, а платят ей за это в компании Wyeth and Amgen.11

Это новое явление, но оно стало таким распространенным в шоу американских звезд, что сейчас приходится фильтровать положительные высказывания перед тем, как продолжатся отрывки интервью. Компания CBS, например, недавно отчиталась, что интервью с Робом Лоу было пропущено NBC из-за озабоченности в связи с его продвижением лекарства для людей, проходящих химиотерапию.12 И так, когда в PR News чрезмерно часто говорят о том, что герой программы *«Приемное отделение»* с болезнью Альцгеймера лечился новым лекарством арисепт, в этом нет ничего удивительного, это лишь результат рекламной кампании Pfizer.13

Телереклама, в которой открыто объявляют спонсоров, часто является более экстравагантной, хотя она направлена только на рынок США. Так Барри Манилоу в программе «Поймай ритм» продвигает лекарство, которое избавляет от аритмии («Привет, это Барри Манилоу, а это *ритм* моей песни “Копакабана“...»). Реклама анальгетика от Джона Бон Джови еще более прямая. А Антонио Бандерас озвучивает пчелу для препарата назонекс компании Merck.

Но скрытое влияние может быть более утонченным. Вы вспомните, я уверен, публикации в СМИ о «Герцептине», лекарстве, которое дает весьма посредственный шанс на выживание при некоторых видах рака груди ценой серьезных побочных действий на сердечно-сосудистую систему, а стоит лечение каждого случая десятки тысяч фунтов. С 2005 года доступ к этому лекарству стал причиной торжества британской прессы, а степень извращения фактов нагляднее всего выражается словами одного из врачей общей практики, которая сама страдала раком груди, и позже писала, что попала под обстрел СМИ: «У меня сложилось впечатление, что, если я не стала бы принимать это лекарство, у меня было бы очень мало шансов пережить рак груди». Когда она смогла вынырнуть из этого водоворота и объективно рассмотреть информацию, имеющуюся на то время, она была удивлена: «При

более тщательном анализе 50 %-е преимущество, о котором широко распространялись в медицинской и прочей прессе и которое я зафиксировала в своем сознании, фактически, для меня трансформировалось в 4–5 %-е преимущество, что уравнивалось риском кардиологических осложнений... Эта история иллюстрирует, что даже человек с медицинским образованием, как правило, рациональный человек, становится уязвимым, когда ему ставят потенциально смертельный диагноз». 14

В прессе доминировали сообщения о том, что Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи в Британии должен одобрить использование этого препарата. Однако кампанию раздули еще до предоставления каких-либо фактов NICE. Министр здравоохранения аналогичным образом заявил о том, что лекарство следует одобрить, но вновь до получения данных по эффективности.

Чем можно все это объяснить? Одна группа исследователей отслеживала каждую газетную статью о «Герцептине», чтобы попытаться понять, что произошло.¹⁵ В результате они нашли 361 статью: подавляющее большинство из них (четыре из пяти) положительно отзывалось об эффективности лекарства, остальные отзывались нейтрально, но без негатива. Побочные эффекты упоминались менее чем в одной из десяти статей и часто сводились к минимуму. Авторы некоторых статей выходили за пределы здравого смысла и заявляли о том, что это волшебное лекарство от рака вообще не имеет побочных эффектов.

Половина историй была посвящена проблемам получения лицензии на использование «Герцептина», но в них почти никогда не упоминалось, что производитель данного препарата, компания Roche, сам должен был получить лицензию, поскольку до сих пор ее не имел. Во многих статьях были нападки на Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи, но очень мало упоминалось о том, что в этом учреждении даже не могут рассматривать препарат, пока он не пройдет лицензирования и пока правительство не даст на это задания.

Вероятно, самым примечательным было описание использования данного препарата отдельными пациентами, об этом говорилось в двух третях статей. Правда, журналисты предпочитали умалчивать о том, как они нашли этих женщин, а в реальности их приводили в прессу юристы и пиар-компании. Элейн Барбер и Анна-Мария Роджерс появлялись в дюжинах статей: ими манипулировала компания Irwin & Mitchell, прошедшая в финал на получение премии «Привилегированного института по связям с общественностью» за работу в данном проекте. Лиза Жардин, профессор истории эпохи Возрождения в колледже Queen Mary Лондонского университета, страдающая раком груди, сообщила в газете *Guardian* о том, что у нее контракт с пиар-компанией, работающей напрямую на Roche.¹⁶ Благотворительная организация по борьбе с онкологией CancerBackup также периодически попадалась в этих историях, часто распространяя данные исследования, доставленные компанией Roche, которая также являлась спонсором благотворительной организации.¹⁷

Почему бы производителю лекарства откровенно не заявить о привлечении пиар-компании? Здесь есть необычайно простое объяснение. В 2010 году британское правительство предложило схему, позволяющую фармацевтам заменять все брендовые лекарства небрендованными альтернативными препаратами. Небрендованные лекарства, как вы знаете, являются идентичными копиями препарата на молекулярном уровне, но произведенными дешевле другой компанией после завершения срока действия патента изобретателя. Под влиянием рекламы фармацевтических компаний врачи часто пишут брендовое название лекарства в рецепте, а не истинно научное название. Это побудило выдвинуть новый законопроект, позволяющий игнорировать брендовое название и выполнять замену брендового лекарства идентичным небрендованным, изготовленным любой компанией, продающей его максимально дешево, потенциально сберегающей системе общественного здравоохранения огромные суммы денег без риска для пациентов. Незамедлительно в газете *The Times* появилось письмо протеста, подписанное различными группами пациентов и экспертов, а также появились репортажи в широкополосных газетах.

«По мнению экспертов, план перехода на более дешевые медикаменты причинит вред пациентам», – утверждала *The Times*. Даже появилось исследование на конкретном примере: «Пациенту, которому прописали заменитель, сероксат, почувствовал себя плохо через два дня». Но Маргарет МакКартни, врач общей практики, корреспондент «*Британского медицинского журнала*», выяснила, что письмо было скоординировано и написано пиар-компанией Burson-Marsteller, оплаченной фармацевтической компанией Norgine. Питер Мартин, директор по производству Norgine, был главной теневой фигурой кампании, но лично он письмо не подписывал. Когда его спросили, почему он этого не сделал, он бодро ответил: «Конспирации не было. Правда заключается в том, что я думал, что обладание фармацевтической компанией, способной выиграть, несколько очернит эту историю».

Вопреки этой истории мы не должны становиться слишком одержимыми конспирацией. Онкология и здоровье являются – как я уже писал в других книгах – сферами, где многие газетные журналисты повседневно искажают факты, без какой-либо коммерческой поддержки, частично за счет недостатка знаний, но также, я подозреваю, за счет желания быть крестносцами. Мы уже видели, как можно неверно истолковать цифры, в репортаже испытания «Юпитер» по статинам. Но простая традиция использования людских историй, даже без реальных фактов, представляется компаниям «пустыми футбольными воротами», в которые можно забить гол, надеясь на положительный репортаж об их лекарстве. В 2010 году, например, британская пресса была наводнена нападками на рекомендацию Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи не финансировать авастин, лекарство от рака прямой кишки, стоимость которого составляла 21 000 фунтов на пациента. В совокупности с другими препаратами в целом это лекарство увеличило продолжительность жизни всего на шесть недель, с 19,9 месяца до 21,3 месяца. Но в газетных историях писали о Барбаре Мосс, которая из собственного кармана оплачивала авастин в 2006 году, и через четыре года она была по-прежнему жива.¹⁸ Я рад за нее, но случай некоего пациента, остававшегося живым в течение четырех лет, не является иллюстрацией того, что происходит, когда принимаешь авастин от рака прямой кишки.

Вы также можете найти пациентов, которые прожили четыре года, не принимая авастин, и ни они, ни Барбара Мосс не скажут вам ничего информативного об эффективности лекарства.

Отдельные истории – хлеб насущный журналистов, которые пишут о здравоохранении. Но помимо желания доложить об отдельных «волшебных исцелениях», существует еще более мрачная проблема. Журналисты, как и все мы, любят давать объяснение миру вокруг нас. Хотя иногда обманчиво простое объяснение сложного явления может иметь большое влияние: оно может подвигнуть читателя принять специфическое лекарство, но также оно может полностью поменять наше культурное представление о заболевании в целом.

Не просто молекулы

Идея о том, что депрессия вызвана низким уровнем серотонина в мозгу, в наши дни глубоко укоренилась в народном фольклоре, а люди вообще без нейробиологической подготовки будут повседневно включать фразы об этом в обычное обсуждение своего настроения, просто чтобы «поднять уровень серотонина». Многие люди также «знают» о том, как работают антидепрессанты: депрессия вызвана низким уровнем серотонина, поэтому вам нужны лекарства, повышающие уровень серотонина в вашем мозгу, подобно антидепрессантам СИОЗС, которые являются «селективными ингибиторами обратного захвата серотонина». Но эта теория не верна. «Серотониновая гипотеза» депрессии, как ее называют, всегда была нестабильной, и в настоящее время имеется множество противоречивых фактов.¹⁹ Я не собираюсь здесь читать лекцию на эту тему, но в качестве краткой иллюстрации: есть лекарство, называемое тианептин – это селективный усилитель обратного захвата серотонина, не ингибитор, который должен снижать уровень серотонина, – однако исследование показывает, что это лекарство также является довольно

эффективным от депрессии.

Но в поп-культуре зависимость депрессии от серотонина является доказанной, потому что эту теорию очень эффективно продвинули на рынок. В рекламах лекарств и учебных материалах вы можете увидеть, как все просто и незамысловато проработано, поскольку это абсолютно логично: депрессия вызвана слишком малым количеством серотонина, следовательно, наша таблетка, повышающая уровень серотонина, исправит ситуацию. Эта простая точка зрения является привлекательной, даже несмотря на то что научный мир мало ее поддерживает, вероятно, потому что она говорит нам о контролируемом внешнем молекулярном давлении. Как недавно было сказано о депрессии в одной из газет в США: «Это не личный дефицит, но что-то, что нужно рассматривать как химический дисбаланс».20

Это убеждение не появилось спонтанно из ниоткуда: его бережно лелеяли и поддерживали.²¹ Недавняя реклама пароксетина от компании GSK гласит: «Если вы испытываете эти симптомы депрессии почти каждый день, как минимум в течение двух недель, винить в этом следует химический дисбаланс».22 А в руководстве пациенту для препарата СИОЗС от компании Pfizer написано: «Золофт может помочь вам скорректировать химический дисбаланс серотонина в мозгу». Аналогичные заявления можно найти в рекламе во всем мире, и направлена она не только на взрослых пациентов, но и на детей. Одну из выставок человеческого мозга спонсировала компания Pfizer, началась эта выставка в Смитсоновском институте в Вашингтоне, а затем отправилась в тур по США. Половина из нас столкнется с «дисфункцией мозга» на том или ином этапе жизни, и там с энтузиазмом поясняют: «Химический дисбаланс мозга – часто вовлекающий нейротрансмиттер серотонин – почти наверняка будет иметь к этому отношение».23

В 2008 году двое ученых из США написали выдающийся научный доклад о том, что произошло, когда они связались с журналистами, распространяющими эту идею, чтобы выяснить, смогут ли они подтвердить свои утверждения.²⁴ В ответ их либо игнорировали, либо пытались от них отделаться, либо им направлялись не имеющие отношения к вопросу научные документы, в которых ничего не говорилось о серотонине и депрессии. «Эта цитата приписывалась практикующей медсестре психиатрии, – говорилось в одной виньетке. – Автор не отвечал на имейлы, а электронная почта медсестры не работала».

В одной заметке *New York Times* обсуждался основатель химической теории депрессии: «В передовой статье, которую он опубликовал в 1965 году, предполагалось, что природный химический дисбаланс в мозгу должен влиять на перемены настроения, что можно скорректировать с помощью фармацевтики. Эта гипотеза подтвердилась». Когда ученые начали расследование, «имейлы [отправленные журналисту] с запросом ссылок в подтверждение его заявления остались без ответа». В статье в газете *The Times* под заголовком «На горизонте появились персонализированные лекарства от депрессии» цитировали профессора: «Некоторые депрессивные пациенты, имеющие ненормально низкий уровень серотонина, чувствительны к СИОЗС, что отчасти облегчает депрессию, наполняя мозг серотонином». В подтверждение журналист приложил научный документ на совершенно другую тему.

Энергичное продвижение фармацевтическими компаниями гипотезы, объясняющей депрессию нехваткой серотонина, является частью более широкого процесса, названного «торговля болезнями», или «медикализация», где используются расширенные диагностические категории, встречаются целые новые диагнозы и патология приписывается стандартному человеческому опыту. И все это можно лечить таблетками. Одной простой иллюстрацией всего этого является недавнее распространение «проверочных списков», позволяющих людям поставить себе диагноз в зависимости от определенных условий. В 2010 году, например, популярный веб-сайт WebMD выпустил новый тест: «Оцените свой риск подхватить депрессию: грозит ли она вам?» Эта акция спонсировалась компанией Eli Lilly, производителем антидепрессанта дулоксетина, и об этом было должным образом заявлено на странице, хотя это ничуть не уменьшило абсурдности того, что последовало.

Тест состоял из десяти вопросов, таких как: «Большую часть времени я чувствую

грусть или у меня подавленное настроение»; «Почти весь день я ощущаю усталость»; «У меня проблемы с концентрацией»; «Я ощущаю свою бесполезность или безнадежность»; «Я ловлю себя на том, что много думаю о смерти» и т. д. Если вы ответили «нет» на все вопросы этого теста – на каждый первый вопрос – и затем нажали «Submit», ответ был ясен: «Вы рискуете быть подверженным большой депрессии».25

Слабый риск:

Вы рискуете быть подверженным большой депрессии.

* Если у вас навязчивые мысли о смерти, немедленно позвоните своему врачу или в любой пункт оказания квалифицированной помощи. Если помощь нужна вам немедленно или вы думаете, что находитесь в состоянии, опасном для жизни, позвоните 911.

Вы ответили, что у вас присутствуют четыре или менее общих симптомов депрессии. В целом, испытывающие депрессию, имеют пять или более общих симптомов этого состояния. Но каждая личность уникальна. Если вы озабочены депрессией, поговорите со своим врачом.

Это не является значимым инструментом диагностики, ни в каком понимании этого слова. Это не повышает степень информированности общества. Это маркетинговый материал, маскирующийся под информацию для пациента, и, с моей точки зрения, он наносит очевидный вред, потому что способствует самодиагностике людей в сфере проблем, которых они не имеют, и, в конечном счете, поиску лекарств, которые не принесут никакой пользы. Но это общепринятая практика: посредством проверочных тестов на депрессию, социальной фобии, предменструального дисфорического расстройства и так далее компании могут превратить людей, ощущающих дискомфорт, в потребителей, намеревающихся приобрести их продукт.26

Иногда, говоря на эти темы с враждебной аудиторией промышленников, я слышу обвинения в протекционизме и желании контролировать диагнозы, поставленные врачами. Итак, дайте мне играть с открытым забралом (может быть, уже слишком поздно). Лучше всего медицина работает, когда врачи и пациенты кооперируются, чтобы улучшить здоровье: в идеальном мире население было бы хорошо информировано и вовлечено в процесс. Здорово, если люди осознают реальный риск для своей жизни и имеют достаточно информации, чтобы избежать неверной диагностики. Но неверная диагностика также является большой причиной для беспокойства.

Медикализация

Итак, торговля болезнями, или медикализация, – социальный процесс, когда фармацевтические компании расширяют границы диагнозов, стремясь увеличить свой рынок и продать идею о том, что сложная социальная или личная проблемы являются заболеваниями на молекулярном уровне, чтобы продавать эти «молекулы» в таблетках, позволяющие все уладить. Иногда торговля болезнями ощущается как нечто оскорбительное; но иногда такие маркетинговые игры принимаются обществом, потому что эти таблетки все же могут принести некоторую пользу. Позвольте мне ознакомить вас с моими переменчивыми мыслями.

Нет сомнений в том, что маркетинг имеет влияние на прием этих лекарств, или в том, что компании пытаются использовать механизмы, приносящие им выгоду и расширяющие рынок. Мы видели уже довольно многое, судя по тестам на проверку депрессии и по истории с серотонином. Психиатрия, конечно, больше всего подвержена таким инструментам маркетинга, но проблемы перетекают и на другие области медицины (вспомним о «гиперактивном мочевом пузыре» и др.). С моей точки зрения, этот процесс достигает своей

кульминации в рекламе кломикалма: «первого препарата, одобренного для лечения сепарационной тревожности у собак».

Взятые на вооружение заболевания существовали и прежде, но их игнорировали, не использовали до тех пор, пока в этом не появилось нужды. Социальная фобия, например, существует как минимум сотню лет, и могу поспорить, что описанная Гиппократом деструктивная скромность в 400 году до Рождества Христова тоже довольно хорошо подходит под это определение: «Из-за застенчивости, подозрительности и робости его не увидят за границей... Он не смеет появляться в компании из страха, что с ним будут дурно обращаться, что он опозорится, зайдет слишком далеко в жестах и речи или заболеет; он думает, что все за ним наблюдают».

В целом людей, подверженных этой проблеме, было не так много: в 1980-х годах была зафиксирована заболеваемость 1–2 %; но через 10 лет ее оценивали уже в 13 %. В 1999 году препарат пароксетин был лицензирован и выпущен на рынок как средство для лечения социальной фобии, и компания GSK провела рекламную кампанию стоимостью 90 миллионов долларов («Представьте, если бы у вас была аллергия на людей»). Хорошо ли это, когда студенты, испытывающие стресс, могут преуспеть, представляя презентации в своих классах? Думаю, да. Хочется ли мне достичь этого с помощью таблетки? Я полагаю, это зависит от того, насколько эффективна эта таблетка и есть ли у нее побочные эффекты. Хорошо ли это, если многие скромные люди подумают, что они больны? Ну, это может усилить негативные установки или улучшить самооценку. Это очень сложные вопросы, с прибылью и убытком по обе стороны уравнения.

Похожая ситуация возникла при разработке лекарств против эректильной дисфункции, таких как «Виагра», благодаря агрессивным кампаниям. Подобная проблема не воспринималась врачами достаточно серьезно, пока не появилась таблетка, способная лечить это состояние. Полагаю, я бы предпочел, чтобы пациентам предлагали терапию «фокусировкой ощущений» до таблетки, повышающей эрекцию. Более того, я бы предпочел, чтобы такая практика была введена еще задолго до изобретения «Виагры», но, видите ли, работа врачей-сексологов не была достаточно пленительной для того, чтобы повысить информированность населения настолько, насколько это сделала это промышленность с оборотом в 600 миллиардов долларов.

Суть в том, что мы не должны уходить от вопроса, полагая, что деструктивная скромность или разочарование в своей сексуальной силе не являются проблемами. Но, хотя бы для своей коллективной самооценки, нам действительно нужна информированность о том, что существуют завуалированные рекламные процессы, компании, ведущие подковерные игры, манипулирующие этими новыми культурными надстройками.

Вероятно, самой полной иллюстрацией этого явления можно считать женскую половую дисфункцию. Это заболевание привлекло к себе взгляды фармацевтической промышленности в 1990-х годах, когда подыскивались способы продажи лекарств, подобных «Виагре», для женщин, и мы можем отследить пик продаж, а затем незначительное падение в течение последующих 10 лет.

В начале – как обычно – масштаб проблемы был сильно раздут посредством долгой череды исследований и конференций, проводимых людьми, которым платила фармацевтическая индустрия. Когда приводят количество женщин, страдающих сексуальной дисфункцией, чаще всего ссылаются на цифру от 1999 года: около 43 % всех женщин имеют проблемы, связанные с половым влечением.²⁷ Это исследование было опубликовано в журнале *Американской медицинской ассоциации (JAMA)*, одном из самых влиятельных изданий в мире. Там рассматривались данные тестирования, при котором задавались вопросы о таких вещах, как недостаточное сексуальное желание, маленькое количество смазки, тревога по поводу полового акта и т. д. Если женщина отвечала «да» на любой из этих вопросов, на нее навешивался ярлык человека, страдающего половой дисфункцией. Чтобы избежать сомнений по поводу влияния этой публикации, озвучим следующие цифры: на настоящий момент – солнечный мартовский вечер 2012 года – на нее сослались 1691 раз.

Это выдающееся количество ссылок.

Сначала авторы исследования не упоминали о своей финансовой заинтересованности. Шесть месяцев спустя, после критики в газете *New York Times*, два или три автора заявили, что являлись консультантами и советниками компании Pfizer.²⁸ В то время компания торопилась выпустить «виагру для женщин» на рынок, и она много бы заработала на пациентках с ярлыком сексуальных проблем. Эд Ломанн, главный автор статьи, где была заявлена цифра в 43 %, казалось, был одержим этим разоблачением и давал гораздо более четкие пояснения в своей последующей работе. Это разумный шаг, поскольку, мне кажется, если твоя модель утверждает, что почти половина всех женщин в мире имеет сексуальные расстройства, проблема заключена в твоей модели, а не в женщинах, которых ты описываешь.

Есть ли какой-либо смысл в такой сумасшедше большой цифре? В последующем постарались лучше разобраться в этой проблеме. В исследовании 2007 года, например, сравниваются методы измерения распространенности этой проблемы на 400 женщинах, пациентках клиники врачей общей практики (уже группа людей, с более явными проблемами, чем население в целом, но мы, тем не менее, продолжим). Грубо прикидывая симптомы и поведение, характерные для этих женщин, и затем, сравнивая их со списком симптомов в диагностическом руководстве ВОЗ «ICD-10» (что служит только ориентиром, а не библией диагностики или контрольным листом), исследователи обнаружили, что 38 % пациенток имели диагноз сексуальной дисфункции. Но если ограничиться – что гораздо разумнее – женщинами, осознающими, что у них имеется такая проблема, то показатель упадет до 18 %. А если ввести еще больше ограничений – что вновь разумно, – то есть отобрать тех, кто считает эту проблему средней или острой, останется показатель всего 6 %.

Эти бумаги с показателями распространенности были не единственным инструментом, имеющимся на вооружении индустрии. Также проводились конференции – много конференций, – все они хорошо спонсировались. Исследователь по имени Рэй Мойнихан, пытающийся развенчать эту историю по мере того, как она возникала, примерно 10 лет назад, навлек на себя кое-какие любопытные атаки за доставленное им беспокойство. Его перечень конференций, начиная с 2003 года (смотрите выше) говорит сам за себя.²⁹

Drug company sponsored meetings to define new disorder

Year	Meeting and host	No of company sponsors*
1997	Sexual function assessment in clinical trials—Cape Cod conference	9
1998	International consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications—American Foundation for Urologic Disease, Boston	8
1999	Perspectives in the management of female sexual dysfunction—Boston University School of Medicine	16
2000	Female sexual function forum—Boston University School of Medicine	22
2001	Annual meeting of the female sexual function forum, Boston	22
2002	The new view "female sexual dysfunction": promises, prescriptions, and profits, San Francisco	0
2002	Annual meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health, ⁴ Vancouver	15
2003	International consultation on erectile and sexual dysfunctions—to endorse instruments for assessment of sexual function, Paris	Currently seeking sponsors

*A very small minority of sponsors were not drug companies.

Статью Мойнихана в «*Британском медицинском журнале*» прочитало много народа,

что помогло повысить осведомленность по этой растущей проблеме. Вскоре после этого в организацию пациентов пришло довольно странное электронное письмо от Мишель Лернер, старшего менеджера по работе с корпоративными заказчиками в пиар-агентстве HSS De Facto. Мойнихан задавал вопрос о том, существует ли вообще женское сексуальное расстройство, и Лернер отвечала:

Я знаю, многие организации по поддержке возмущены этими запросами, и мы думаем, что важно предложить что-то в противовес и получить еще одно публичное мнение. Мне интересно, желаете ли вы или кто-либо из вашей организации работать с нами, выпускать статьи <...> в противовес точке зрения, выдвинутой «Британским медицинским журналом». Сюда будут включаться интервью на тему женского сексуального расстройства, его случаев и вариантов лечения.

Изначально Лернер отрицала свое отношение к этим электронным письмам. Затем она призналась, что они исходили от нее, но отказалась сказать, кто платил ее агентству. В итоге было установлено, что она работала на компанию Pfizer, которая – как мы знаем – в то время испытывала «виагру для женщин». Когда связи были установлены, компания Pfizer описала этот тип пиар-деятельности как «общепринятый и непримечательный».30

Еще больше «общепринятого и непримечательного» было в продвижении онлайн обучающих материалов по этому заболеванию.31 Мир «непрерывного медицинского образования» для врачей, как мы вскоре увидим, сосредоточивается в основном на тайной рекламной деятельности. Одной из ясных иллюстраций того, как бесплатный тренинг для врачей можно использовать для изменения медицинской практики, является онлайн ресурс femalesexualdysfunctiononline.org. На этом веб-сайте были обучающие ресурсы по женской сексуальной дисфункции, помогающие докторам выявить пациенток, которым лечение пойдет на пользу, а спонсором была компания Procter & Gamble, которая в то время разрабатывала тестостероновые пластыри, надеясь продать их под видом лекарства для увеличения женского либидо, и планировала маркетинговый прорыв в 100 миллионов долларов для повышения уровня информированности на эту тему.32

Обучающая программа на femalesexualdysfunctiononline.org была аккредитована Американской медицинской ассоциацией, как это часто бывает, но у меня вызывает тревогу не то, о чем на этом сайте говорится, а то, о чем там умалчивается: потому что сейчас там вообще нет информации. Компания Procter & Gamble не смогла получить лицензию на продажу тестостероновых пластырей для повышения женского либидо, поэтому эта ценная аккредитованная обучающая программа для врачей полностью «выпала» из Интернета. Если мы полагаем, что женская сексуальная дисфункция действительно является серьезной медицинской проблемой, поражающей большое количество женщин, тогда этот бесплатный учебный материал является, несомненно, ценным ресурсом. Если мы полагаем, что фармацевтическая индустрия создает такие ресурсы для улучшения образования врачей, без попытки оказывать на них влияние, как там заявляют, тогда мы, безусловно, по-прежнему, желали бы видеть эти материалы онлайн (поскольку стоимость поддержки веб-сайта ничтожно мала в сравнении с огромной суммой, потраченной на его создание). Вместо этого – когда ожидание заработать денег не оправдалось – эти образовательные ресурсы попросту исчезли. Суть этой истории повторится и далее в этой главе: информации, продающей препараты, дается платформа; информация, не продающая ничего, базируется на платформе, созданной ей самой.

Это вовсе не значит, что компания Procter & Gamble не приложила все усилия для лицензирования продукта, и он имел кое-какой успех в Евросоюзе. Законодатели в области медицины знают всё о «назначении не по показаниям». Они знают, что, когда препарат одобряется только по одному узкому показанию или для одной небольшой группы людей, это формальное предупреждение на практике можно проигнорировать, поскольку врачи более широко прописывают это лекарство.

Иногда законодатели пытаются это предотвратить. Итак, в Евросоюзе тестостероновые пластыри были одобрены для лечения слабого либидо, но только для женщин, у которых сексуальные проблемы были диагностированы в результате хирургически вызванной менопаузы (говоря иными словами, их яичники и матка были удалены из-за рака или чего-то аналогичного). Естественно, эти пластыри сейчас применяются «не по показаниям» женщинами, у которых в анамнезе не было хирургического вмешательства. Изначально госорганы, предвидя такой поворот событий, отказывались вообще лицензировать продукт против женской сексуальной дисфункции, ссылаясь на тревогу по поводу использования препарата «не по назначению».³³

Вероятно, это хороший момент для упоминания о фактах, подтверждающих, что даже после хирургического вмешательства тестостероновый пластырь дает очень слабый эффект. Это стало ясно после двух исследований на «идеальных» пациентках, показывающих предельные выгоды в сравнении с массовым эффектом плацебо, с частыми побочными эффектами (иногда очевидно необратимыми) и отсутствием долгосрочных данных по безопасности.³⁴ Ничего не значит, что почти никакое лекарство против женской сексуальной дисфункции не вышло на рынок, вся деятельность по «торговле болезнями», которую мы наблюдали, была подготовительной работой, доказывающей, что проблема широко распространена, и побуждающей проходить лечение.

Итак, медикализация представляет собой смешанную картину. Мы можем легко найти новые лекарства для лечения того, что раньше никогда не считали медицинской проблемой, и они могут разными способами улучшить качество жизни. Также можно организовать интересное обсуждение о месте лекарств в ряду медицинских и рекреационных препаратов. Но эти возможные преимущества могут дорого обойтись. Понятно, что в медицине деньги диктуют нам, в какую сторону смотреть, и мы упускаем так много интересного – сложные личностные, психологические и социальные причины сексуальных проблем – и фокусируемся на различных механизмах и таблетках. Также мы можем понести искусственные затраты при медикализации повседневной жизни и продвижении упрощенных молекулярных механических моделей индивидуальности. Это относится и к моделям, ориентированным на нуль: когда мы изобретаем соблазнительные новые нормы сексуального поведения, мы рискуем тем, что вполне нормальные люди будут чувствовать себя неполноценными.

Но самый большой риск заключается в том, что мы не замечаем, как наши модели индивидуальности и критерии нормы незаметно выстраиваются при помощи индустрии с оборотом в 600 миллиардов долларов.

Группы пациентов

Сейчас мы подходим к последнему мрачному и полному разочарований закоулку нашего тура по полустанкам потребительского маркетинга прямого назначения. Группы пациентов играют здесь жизненно важную и достойную восхищения роль: они объединяют пациентов, распространяют информацию и дают поддержку, и могут помочь в лоббировании от лица людей, чье состояние они представляют.

В некоторой степени неудивительно, что многие группы пациентов спонсируются фармацевтической индустрией – через минуту мы увидим, сколько именно и насколько прозрачно, – потому что в некоторых вопросах желания представителей этих двух секторов полностью совпадают. Группе пациентов нужны ресурсы, чтобы эффективно лоббировать и поддерживать своих членов, и ей могут быть полезны знания специалистов. Фармацевтическая компания предлагает им это, и затем у нее есть собственные потребности: она хочет распространить позитивную информацию о своем бренде в правовой среде, которая предотвращает прямую рекламу, направленную на пациентов. Также компания хочет создать имидж щедрой и социально-ответственной, как и любая другая компания, и нам следует понимать, что заболевание – эмоциональный опыт, так же как и физический:

дружеская поддержка в период, когда кто-то дошел до самого дна, может принести вам изрядное количество преданности.

Но некоторые интересы индустрии не так идеально совпадают с интересами пациентов, как мы уже знаем. Компания может захотеть увеличить продажи продукции посредством традиционного скрытого маркетинга, который мы уже рассматривали, но заодно и расширить диагностические пределы заболевания, чтобы увеличить свой рынок. Компания особенно заинтересована в продаже *новых* лекарств, несмотря на то что, как мы знаем, как раз эта продукция является наименее изученной с позиции рисков и преимуществ для пациентов, а стоимость такой продукции – при недостатке информации – неоправданно высокая.

Если вы читаете рекламную литературу фармацевтической индустрии, вам будет легко отследить, как там рассматриваются отношения с ассоциацией пациентов. Ниже приводится цитата из журнала *Pharmaceutical Executive* о стратегии предоставления медицинских услуг. Это не явное уличение, это скорее, банальное корпоративное объяснение того, почему фармацевтические компании платят пациентам деньги.

За годы до выпуска нового лекарства фармацевтические компании и команды пропагандистов должны составить план того, как совместно продвигать корпоративные цели и задачи бренда. Менеджеры по продукту видят в группах поддержки союзников, готовых продвигать такие задачи брендов, как увеличение информированности о заболевании, создание спроса на новые лекарства и содействие в получении разрешения на лекарства от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ... Но нужно помнить несколько вещей: некоторые группы поддержки, особенно более устоявшиеся, не будут утверждать один продукт во вред другому. Компаниям нужно заранее определить границы, чтобы избежать проблем.³⁵

И так далее.

Насколько распространено спонсирование? НАИ рассмотрела группы пациентов, работающих с Европейским медицинским агентством, которое является государственным органом по надзору за использованием лекарственных средств в Европе.³⁶ Две трети из них спонсировались фармацевтической индустрией, в среднем спонсирование увеличилось с 185 500 евро в 2006 году до 321 230 евро в 2008 году, что в целом составляло примерно половину текущих расходов для каждой организации. Больше всего беспокоит то, что многие из них не смогли открыто заявить о своих доходах. В 2005 году Европейское медицинское агентство ввело «нормы прозрачности», но даже к марту 2010 года только три группы пациентов указали онлайн доход еще с 2006 года. Несмотря на эту неудачу, все организации были приглашены обратно в ЕМА для участия в собраниях влиятельных игроков⁷.

Есть ли какое-нибудь доказательство тому, что такое спонсирование меняет поведение? Думаю, да, и вы, скорее всего, согласитесь с этим, хотя исследование этого факта не было для спонсоров приоритетным, несмотря на то что на практике эти группы были влиятельными. В качестве примера мы можем указать на затяжную игру в кошки-мышки между индустрией и законодателями; речь идет о том, стоит ли компаниям разрешить рекламу или давать информацию напрямую пациентам. Большинство компаний признают это эффективным способом увеличить использование их лекарств, поэтому они рады

⁷ Было ли это ошибкой? Сами по себе «нормы прозрачности» слабы и запутанны: например, они не дают крайних сроков для отчетности. ЕМА выразило жесткий протест, когда отчет организации НАИ был опубликован в 2010 году. Вы ошибаетесь, говорилось там: группы пациентов говорят *нам* о своем спонсировании, они не говорят об этом народу, так же как и мы. Я думаю, будет честным сказать о том, что это является показательным для подхода ЕМА к прозрачности в более широком смысле этого слова. Единственным, что заставило эти организации заявить о своем спонсировании, был призыв организации НАИ и ее вопросы об этом. Это свидетельствует о силе замешательства как инструменте государственной политики.

либерализации законов. Можем ли мы отследить подобный план действий в группах пациентов, спонсируемых фармацевтикой? Еще один отчет от организации NAI от 2011 года рассматривает группы пациентов, лоббирующих европейский комитет, и их модели лоббирования.³⁷ Все те, кто не получил никакого спонсирования от фармацевтической компании, хотели сохранить текущие нормативные требования, запрещающие компаниям продвигать свои лекарства пациентам. Группы, получающие деньги от фармацевтических компаний, были значительно более склонны к тому, чтобы индустрия играла большую роль в распространении информации о лекарствах среди пациентов. Этот факт тревожен сам по себе, но также он подрывает саму цель наличия независимых обществ пациентов, вовлеченных в форумы по формированию политики «множественности влиятельных сторон»: там уже имеется голос производителей, предполагается, что группы пациентов будут представлять сами себя.

Но эта корреляция между избирательной структурой и прибылью индустрии не может быть простым свидетельством грязной игры. Хотя эпизоды ненадлежащего поведения, безусловно, имеют место – люди, меняющие свою точку зрения, просто для привлечения денег индустрии, – я думаю, здесь происходит нечто гораздо более интересное. Интересы групп пациентов и интересы индустрии могут законно совпадать, как мы уже видели. Итак, людям не требуется открыто менять свою точку зрения, чтобы исказить общее мнение групп пациентов: индустрия может просто проспонсировать это и, следовательно, получить более значимую платформу для людей, которые спонтанно выражают свою точку зрения и предпочтения. Таким образом, все чувствуют себя хорошо, по-прежнему принимая участие в более широкой системе, производящей неоднозначную и искаженную картину мнений пациентов. Это способствует пояснению того, почему общества пациентов, получающие спонсирование от индустрии, так злятся и расстраиваются, если вы предполагаете, что они дают субъективные конечные данные; даже несмотря на то что в целом ясно, что данные их сектора субъективны.

Но правила морали не меняют реальность, которую мы видим каждый день, и кое-что в этих правилах откровенно уродливо. В качестве примера возьмем газету *Independent*, где недавно изучались крики отчаяния в большинстве СМИ о группах пациентов, атакующих Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи, и связывались эти атаки со спонсированием.³⁸ Когда Институт здравоохранения и качества медицинской помощи выступил против дорогих лекарств от артрита, организация пациентов с артритом и проблемами с костно-мышечной тканью (ArMA) написала письмо с критикой в *The Times*, подписанное десятью профессорами-ревматологами. Половину дохода организации составляет помощь фармацевтических компаний, и организация ни единым словом не обмолвилась о стоимости этих лекарств, несмотря на то что это был основной вопрос, поднятый Институтом здравоохранения и качества медицинской помощи. Национальное общество страдающих ревматоидным артритом (NRAS) призывает выступить против того же самого решения, наряду с ArMA и тремя фармацевтическими компаниями, называя его «еще одним гвоздем в крышке гроба» их пациентов. NRAS получает около 100 000 фунтов в год от индустрии, и эта организация не критикует ценовую политику фармацевтической компании. Национальный союз людей, страдающих почечной недостаточностью, атаковал Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи за отказ утверждать новые поразительно дорогие, минимально полезные лекарства.³⁹ Его пресс-релиз был злым, описывающим решение как «варварское», «разрушительное» и «неприемлемое». Половину годового бюджета в 300 000 фунтов Национального союза людей, страдающих почечной недостаточностью, составляет помощь фармацевтической индустрией. Нигде в пресс-релизе не критикуется компания, требующая затратить десятки тысяч фунтов на каждого человека, принимающего это лекарство.

Глава Национального института здравоохранения, профессор сэра Майкл Ролинз, указывает на то, что стоимость производства этих лекарств обычно представляет собой десятую часть от продажной стоимости, и мы частично платим дорогую цену за маркетинг

(кое-какие деньги идут прямо в группы пациентов), и когда мы тратим деньги на что-то одно, мы не можем потратить их еще на что-нибудь.⁴⁰ Эта суровая реальность, с которой всегда сталкивается любая медицинская система без несметных средств, не всегда приветствуется населением.

Мы попадаем в замкнутый круг: мы платим большие деньги за лекарства; четверть стоимости идет на маркетинг; затем наши деньги тратятся на финансирование групп пациентов, которые, в свою очередь, настаивают на том, чтобы мы платили большие деньги за эти лекарства, подрывая тем самым деятельность таких органов, как Национальный институт здравоохранения, которые пытаются определить лучший выбор для пациентов в целом.

Что можно сделать?

1. Реклама лекарств не служит цели информировать население, и ее следует игнорировать. Ее экспансия в Европе должна быть ограничена.

2. Если фармацевтические компании действительно хотят проинформировать пациентов о здоровье, они могут вложить средства в центральный независимый репозиторий, который имеет право выдать гранты людям, которые в состоянии донести зафиксированную информацию, основанную на фактах, публике.

3. Все мы должны быть осмотрительными с людьми, «торгующими новыми болезнями», если они также продают препараты для их лечения.

4. Любая организация, проводящая кампанию по информированию о заболевании, должна заявить в своей рекламе о том, что она делает это для разработки или маркетинга продукта.

5. Все учебные материалы должны иметь такое же заявление.

Реклама для врачей

Прямое обращение к докторам является самым реальным способом влияния фармацевтических компаний на практику прописывания лекарств, и это обычно происходит путем публикации рекламы в научных журналах. Как в случае с большей частью маркетинговой деятельности в медицине, мы можем быть довольно уверенными в том, что, если компании тратят на это деньги, они знают, что в этом есть какая-то ценность. Опубликованная научная информация поддерживает эту точку зрения.⁴¹ Итак, лекарства применяются чаще после запуска рекламных кампаний и меньше после их окончания. Врачи, узнающие о препарате, более склонны прописывать его. Эконометрические модели – насколько смертный может их проследить – предполагают, что маркетинг имеет больше влияния на схемы применения лекарств, чем публикация новой информации и т. д.⁴²

Как вы могли себе представить, контроль рекламы лекарств осуществляется на наличие таких вещей, как правдивость и точность, но есть веские причины считать, что это не осуществляется должным образом. В Великобритании организация по нормам отпуска рецептурных лекарственных средств контролирует кодекс саморегуляции британской фармацевтической индустрии. Чтобы узнать больше об общем тоне рекламы, специальная комиссия по здравоохранению, рассматривающая влияние фармацевтической промышленности в 2005 году, наняла Институт социального маркетинга для изучения образца, и там обнаружили, что правила игры очень гибкие и постоянно меняются. В то время как предполагалось, что реклама лекарств должна содержать «объективную и недвусмысленную информацию», в реальности она ассоциировалась с атрибутами любых других

продуктов: «энергичный», «страстный», «желанный», «сексуальный», «романтичный», «интимный» и «успокаивающий». Организация МСРА пояснила, что «эмоциональные сообщения» хорошо подходили, если материал был «фактическим [и] сбалансированным».

Но это второстепенный вопрос: нас больше беспокоит фактическая правдивость

рекламных заявлений и их обоснованность. Это легко оценить: вы просто собираете вместе утверждения презентационных образцов рекламы, затем сопоставляете их с имеющимися фактами. Один хороший пример такого вида исследования был опубликован в 2010 году.⁴³ Несколько исследователей из Голландии просмотрели все крупнейшие медицинские журналы в мире – *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine* и т. д. – за период с 2003 по 2005 гг. В исследование была включена вся реклама, которая появлялась в то время, если в рекламе заявлялось о воздействии этого лекарства. Затем они проверили ссылки на заявления в рекламе, нашли испытания, на которые они ссылались, и передали их в ударный трудовой отряд оценщиков (250 студентов-медиков, только что завершивших обучение).

Каждый студент независимо проверял методы испытаний и связанной с ними рекламы, используя объективные критерии, такие как хорошо обоснованная система баллов для оценки качества испытаний. Студенты-медики дешево обходятся, но они могут оказаться ненадежными оценщиками, поэтому каждое испытание оценивалось двумя – шестью студентами, и если в баллах было расхождение, испытание рассматривалось группой из четырех ученых. Результаты были отвратительными. Только половина заявлений в рекламе подтверждалась испытаниями, на которые сама реклама ссылалась как на факты; только половина испытаний были оценены как «высококачественные»; и менее половины рекламы в ведущих мировых медицинских журналах ссылались на высококачественное испытание в подтверждение их заявления.

Это всего лишь одно исследование, но оно полностью отражает то, что было выявлено ранее. В еще одном исследовании от *Lancet* в 2003 году рассматривались все заявления, рекламирующие кардиотропные лекарственные препараты, в шести испанских медицинских журналах: из 102 ссылок, которые исследователи смогли отследить, в 44 % случаев рекламные утверждения не подтверждались.⁴⁴ Еще одно исследование рекламы психотропного лекарства, датированное 2008 годом, обнаружило схожие результаты.⁴⁵ Та же самая история с лекарствами от ревматизма.⁴⁶ Думаете, я «снимаю сливки»? Самый лучший текущий систематический обзор находится в свободном доступе. Вам стоит потратить на него свое время и найти 24 аналогичных исследования.⁴⁷ В целом выявлено, что только 67 % заявлений в рекламе подтверждается систематическим обзором, метаанализом или рандомизированным исследованием.

Несмотря на подавляющие доказательства, британский департамент здравоохранения отклонил призывы к тому, чтобы фармацевтические компании публиковали частично исправленные утверждения при выяснении того, что они сделали некорректные заявления в своей рекламе.⁴⁸ Итак, врачи никогда не узнают, что их ввели в заблуждение.

Еще в 1995 году примерно половина всех редакторов медицинских журналов после проведенного соцопроса согласились, что они должны проверять содержание рекламы на соответствие фактам, и даже подвергать ее экспертному рецензированию.⁴⁹ В реальности этого почти никогда не происходит.⁵⁰ Если фактические заявления в рекламе не подтверждаются надежной информацией, тогда вы уже знаете всё, что вам нужно, о том, будут ли работать эти правила. Они не работают во всем мире.

«Медицинские торговые представители»

Медицинские торговые представители рекламы – это люди, которые посещают врачей у них в кабинетах и пытаются их убедить лично в том, что лекарства их компании самые лучшие. Часто эти люди молоды и привлекательны; также они приносят подарки и обещают долгосрочные взаимовыгодные отношения с фармацевтической компанией. Очень сложно узнать, как управляются эти взаимодействия: как и все отношения, они строятся постепенно, на взаимном доверии, а в результате друзья придерживаются самого очевидного поведения. В данном случае из-за того, что в этот мир сложнее проникнуть, я отступил от сухих фактов и конфиденциально побеседовал с некоторыми торговыми представителями. Если вы ощущаете излишние эмоции, то можете назвать их свистунами, хотя я не думаю, что они

сказали мне что-то, что вы не услышали бы от них в баре.⁵¹

Однако прежде чем посмотреть на то, как они работают, обратим внимание на ценные опубликованные факты об их деятельности. Это важный бизнес: огромная часть бюджета рекламной деятельности идет на оказание большего воздействия на врачей, чем на пациентов, и примерно половина из этого тратится на торговых представителей. Они не дешевые, и их количество колеблется: оно удвоилось за последние два десятилетия,⁵² на каждых трех – шесть врачей приходится один торговый представитель, в зависимости от того, как вы будете это считать.⁵³ В систематическом обзоре было выявлено, что большинство студентов-медиков еще до приобретения квалификации имеют контакт с медицинскими торговыми представителями.⁵⁴ Из-за того, что индустрия тратит столько денег на медицинских торговых представителей, можете быть уверенными, они оказывают влияние на прописывание лекарств.

Врачи постоянно заявляют – сошлемся на данные исследований и будем брать во внимание личные беседы, – что медицинские торговые представители не имеют влияния на прописывание ими лекарств (многие заявляют, что они улучшают ситуацию).⁵⁵

Они также с энтузиазмом сообщают, что их собственное поведение не изменится в результате взаимодействия с медицинскими торговыми представителями, но, вероятно, поведение других врачей изменится.⁵⁶ И чем больше врачи встречаются с медицинскими торговыми представителями, тем более склонны думать, что последние вовсе не оказывают на них влияния.⁵⁷

Это наивное невежество. Из самых свежих систематических обзоров вы можете увидеть результаты 29 исследований, посвященных визитам медицинских торговых представителей.⁵⁸ В 17 из 29 исследований было выявлено, что врачи, встречающиеся с медицинскими торговыми представителями, более склонны прописывать раскрученное лекарство (в 6 работах отразились смешанные результаты, в остальных разницы не было видно, и ни одно исследование не показало спада в прописывании лекарств). Врачи, встречающиеся с медицинскими торговыми представителями, также имеют тенденцию прописывать более дорогие лекарства и менее склонны следовать руководству передовой практики.

Чтобы придать всему этому особый вкус, одно классическое исследование задействовало 40 врачей, которых попросили добавить лекарство в их больничный справочник – список лекарств, одобренных на местном уровне, – за предыдущие два года.⁵⁹ Затем из тех же самых мест отобрали методом случайной выборки 80 врачей, которые не собирались вносить лекарство в список, после чего сравнили контакт этих двух групп с индустрией. Врачи, которые просили сделать новые лекарства доступными на местном уровне, имели в 13 раз больше шансов встречи с медицинскими торговыми представителями и в 19 раз больше шансов прямого получения денег от фармацевтических компаний.

Эти визиты – регулярно искажающие практику прописывания лекарств – происходили в оплаченное пациентами время и, в целом, без одобрения со стороны местных служб. Эти службы знают, что такая деятельность увеличивает стоимость услуг в связи с неразумным назначением лекарств. Также подобные визиты становятся все более распространенными, поскольку сейчас во многих местах медицинские работники среднего звена имеют право прописывать лекарства (я это одобряю, хотя это раздражает многих врачей), и они становятся слишком явной мишенью рекламной деятельности. Самое свежее исследование в США этой новой сферы показало, что 96 % медицинских работников среднего звена регулярно контактировали с медицинскими торговыми представителями, и подавляющее большинство контактов были «полезными».⁶⁰

Отдельные визиты не являются единственным способом для торговых представителей убедить в чем-либо врачей. Одним из самых уязвимых мест и в то же время самых сложных для избегания являются собрания. Клинический разбор, например, является традицией в большинстве больниц, где одна медицинская команда представляет метод или интересного

пациента для обсуждения всей больницей. Это великое дело – особенно для врача-ассистента, который представляет основную историю обсуждаемого пациента, – туда ходят все, от студентов-медиков до профессоров, как на образовательное мероприятие. Клинический разбор, в основном, происходит во время ланча, с подносом сэндвичей, стоящим у дверей, и спонсирует его фармацевтическая компания: ее представляют в течение пары минут в начале со сцены, или компания ведет «поединок», чтобы вовлечь врачей в дискуссию.

Я бы не сказал, что работающие больничные врачи особенно богаты или особенно бедны в сравнении с другими выпускниками с аналогичными способностями и квалификацией. В Великобритании масштаб доходов известен публике: врачам-ассистентам платят от 25 000 фунтов стерлингов до 40 000 фунтов стерлингов в год в течение первых пяти или десяти лет, затем зарплата консультантов доходит до 70 000 фунтов в год. Это бескомпромиссный мир, без каких-либо глянцевых корпоративных красот, которые могли привлечь ваше внимание в Сити. Но как ни крути, врачи могут позволить себе купить или сделать собственные сэндвичи, и нет необходимости в этих оплачиваемых коммерческих рекламах, внедренных в повседневную работу больницы. Во многих исследованиях указывается, что врачи-ассистенты посещают от 1,5 и до 8 ланчей или сборов, спонсируемых индустрией каждый месяц.⁶¹

Проблема не только в том, что такого рода спонсорство плохо смотрится. Врачи-ассистенты более склонны выбрать лекарство спонсора, даже если оно не подходит, после того как увидят торгового представителя на клиническом разборе.⁶² Обычно эти взаимодействия начинаются в медицинском институте, и врачи могут быть очень наивными насчет заинтересованности в их карьере и благополучии.⁶³ Чтобы на самом деле понять человеческий фактор влияния медицинских торговых представителей, нам приходится сворачивать – вопреки здравому смыслу – на личные истории.

Когда я был врачом-ассистентом в Богом забытом месте, я ходил на корпоративный обед, оплаченный медицинскими торговыми представителями. Многолетние факты свидетельствуют: люди, посещающие обеды, оплаченные фармацевтическими компаниями, более склонны прописывать лекарства этой компании.⁶⁴ Но туда собирался пойти каждый второй молодой врач, и, поскольку все жили в больничном общежитии, если я не шел, мне приходилось сидеть в некрасивой спальне общаги одному и поговорить было не с кем. Это не сентиментальный рассказ, а скорее описание того, как искажаются задачи. В конце обеда дружелюбный торговый представитель задавал вопрос, что все собираются делать дальше, поскольку очень скоро мы собирались перейти к новой для нас врачебной практике. Мы думали о ней неделями, и в нас бурлила информация. Только годы спустя, разговаривая с другими торговыми представителями, я понял, что это не было дружеской болтовней: они хотели узнать, куда мы все идем дальше, чтобы передать информацию о нас медицинским торговым представителям, действующим на данной территории. Вы могли подумать, что мы были наивными, но в течение многих лет чтения лекций студентам и врачам о том, как вести себя в промышленном маркетинге, я каждый раз отмечал, как врачи в аудитории удивлялись этой гадливой реализации: торговые представители, казавшиеся вам впечатленными вашей новой работой, на самом деле вели учет того, что вы думаете и что вы говорите.

Это заходит гораздо дальше. Как только вы начинаете болтать с торговыми представителями, вы понимаете, что они подразделяют врачей на типы, и об этом даже пишут в научных медицинских журналах.⁶⁵ Если они посчитают, что вы крепкий орешек, заикленный на медицине, основанной на фактах, они придут к вам только с вескими основаниями и не будут беспокоить, предлагая более слабые лекарства. В результате такой торговый представитель запомнится вам как верный приверженец фактов; итак, когда друзья будут спрашивать вас о чем-либо сказанном торговым представителем, вы будете склонны отвечать: «Ну, честно говоря, представители этой компании всегда казались мне довольно серьезными, когда приходили ко мне с какими-либо фактами...» С другой стороны, если они сочтут вас мягкотелым, они это тоже отметят.

В одной классической статье, написанной медицинским торговым представителем совместно с учеными, эти технологии освещены подробно, и, если вы врач, я настоятельно рекомендую вам ее почитать, потому что там вы сможете увидеть отражение собственных дискуссий в неожиданном свете.⁶⁶ Там рассматриваются различные ситуации, обучения и методы: как вести себя с уступчивым врачом, который на все соглашается, лишь бы поскорее сбежать от вас? Как установить границы с жадным врачом, который хочет более дорогих обедов в таких ресторанах, как «Нобу»? Как общаться с одиноким врачом общей практики, которому нужен друг? Информация по социальным стратегиям такого плана может запросто появиться в заметках вашего местного медицинского представителя.

Фактически, поскольку у нас есть Закон об охране информации, который дает нам право доступа к персональным данным при наличии запроса, любая неформальная группа врачей может, злорадно потирая руки, собрать и опубликовать эту информацию.

Лично я перестал встречаться с торговыми представителями через два года после получения диплома. Но все равно я на них наткнулся. Я не могу заткнуть уши, когда они делают презентацию в начале собрания в том месте, где я работаю, и часто я встречаю их в коридоре клиники, в той части здания, где должен быть только персонал. Кто-нибудь из них будет там вас поджидать. Обычно их впускают администраторы, часто секретари. Иногда впустивший их человек получает свежий букет цветов на рабочий стол, который предстает вашему взгляду, когда вы спускаетесь вниз спросить – самым сладким голосом, подавляя жесткие нотки, – почему впустили незваного гостя, который ничего общего не имеет с уходом за больными. Для административного персонала системы здравоохранения, при царящей неразберихе в государственном секторе, солидно выглядящий человек в красивом костюме является персоной, которую необходимо впустить в кабинеты врачей. Фактически огромное количество людей, имеющих опосредованное отношение к национальной системе здравоохранения, воспринимают торговых представителей так, будто они пришли из какой-то реальной конторы. Они очаровательны, имеют представительный внешний вид, заинтересованы, внимательны; они помнят подробности о ваших детях (из своих записей), а еще у них есть дорогое печенье и бесплатные стикеры. Хорошие продавцы являются хорошими болтунами, и я видел, как они творят чудеса.

Но также они могут посеять распри. Медицинские торговые представители принесут угощения всей команде, но повлиять они хотят на ключевых врачей. Если те не пойдут на посиделки со своей командой, в следующий раз медицинский представитель не будет платить. Я видел, как новый врач-эксперт навлек на себя негодование и нелюбовь на первой неделе работы в муниципальной клинике, сказав, что ему не нужны бесплатных еженедельных обедов от фармацевтической компании во время собраний. Как вы, вероятно, представляете, период после ухода эксперта, проработавшего долгое время, является нестабильным, когда медицинская команда может находиться на перепутье между двумя совершенно разными подходами. Негодование по поводу бесплатных обедов от рекламщиков – это еще один способ оказания давления.

Итак, что делают медицинские торговые представители? Прежде всего, их презентации настолько пристрастны, насколько вы только можете себе вообразить. Это не та сфера, где количественные исследования хорошо спонсируются – повторяющаяся тема в этой части книги, вы заметите это, – но, в общем, они раздадут копии («перепечатки») научных статей, описывающих испытания, проведенные в поддержку их препаратов, например, хотя, по очевидным причинам, они не будут раздавать перепечатки статей, где их лекарства выставляются в дурном свете. Это способствует созданию у врачей искаженной картины исследовательской литературы, а если вы такие, как я, вы часто забываете, откуда или как вы что-то узнали: вы просто знаете.

У них уже будут наготове фразы, чтобы ответить на возражения со стороны врачей. Один торговый представитель сказал мне, что никогда не видел врача, вытаскивающего научную статью в ответ на его заявления, если такая статья не была вручена ему представителем конкурирующей компании. Как только торговые представители узнают,

какие возражения и какие публикации имеются у конкурентов, они могут обсудить это с отделом маркетинга и разработать опровержения, готовые к выходу в любом направлении на их участке. Если вопрос поднимается более одного раза, его можно передать по цепочке, и все торговые представители, занимающиеся этим лекарством, будут обучены тому, как бороться с этими новыми возражениями по поводу прописывания их препарата, регулярно высказываемыми врачами, натасканными конкурентами.

Поскольку большинство медицинских торговых представителей охватывают определенное количество врачей и ставят перед собой цель встречаться с каждым из них каждые три месяца или около того, отслеживание и опровержение на таком уровне довольно легко организовать. Также у них есть флешкарты или презентации на iPad с брендингом компании, ключевыми словами об их лекарствах и вводящими в заблуждение диаграммами. Иногда эти диаграммы играют с нами в те же игры, что и газеты и политические проспекты: вертикальная ось, например, которая не начинается с нуля, преувеличивая умеренную разницу. Но иногда они бывают хитрее: на графике гистограммы может быть отражена огромная разница между людьми, принимающими лекарство торговых представителей, и людьми, принимающими другое лекарство, но «другое лекарство» при более пристальном изучении оказывается какой-то ерундой.

Они также раздают подарки, хотя правила по этому вопросу всегда переменчивы и варьируются от страны к стране. С мая 2011 года в Великобритании было запрещено принимать от фармацевтической индустрии рекламные ручки, кружки и брелоки. Хотя, думаю, этими подарками достигалось немного и у них был существенный недостаток: они были очевидно сомнительными. Теперь врач может положить конец тому, чтобы его кабинет был испещрен логотипами фармацевтической компании – на шариковых ручках, календарях, стикерах, что не так уж хорошо выглядит.

В любом случае знаю по собственному опыту, любые правила применяются гибко. Пару лет назад, когда предполагалось, что подарки должны стоить менее 6 фунтов стерлингов и иметь пользу с точки зрения медицины, оправдания часто бывали поверхностными. («Возможно, врач захочет выпить чай из шикарной фляжки во время приема на дому».) И я до сих пор не понимаю, как ноутбуки, раздаваемые для «совместной работы над проектом» врачам, которые, я знаю, будут читать эту книгу (я лучше не буду их называть), вписываются в правило о 6 фунтах.

Интересным является вопрос о том, почему эти подарки работают, поскольку они имеют весьма скромную ценность, если оставить в стороне крайние случаи открытых взяток. Социологи, пишущие о медицинских торговых представителях, предполагают, что, даря подарки, они становятся частью социального ландшафта; и также у врачей развивается бессознательное чувство обязательства, долга, который нужно заплатить, особенно когда через общественные мероприятия закладываются более серьезные отношения.⁶⁷ В некотором смысле это очевидные соображения, применяемые к технологиям продаж во многих сферах: насколько просто дать пинка кому-либо под зад и не принимать во внимание его мнение, после того как вы вместе смеялись, напившись за обедом? Но в любом случае, как с большинством анестетиков, мы не знаем, *как* они работают, но мы знаем, что они *действительно* работают. Даже там, где подарки попадают под нормирование, гостеприимство все равно имеет место; и понятно, что обеды, проезд и жилье все равно будут доступны, как и раньше. Поверхностный просмотр сайта организации РМСРА показывает, что правила регулярно нарушаются в ощутимых пределах. Имеют место странные визиты в стриптиз-клуб, полеты бизнес-классом по всему миру, отели, приспособленные для игры в гольф, и так далее.⁶⁸ В одной недавней работе рассматривается неблагоприятный документ по конференции от компании Cephalon, в котором описывается, как компания оплатила врачам образовательную медицинскую конференцию в Лиссабоне. Помимо указания на обеды стоимостью 50 фунтов за человека и счета за крепкие напитки и коктейли, выпитые в баре, там были такие комментарии: «обед был фантастическим», «ночь вновь прошла великолепно», «потом мы были в нескольких

барах и клубе до 3 утра» <...> и хорошие фото в качестве доказательства!!!⁶⁹ «Всем клиентам было оказано должное внимание, и велись положительные разговоры об эффенторе – давайте убедимся в том, что сейчас они начнут ее выписывать!» Случаи, доходящие до публики, всего лишь верхушка айсберга, поскольку исследовательская работа проводится в недостаточном объеме или не проводится вообще, и мы узнаем о происходящем не так часто, как хотелось бы, например от врачей, которые пишут отчеты властям. Поездки, подобные описанной выше, используются для того, чтобы оказывать влияние на врачей, прописывающих лекарства таким пациентам, как вы. Иногда это сопровождается попойкой, иногда нет, но, в любом случае, факты показывают, что это эффективно меняет поведение.

В одном классическом исследовании изучалась группа врачей до и после поездки на симпозиум с полным обеспечением, который проводился на «популярном южном курорте».⁷⁰ Перед отъездом, как вы ожидаете, большинство из них думало, что это не изменит их отношения к назначению лекарств. После возвращения назначение ими лекарств компании увеличилось в три раза. Фактически, эта тенденция стала столь распространенной, что отдел по борьбе с экономическими преступлениями заявил в 2011 году, что воспользуется новым законом «О борьбе со взяточничеством» 2010 года, чтобы исследовать корпоративные мероприятия врачей, медсестер и менеджеров из системы здравоохранения, которые выходят за рамки «разумных рекламных трат». Когда узнаешь, что врачи, медсестры и менеджеры могут стать специальной группой в исследовании по вопросам подделок и взяток в связи с проявлением «гостеприимства» и прочими контактами с торговыми представителями, становится понятно, что проблема существует.

Помимо всего описанного, медицинские торговые представители являются проводниками потока прочих выгод. Они становятся ушами и глазами компании на местах, собирая информацию о местных «авторитетных лидерах», старших или харизматических врачах, которые оказывают влияние на своих коллег. Этим людям уделяют особое внимание, но также – если им уже нравится ваше лекарство – за них берутся всерьез: выделяется дополнительный штат и используются методы воздействия, о которые я вам вскоре расскажу.

В нашей истории происходит одно финальное искажение информации. Люди, работающие в командах по продажам лекарств, часто получают деньги за результат. Как они могут узнать, какие препараты прописывает врач, когда информация находится только в карте пациента и у врача в записях? В США данные по рецептам, выписанным конкретным пациентам, свободно продаются, и это стало одним из самых прибыльных информационных рынков в сфере здравоохранения. Хотя это могло бы быть сюрпризом для пациентов, американские фармацевты продают сведения из своих рецептов таким компаниям, как Verispan, Wolters-Kluwer (научное издательство) и IMS Health.⁷¹ Одна только последняя компания имеет данные о двух третях всех рецептов, когда-либо заполняемых местными фармацевтами.

Имена пациентов удаляют (хотя если вы единственный человек в городе с рассеянным склерозом, каждый может посмотреть, что вы принимаете), но, что гораздо важнее медицинским торговым представителям, вовлеченные в это врачи поддаются учету. Используя эту информацию, компания может видеть, какие именно лекарства назначают людям. Можно отработать коммерческое предложение и получить подтверждение того, что врачи сдержали обещание, данное медицинским торговым представителям.

Эти обещания очень важны в мире медицинских торговых представителей: они присядут, объяснят выгоды своего препарата и попытаются заставить врача придерживаться конкретного плана, например, попробовать на пяти пациентах, которые придут к нему с диагнозом X, новое лекарство. С помощью легкого группового давления и убедительного аргумента можно получить обещание, и его выполнение отслеживается с помощью данных института медицинской статистики. В результате предпочтения врачей можно регулировать, и можно спланировать специальное давление перед следующим визитом. Чтобы было легче

убеждать, представитель может спросить: «Почему вы прописываете более дешевое лекарство, доктор, когда у нашего средства меньше побочных эффектов? Посмотрите на подтверждающую диаграмму, где сравниваются два препарата». Также «распространитель», как его называют на жаргоне представителей, может спросить: «Почему вы назначаете такую произвольную смесь антидепрессантов одного и того же лекарственного класса?»

Поскольку в рецептах присутствуют также данные врачей, эти сведения можно присовокупить к более полной информации о них из других баз данных. Итак, фармацевтические компании могут просмотреть региональную статистику в поисках молодых новичков или влиятельных старших специалистов. Одна компания под названием Medical Marketing Service «усилит» рецептурные данные «поведенческим и психогеографическим отбором, который помогает лучше нацеливаться на превосходные перспективы». Неминуемо это становится еще одной сферой игры в кошки-мышки. Американская ассоциация медиков пыталась внедрить программу по ограничению терапевтических данных, которую могут выбрать отдельные врачи, которым такой шпионаж не по душе,⁷² и в отдельных штатах периодически пытаются ограничить продажу подобных данных. Но эти ограничения приводят к лоббированию, многочисленным судебным процессам и обычным призывам. Например, в Вермонте наложили запрет на продажу рецептурных данных в 2007 году; проблема дошла до апелляционного суда, а затем последовал Верховный суд США, где окончательно было опровергнуто решение после огромных судебных издержек.⁷³

Как обстоят дела с Великобританией? Еще может настать тот день, когда записи о назначении вам лекарств станут достоянием любого случайного покупателя. Но на тот момент торговые представители сказали мне, что полагаются на более человеческие методы. Иногда они спрашивают у врача, можно ли посмотреть рецептурные записи – довольно многие говорят «да», – иначе они обратятся к другому источнику. «Основной способ – дойти до ближайшей аптеки и спросить там. Аптекари позволяют вам заглянуть на экран компьютера с рецептами от врача, чтобы вы могли увидеть, сколько рецептов было выписано». Это очень мило. «И конечно, вы увидите имена пациентов».

Что можно сделать?

1. *Не встречайтесь с медицинскими торговыми представителями!* Если вы врач или прописывающая лекарства медсестра или студент-медик, не встречайтесь с торговыми представителями. Факты показывают, что они будут влиять на вашу работу, и неверным будет отказывать верить, что не будут.

2. *Игнорируйте медицинских торговых представителей из вашей клиники или больницы.* Торговые представители способствуют росту цен и работают против медицины, основанной на фактах. Весь штат, медицинский или не медицинский, может законно поднять вопрос на эту тему на рабочем месте, также это могут сделать представители пациентов. Также можно получить консультацию у больничных представителей (хотя многие из них тоже имеют доступ к кормушке). Отдельные консультанты могут иметь больше влияния. В небольшой клинике вы можете высказать возражения от имени своих коллег и объяснить, почему вас настораживают медицинские представители. Если торговые представители могут быть удалены только с некоторых собраний из соображений местной политики, тогда используйте эти собрания на всю катушку. Вы можете сделать постер с пояснением, почему лучше не встречаться с торговыми представителями и как давление рекламы наносит ущерб медицине, основанной на фактах. Шестифутовые натяжные дисплеи, используемые медицинскими торговыми представителями для рекламы своей продукции и информирования, называются «баннерными стендами»: их можно заказать онлайн и выбрать любой дизайн постера, выставляя данные о том, как медицинские торговые представители вредят медицинской практике – это обойдется всего в 50 фунтов стерлингов. Если вы сделаете хороший стенд «нет медицинским торговым представителям», отправьте его мне, чтобы я мог тоже такой сделать.

3. *Подвигните людей рассказать пациентам обо всех подарках и элементах гостеприимства.* Если врачи, медсестры и менеджеры не прекратят получать подарки, попросите их опубликовать онлайн и в приемных списки того, что они приняли. Их нужно разместить в местах, где информация станет достоянием публики. Поскольку они полагают, что эти подарки не оказывают никакого влияния на прописывание лекарств, они должны быть рады поделиться этой информацией с пациентами, которые, по сути, платят им зарплату.

4. *Игнорируйте медицинских торговых представителей из вашего университета.* Если вы студент-медик и вы полагаете, как я вам показал, что медицинские торговые представители наносят вред, вы можете попробовать исключить их из учебной деятельности. Если это окажется сложным, вы можете провести аудит рекламной деятельности индустрии и опубликовать его, пристыдив свой университет. Это важно, поскольку нормы на самом деле часто далеки от реальности. В одном медицинском университете, где я преподавал, медицинские торговые представители были изгнаны из больницы главным фармакологом клиники, но студенты говорят, что отдельные эксперты это проигнорировали. Сотрудничество между университетами также может помочь получить данные о том, какие медицинские университеты лучше всего поддаются влиянию индустрии. Помните, индустрия тратит примерно четверть своего дохода на воздействие на врачей, а половину – на торговых представителей. Это огромные траты, доходящие до миллиардов фунтов стерлингов, и вы можете это изменить.

5. *Докладывайте о нарушениях кодекса поведения со стороны медицинского торгового представителя в организацию РМСРА .* Докладывая о том, что вы видели и слышали, вы можете поспособствовать в том, чтобы правила стали гораздо менее нелепыми.

6. *Говорите студентам-медикам и врачам о том, насколько опасным может быть влияние медицинских торговых представителей на работу медицинских сотрудников.* С моей точки зрения, это не политический акт, а скорее легитимная часть обучения в медицине, основанной на фактах. Врачи будут подвергаться воздействию маркетинга все время, пока работают, четыре десятка лет практики после выпуска из медицинского университета, и большинство из них заявляют, что не получили достаточно информации о маркетинговой деятельности.⁷⁴ Ссылки, имеющиеся в этой книге, помогут вам, и я буду очень рад, если это издание станет для вас стартовой точкой. Если вы подготовили хороший обучающий материал, тогда, пожалуйста, поделитесь им.

7. *Необходимо изменить регулирующие нормы, чтобы фармацевты не делились конфиденциальной информацией, касающейся врачей и пациентов, с медицинскими торговыми представителями.* Это очевидно, и это должно стать политикой. Вы можете спросить своего местного фармацевта или своего врача, делится ли он конфиденциальной рецептурной информацией с местными медицинскими представителями, и если это так, попросите их больше этого не делать.

8. *Очистите свое пространство от хлама фармацевтической компании.* Если вы работаете в медицине и ваш кабинет завален брендовым рекламным материалом от фармацевтических компаний, соберите все эти ручки, кружки, календари, стикеры и брелоки и бросьте их в мусорную корзину. Или сдайте в музей.

Литературные «негры»

Если я скажу вам, что Кэти Прайс написала далеко не каждое слово своей автобиографии-бестселлера, возможно, для вас это не будет откровением. Но затем – и разве это не проблема – вы захотите чего-нибудь развлекательного, а все знают, что знаменитости не пишут собственных книг. Это традиция для подобных публикаций, и секретом это не является.

От врачей и ученых мы ожидаем большего. Читатель научного журнала резонно полагает, что читает независимое научное исследование, или обзор статьи, или мнение в

передовице. Но это совсем не так. В реальности научные статьи часто тайно пишутся коммерческим писателем, нанятым фармацевтической компанией, вверху статей ставится имя ученого, чтобы они были «одобрены цензурой» и имели научный вид. Часто эти ученые имеют мало отношения или вовсе не имеют к сбору данных и составлению статьи.

Более того, тогда как публикация может выглядеть как спонтанный проект независимого ученого, она является частью тщательно спланированного графика публикаций по одному и тому же продукту компании. Итак, статьи появятся до того, как выпустят новое лекарство, по которому будет проведен перекрестный опрос. В результате одни укажут, что распространенность медицинского условия гораздо выше, чем думали ранее, другие будут рассматривать эту сферу и говорить о том, что нынешние лекарства считаются неэффективными и опасными, и так далее. С помощью этого механизма призрачно управляется вся научная литература, оказывающая влияние на принятие врачами решений – единственный имеющийся у нас инструмент, – за кулисами, в непровозглашенной последовательности.

Насколько общепринятой является эта практика? Как в случае с любой теневой деятельностью, четкие данные собирать тяжело: в самом написании от другого лица заложена идея о том, что тайные писатели и тайные ученые, в целом, слишком стыдятся обсуждать это открыто. Но посредством комбинации «утекшей информации» из документов и данных исследований, обещающих анонимность, были собраны различные оценки.

В одной работе от 2011 года исследователи взяли показательный образец всех статей из шести передовых медицинских журналов, включая *Lancet*, *JAMA* и так далее, затем связались со всеми 896 авторами-корреспондентами («главным» автором статьи, чьи контактные данные всегда публикуются).⁷⁵ Исследователи отобрали все виды публикаций, начиная с оригинального исследования до обзора статей и отрывков редакционного мнения. Обзоры и редакционные мнения особенно важны для компаний, нанимающих литературных «негров», потому что они предоставляют возможность подвести итоги по данным всей сферы в читаемом формате и, таким образом, установить рамки для последующей дискуссии и исследования. Зная, что отклик будет довольно небольшим, исследователи взяли за правило обещать в своих первых электронных письмах, что все ответы будут обработаны с высочайшей конфиденциальностью. Примечательно, что они смогли получить ответы от каждого двух из трех людей, с которыми контактировали. Полученная ими информация показала, что литературными «неграми» было написано 12 % исследовательских статей, 6 % обзорных статей и 5 % передовиц.

Существует веская причина предположить, что эти данные преуменьшены. Если с вами ни с того ни с сего связывается незнакомец и просит вас указать «карьеристские» антисоциальные и неэтичные рассылки с вашего рабочего электронного адреса, вряд ли вы проявите большой энтузиазм. Гарантия анонимности от кого-то, о ком вы никогда не слышали и кого никогда не встречали, мало убедительна по сравнению с реальными последствиями вашего признания во всем. Итак, респонденты могли нечестно отрицать свою причастность к написанию чего-либо за других людей. И существуют все основания полагать, что 30 % авторов исследований, которые отказались участвовать вообще, были, скорее всего, вовлечены в литературное «рабство».

В другой работе от 2007 года исследователи взяли все проплаченные индустрией испытания, одобренные комитетами по этике, в двух датских городах и сравнили людей, указанных как участники испытаний, с теми, кто был указан как авторы научных статей, в которых сообщались результаты. Был обнаружен факт литературного «рабства» в 75 % случаев:⁷⁶ статисты компании разрабатывали и писали протокол испытания, а коммерческие писатели создавали макет манускрипта, но каким-то образом исчезли, когда был опубликован финальный вариант статьи: вместо них там появились независимые ученые.

Поскольку эту деятельность так сложно отследить, полагаю, будет правомерным просто спросить людей, работающих с академическими авторами, об их опыте. Один главный редактор специального журнала недавно рассказал сотрудникам финансового

комитета Сената США, что, по его оценке, как минимум треть всех статей, сданных в его журнал, были написаны коммерческими составителями медицинских текстов, работающими на фармацевтическую компанию.⁷⁷ Редактор журнала *Lancet* описал это как «стандартную рабочую процедуру».⁷⁸

Здесь стоит взять паузу и подумать, почему задействуют литературных «негров»? Если бы вы увидели, что научная статья, описывающая новое научное исследование, была разработана, составлена и написана сотрудниками фармацевтической компании, весьма вероятно, что вы бы сделали скидку на ее результаты. Как минимум, сработал бы тревожный сигнал, и вы бы больше обычного беспокоились насчет пропущенных данных или упора на лестные результаты. Если бы вы читали мнение, объясняющее, почему новое лекарство лучше старого, и видели бы, что оно дано кем-либо из компании-производителя этого нового лекарства, скорее всего, вы бы и вовсе посмеялись. Это, бормотали бы вы, реклама. Что она вообще делает в научном журнале?

В этом контексте нетрудно понять язык, стратегии и намерения людей, пишущих эти статьи. Обычно на ранних этапах исследовательского процесса привлекают «медицинскую образовательную и информационную компанию», чтобы помочь спланировать целую программу наглядных научных публикаций по маркетингу лекарства. Это необходимо для создания базы, как мы уже видели, для создания статей, аргументирующих, что симптомы заболевания гораздо чаще встречаются, чем думалось ранее и т. д. Также будут тщательно разобраны количественные данные каждого исследования, чтобы посмотреть, как их можно поделить на части. Хороший специалист по публикациям поможет выявить, как из одного исследования можно сделать несколько статей, создавая, таким образом, более широкую палитру рекламных возможностей.

Это не означает, что «негр» увидит всю информацию: фактически, одним из дополнительных преимуществ такой методики работы – с позиций компании – является то, что писатель часто видит только таблицы и результаты, подготовленные заранее статистом компании, а его задача создать на их основании историю. Это, конечно, всего лишь одно отличие создания статьи штатом компании от рутинной научной работы.

На данном этапе процедуры обычно ведутся переговоры между компанией и коммерческим писательским агентством. После создания плана и прописывания статей обе компании начнут искать ученых, чьи имена можно поставить под статьями. В случае с экспериментом или исследованием ученый может быть уже включен в процесс. В случае с передовицей, обзорной статьей или мнением статьи могут быть разработаны и даже начерно написаны автономно. Затем их передадут обслуживающему ученому для кое-каких комментариев, и, что важнее всего, чтобы использовать имя ученого и его независимый статус для авторства и гарантии качества работы.

Написание научной статьи – дело долгое и трудное для лекторов и профессоров, которые, фактически, занимаются этим самостоятельно. Прежде всего, вам придется сделать обзор литературы в этой сфере в целом, отследить досадные пропуски и написать логичное введение, описывающее проведенную ранее работу. Конечно, это золотая возможность получить для себя базу в данной сфере. Затем, если это отчет об исследовании, вам придется провести работу – которая может затянуться навечно, – пройти все возможные бюрократические проволочки, комитеты по этике, скоординировать сбор данных и так далее. В итоге, вам придется привести информацию в такое состояние, чтобы ее можно было анализировать, найти и исправить ошибки и повторы, сделать обзор и составить таблицы («Господи, сколько дней я потратил зря на работу с таблицами»). Перед этим вам нужно решить, какие таблицы делать, какие открытия освещать, и так далее. После всего этого вам нужен дискуссионный раздел, где будет указана целесообразность открытий, обсуждены сильные и слабые стороны методов и так далее. Даже для обычной обзорной статьи вам нужны идея и время, прежде всего.

После написания статьи начинается кошмар. У нескольких коллег, подписавшихся под статьей, появятся небольшие комментарии, предложения, изменения. Всё это будет

приходить в разное время по электронной почте, и предложения каждого члена команды должны быть одобрены всеми остальными. Для любой статьи создается огромное количество черновых вариантов, адски похожих друг на друга, и вы никогда не можете быть уверенными в том, не вынесет ли кто-нибудь безумный приговор, гласящий, что вы могли что-нибудь пропустить при небрежном чтении, поэтому придется все проверить и перепроверить – компетентно и несколько раз.

Наконец, свинью может подложить процесс сдачи статьи. В требованиях каждого научного журнала есть тонкости; все хотят разный формат ссылок – вынести таблицы в отдельный документ, поставить их в конце статьи, существует ограничение по количеству слов, экстравагантный внутренний стиль, согласно которому никогда нельзя использовать слово «этот» в обратной ссылке на непосредственно предшествующий пункт, даже если в английском языке такая практика является стандартной, и так далее.

Благодаря всему этому ученые не пишут большого количества статей каждый год. Надо сказать, что ведется специальный учет количества и качества выпущенных ими статей. По этой причине ученый, публикующий большое количество статей, может вызвать у вас легкое подозрение, если при этом он еще работает в клинике, принимая пациентов. Итак, профессиональная помощь в этом нелегком процессе является огромным преимуществом; и именно поэтому выбор ученого или врача, получающих «гостевое авторство» и преимущество работы с литературными «неграми», является делом сложным и интересным. Их не выбирают случайным отбором: как мы увидим, фармацевтические компании имеют закрытый список «ключевых фигур, ученых и врачей, имеющих влияние в этой сфере или у себя на местах и дружески настроенных к компании или лекарству».

Отношения между ключевыми фигурами и фармацевтической компанией взаимовыгодны, но сначала это трудно заметить. Конечно, фармацевтическая компания может создать ложное представление о независимости статьи, которую сама же эффективно задумала и написала, и, конечно, деньги ходят по рукам. (Я об этом не упоминал? Некоторым ученым компания платит «гонорар» за использование их имен в статье.) Но существуют и другие, более скрытые выгоды.

Ученые могут включить в свой послужной список публикацию, проведя очень небольшую работу, и производить более благоприятное впечатление. В будущем у них больше шансов стать ключевыми фигурами – что очень хорошо для компании, поскольку они дружат, – и также у них больше вероятности получить повышение в университете. Младший лектор, имеющий впечатляющий список публикаций в научных журналах, имеет гораздо больше шансов на повышение и на превращение в старшего лектора, а затем и профессора. Таким образом, амбициозные ученые получают неденежную выгоду, аналогичную банковскому чеку, и за это они благодарны фармацевтической компании. Но что важнее всего, ключевая фигура, чье мнение выгодно компании, становится гораздо более ценной и влиятельной, восходящей звездой.

Я не хотел бы, чтобы вы всё принимали на веру. Большая часть деятельности в этой сфере происходит за закрытыми дверями, но иногда бывают судебные случаи и всплывают кое-какие документы, а иногда, если повезет, появляются имейлы и заметки, описывающие процесс литературного «рабства». Как я говорил ранее, не следует ничего домысливать о специфических лекарствах или компаниях, втянутых в эти истории, потому что деятельность, которую они описывают, как мы можем видеть из вышеуказанных данных, распространена по всей индустрии, это касается всех компаний и всех сфер медицины. Это просто отдельные лекарства, которые мы случайно смогли увидеть в черно-белом цвете, внутренние заметки и дискуссии, стоящие за статьями, написанными литературными «неграми». Такие документы держат подальше от таких людей, как я, между прочим, это одна из причин, по которой компании стараются урегулировать споры без судебного разбирательства и избежать публичного слушания, где такие документы могут быть

выставлены напоказ⁸.

Одним из интересных примеров является нейролептическое средство оланзапин (брендовое название зипрекса), используемое для лечения таких состояний, как шизофрения.⁸⁰ Многие документы по стратегии литературного «рабства» Lilly, компании-производителя лекарства, были опубликованы на суде, начатом в связи с проверкой на преувеличение выгод этого лекарства и продаж для лечения состояний, для которых оно не предназначено.

Lilly поставила перед собой цель сделать зипрексу препаратом «номер один по продажам психотропных веществ в истории», и в ее имейлах идет дискуссия о привлечении литературных «негров» для представления этого средства в положительном свете. «Статья для приложения „Прогрессивной неврологии и психиатрии“ была выполнена и направлена в журнал для экспертной оценки, – говорит один из маркетологов. – Мы „заказали“ эту статью, а потом работали с автором, доктором Хаддадом, чтобы довести до ума чистовую копию».

Статья, о которой шла речь, действительно появилась в приложении к журналу *«Прогрессивная неврология и психиатрия»*. Питер Хаддад, который был назван в качестве автора, является экспертом-психиатром в Манчестере, принимающим пациентов и обучающим молодых врачей.⁸¹ Он не стар и не молод, и я рассказываю вам о том, что он делает, не потому, что считаю это грубым нарушением закона и чьих-либо прав, и не потому, что думаю, что это придаст ему веса: я рассказываю вам это в качестве иллюстрации банальной повседневной реальности, в которой этот процесс работает, и того, какую роль выполняют работающие врачи во всех частях страны. В имейлах дается пояснение тому, как международная команда Lilly утвердила черновик статьи Питера, но окончательное утверждение должно было прийти от Lilly в Великобритании, поскольку журнал был именно там. Отлично сработано, Питер Хаддад.

По тому же самому делу имеется также полный документ-инструкция о том, как Lilly разместит статью, в которой говорится о том, что оланзапин в форме инъекций может быть полезен при подавлении трангрессивного поведения, когда люди, страдающие шизофренией, очень возбуждены и взволнованы.⁸² Я рекомендую загрузить ее онлайн, если у вас есть какие-то сомнения в правдивости того, что я вам говорю, или в стандартном методе развития таких проектов. Помните, что предметом этого документа является статья, которую должен написать независимый ученый. Компания перечисляет свои цели, и они звучат не особенно научно:

Цели

- Подготовить рынок к выпуску внутримышечного оланзапина.
- Создать потребность во внутримышечном оланзапине посредством усиления осведомленности в вопросах безопасности типичных лекарств ИМ, связанных с обострением шизофрении.
- Осведомить в потребности нетипичных средств лечения острой фазы шизофрении.

Здесь говорится о том, как обойти тот факт, что лекарство до сих пор не лицензировано:

- Внимательно вдумайтесь в содержание – пусть вам не кажется, что оланзапин уже имеет лицензию на применение (хотя можно вообразить, в будущем это случится). Одним из способов достижения вышесказанного является избегание

⁸ Еще одной причиной является то, что судебные дела создают прецеденты, и в будущем в случае обвинения компании, ее будет гораздо проще побороть. Из-за этого компании улаживают всё до того, как дело попадет в суд, когда есть мнение, что результат может оказаться против компании – это означает, что они контролируют юридический общественный дискурс, а также научный общественный дискурс. Статья на эту тему, названная «Почему обманщики выигрывают», является самой цитируемой в юридической академии.⁷⁹

определяющего языка.

Сюда прикрепляют краткое описание того, что можно использовать в качестве руководства к написанию работ (потому что, помните, может быть большое количество аналогичных статей в этом аспекте плана публикаций, написанных разными людьми в разных странах):

- Можно использовать краткий обзор, инструктируя писателя-фрилансера. Третья сторона докладчик/ автор из числа лидеров Dinion (KOL) также идентифицируется как писатель-фрилансер, имеющий отношение к дискуссии.

Затем обсуждается выбор подходящего «автора»:

- Задействуйте местного KOL как автора статьи, либо предоставив ему черновик полной обзорной статьи, либо дав краткий конспект для создания такой статьи.
- Статьи KOL находятся под полным контролем редакторов. Если они хотят внести изменения, эти изменения должны быть одобрены и согласованы.
- KOL может являться:
 - Исследователем, задействованным в испытаниях внутримышечного оланзапина.
 - Позитивно настроенным к компании Lilly ключевым лидером, который ранее имел отношение к оланзапину в других сферах.
 - Участником совета консультантов компании Lilly
- Ключевым лидерам (KOL) могут заплатить гонорар за затраченное время/ вклад в создание краткого обзора/ авторство статьи. Необходимо прояснить, что это плата за затраченное время, а не за искажение содержания статьи. Если задействован член соответствующего консультативного совета, авторство KOL может покрываться суммой, выплачиваемой за участие в совете. По возможности это является самой лучшей опцией.

Что происходит, когда статья находится в разработке? Для этого давайте перейдем к еще одному исследованию антидепрессанта под названием пароксетин. Вы можете прочитать эти и еще кое-какие документы в архиве документов фармацевтической промышленности, основанном Калифорнийским университетом, Сан-Франциско, для хранения материалов, выпущенных в ходе судебных процессов в фармацевтической промышленности.⁸³ Профессор Мартин Келлер из Университета Брауна обсуждает содержание «своей» статьи с пиар-менеджером, работающим на фармацевтическую компанию GSK: «Вы провели отличную работу, большое спасибо. Это великолепно. Прилагаю небольшие изменения». ⁸⁴

«Негр» связывается с ним и передает материал, подготовленный для публикации, поскольку конечно же отправить статью в журнал должен ученый.⁸⁵ Вспомните вышеуказанное описание того, насколько затратной по времени является для ученого самостоятельная подготовка статьи. Когда вы работаете с GSK, все это гораздо проще: «Пожалуйста, перепечатайте фирменный бланк и отредактируйте, как посчитаете нужным».

Уважаемый д-р Келлер,

Мы рады выдать вам все необходимые материалы для предоставления статьи «Эффективность пароксетина, НО не имипрамина в лечении глубокой юношеской депрессии: рандомизированное контролируемое испытание» для журнала Американской академии детской и подростковой психиатрии.

Пожалуйста, посмотрите следующие пункты:

- Пять копий рукописи (четыре предоставьте в журнал, одну оставьте для портфолио).
- Один набор распечаток с цифрами на глянцевой бумаге (предоставьте в

журнал)

•• Черновик пояснительного письма д-ру Даткану, редактору JAACAP (пожалуйста, перепечатайте его на своем бланке и отредактируйте по своему усмотрению).

И так это происходит. Для некоторых ученых – для тех, которые в теме и входят в круг ключевых фигур, – это стало настолько обыденным, настолько очевидным, они даже пользовались этим при попытке уклониться от ответственности за контекст статей, где появились их имена. После ключевого исследования по препарату «Виокс», в ходе которого не смогли найти надлежащего объяснения смертям пациентов, принимавших его⁸⁶, главный автор сказал газете *New York Times* :

«Компания Merck разработала испытания, оплатила испытания, вела испытания <...> Из Merck ко мне пришли после окончания испытания и сказали: „Мы хотим, чтобы вы помогли нам в работе над статьей“. Первоначальный вариант был написан компанией Merck, а затем направлен мне на редактирование». Что ж, ну тогда всё ОК.

Но медицинские статьи – это не предел. Компания-составитель медицинских текстов STI, например, написала целое терапевтическое пособие, которое вышло с именами двух старших врачей, подписавшихся под ним.⁸⁷ Если вы просмотрите документацию, которая сейчас находится в открытом доступе, то обнаружите, что там говорится о том, что черновик этого пособия был проплачен компанией GSK, а написан двумя сотрудниками компании-составителя медицинских текстов, которым было заплачено. Но в предисловии к финальному опубликованному пособию врачи, чьи имена появились на обложках, просто благодарят STI за «редакторскую помощь», а GSK за «неограниченный образовательный грант».

Д-р Чарльз Немеров, один из «авторов» этого пособия, отвечал на эти необоснованные утверждения в *New York Times* в 2010 году. Он сказал, что разработал концепцию пособия, написал оригинальный план, проверил каждую страницу, а компания «не вмешивалась в содержание».⁸⁸ Итак, вы можете сделать собственные выводы. Ниже я включил скан письма, отправленного Немерову на начальном этапе проекта компанией-составителем.⁸⁹ Обещаю, это будет последний раз, когда я печатаю такие документы, но они настолько приятно откровенные.

Подумать только, в этом письме присутствует STI, коммерческая пишущая компания, нанятая GSK, говорятся там следующие вещи: «Мы начали разрабатывать текст» и «Завершенный контекстуальный план прилагается для ваших комментариев». Также там прилагается расписание, согласно которому рукопись периодически отправляется спонсору «на подпись» и «на одобрение».

Итак, лицо, проводящее исследование, анализирующее данные, составляющее статью, направляющее ее в журнал и даже пишущее медицинское пособие, может оказаться не совсем тем, кого вы себе представляете. В результате всего этого, как мы видели, ключевые лица, «полюбившие» лекарство фармацевтической компании, получают блестящее резюме и продвигаются выше по карьерной лестнице науки, даря еще больше «независимого» признания лекарствам, которые они предпочитают.

RE: PRIMARY CARE HANDBOOK OF PSYCHO PHARMACOLOGY

Dear Charlie:

I am pleased to provide an update on the status of this project. We have begun development of the text, and Diane Coniglio, PharmD is the primary technical writer and project manager. I will be working closely with Diane at all times and will serve as technical editor. You and Alan are in good hands with Diane; she has many years of experience and is a creative and accomplished technical writer.

We have developed a timeline for completion of work as follows:

- Sample text for preliminary comment Feb 21
- Draft I to co-authors/APPI/sponsor May 2
- Comments to STI May 30
- Draft II to co-authors/sponsor June 20
- Comments to STI July 11
- Draft III to co-authors/sponsor for sign-off July 25
- Production begins August 1
- Page proofs to co-authors/APPI/sponsor for final approval August 15
- Disk to publisher for printing September 1

A complete content outline is enclosed for your comment. We have made several key content assumptions as listed below. Please comment on these issues.

Научная литература наводнена повторяющимися и бессистемными дискуссионными статьями, являющимися скорее завуалированной рекламной литературой, чем истинным вкладом в науку. Также она искажается публикациями, которые периодически пересматривают лекарства по усмотрению индустрии. Даже если они не продвигают всего одно лекарство, это означает, что ученые, работающие в рекламном секторе медицины, куда включаются новые лекарства, более широко известны в сравнении с теми, кто не имеет профессиональных писателей, которые делали бы за них черновую работу. Итак, люди, изучающие социальные факторы, или изменение стиля жизни, или побочные эффекты, или медикаменты, на которые закончились патенты, оказались вытесненными.

Само собой разумеется, что, когда мы имеем дело с медицинскими средствами, которые могут как нанести огромный вред, так и быть очень полезными, жизненно необходимо, чтобы вся информация была надежной и прозрачной. Но существует еще одна этическая сфера, которой часто пренебрегают. В наши дни в большинстве университетов студентам выпускных курсов отправляется большой и страшный документ о том, как каждый параграф каждого эссе и дипломной работы, которые они предоставят, будет проверен дорогостоящей компьютерной программой TurnItIn на предмет плагиата. Это единая программа, и каждый год ее накопитель знаний увеличивается, поскольку туда добавляется каждый студенческий проект, каждая страничка Википедии, каждая научная статья и все прочее, что можно найти онлайн, чтобы поймать списывающих. Каждый год в каждом университете студентов ловят на том, что им оказывается неофициальная внешняя помощь; каждый год студентов наказывают, снижая баллы и ставя за курсы отметку «неудовлетворительно». Иногда их совсем выгоняют с курса, навсегда оставляя позорное пятно интеллектуального мошенничества в их резюме.

И в то же время, насколько я знаю, ни один ученый в мире ни разу не был наказан за

подпись под научными документами, написанными литературными «неграми». Это несмотря на все, что мы знаем об огромном засилье этой неэтичной деятельности, и несмотря на бесконечные специфические скандалы во всем мире вокруг имен профессоров и лекторов. И несмотря на тот факт, что в большинстве случаев для студентов обычный плагиат рассматривается как нечто подобное преступлению.

Никто наказан не был. Вместо этого они занимают ведущие преподавательские должности.

Итак, что говорят нормы права о литературном «рабстве»? В большинстве своем, очень немного. Исследование 2010 года пятидесяти топовых медицинских школ США выявило, что едва ли не тринадцать из них вообще не вели политику, запрещающую их ученым подписывать статьи, написанные другими лицами.⁹⁰ Международный комитет редакторов медицинских журналов тем временем выпустил руководство по авторству, описывающее, кто должен фигурировать в статье в качестве автора, в надежде, что литературные «негры» в результате будут заявлять о себе. Это широко приветствовалось, и сейчас все говорят о литературном «рабстве» так, будто оно было установлено международным комитетом редакторов медицинских журналов. В реальности, как мы уже видели много раз до этого, это фальсифицированная договоренность: это руководство безнадежно туманное, и используется оно в таких очевидных и предсказуемых случаях, что на описание этих случаев потребовался всего один параграф.

Критерий международного комитета редакторов медицинских журналов требует, чтобы все, перечисленные как авторы, соответствовали трем условиям: они внесли свой вклад в концепцию и разработку исследования (или в приобретение данных, анализ, интерпретацию); они внесли свой вклад в создание чернового варианта или редактирование рукописи; у них имелось итоговое утверждение содержания статьи. Это звучит здорово, но именно потому, что вам приходится соответствовать *всем трем* критериям, чтобы быть внесенным в список авторов, коммерческим писателям медицинских текстов фармацевтической компании очень легко выполнить почти всю работу, но по-прежнему избежать попадания в данный список. Например, статья могла быть легитимно подписанной независимым ученым, даже если его вклад в разработку составлял 10 %, анализ – 10 %, и у него имелись краткая версия пересмотренного черновика и согласованное конечное содержание. Тем временем команда коммерческих писателей медицинских текстов, нанятая фармацевтической компанией для написания той же самой статьи, не появится в авторском списке или где-либо еще, даже несмотря на то что она полностью сформулировала исследование, выполнила 90 % разработки, 90 % анализа, 90 % сбора данных и полностью написала черновой вариант.⁹¹

Фактически, часто имена писателей, нанятых индустрией, вообще нигде не появляются, а появляется просто выражение благодарности компании за редакторскую помощь. И часто, конечно, не происходит даже этого. Младший научный сотрудник, внесший такой же вклад, что и многие коммерческие составители медицинских текстов – структурирование подробного описания, обзор литературы, создание первого чернового варианта, решение о том, как лучше представить данные, словесное оформление, – поставит свою подпись под статьей, иногда в качестве первого автора. Здесь мы видим очевидный двойной стандарт. Читающий научную статью ожидает, что авторами явились люди, которые провели исследование и написали статью: это культурная норма, и именно поэтому компании-составители медицинских текстов и фармацевтические компании горы свернут, чтобы их сотрудники не попали в список авторов. Это не случайность, и предвзятая аргументация неуместна. Они не хотят, чтоб коммерческие писатели попали в список авторов, потому что знают, что это плохо выглядит.

Есть ли решение? Да: это система, называемая «поверхностные зачеты», где вклад каждого попросту описывается в конце статьи: «X разработал исследование, Y написал первый черновой вариант, Z провел статистический анализ» и так далее. Помимо всего прочего, эти зачеты могут помочь в улучшении ситуации с политическими спорами внутри

команды о том, в каком порядке должны появляться имена. Поверхностные зачеты не являются общепринятыми. Им следует быть универсальными.

Если вы слышите в моем голосе нетерпение, это потому что я и правда нетерпелив. Мне нравится говорить с людьми, которые со мной не соглашаются, пытаться изменить их поведение и лучше понять их позицию: итак, я говорю с полными аудиториями научных журналистов о проблемах научного журнализма, с полными аудиториями гомеопатов о том, почему гомеопатия не работает, и с полными аудиториями людей из крупных фармацевтических компаний о плохих вещах, которые они делают. На сегодняшний день я три раза пообщался с членами международного общества профессиональных медицинских писателей. Каждый раз, когда я высказываю свои опасения, они злятся (я привык к этому, поэтому дотошно вежлив, кроме случаев, когда бывает забавным оставить вежливость). Они публично настаивают на том, что все изменилось и литературное «рабство» осталось в прошлом. Они повторяют, что профессиональный кодекс поменялся два года назад. Но меня тревожит следующее. Видя, как многие кодексы открыто игнорировались и нарушались, трудно воспринимать набор волонтаристских идей серьезно. Важно то, что происходит, и их заявление о том, что сейчас всё поменяется, подрывает факт того, что никто из общества никогда не занимался доносами (хотя, в частном порядке многие рассказывали мне, что они в курсе практик, имеющих место даже на сегодняшний день). И, несмотря на все крики, этот новый кодекс не очень полезен: создатель медицинских текстов, например, вообще без проблем по-прежнему может написать план, первый черновик, промежуточные черновики и итоговую версию. А язык, используемый для описания всего процесса, выводит из равновесия, принимая во внимание – подсознательно, – что эти данные являются собственностью компании и что она «поделится» ими с ученым.

Но более того, даже если бы мы действительно верили в то, что все внезапно изменилось, как они заявляют, как всегда заявляет каждый из этой сферы, пройдет как минимум половина десятилетия, пока мы сможем сказать, правы ли они. Ни один из постоянных членов общества коммерческих составителей медицинских текстов ни разу не дал четкий ответ, почему они делали описанные выше вещи с чистой совестью. Они платили гостевым авторам, чтобы поставить свое имя под статьями, к которым не имели или почти не имели отношения; они тайно нанимали других людей для написания статей, точно зная, что они делают и какое влияние это окажет на врачей, читающих их работу. Это банальная, широко распространенная, приносящая средства к существованию деятельность компании. Итак, новый произвольный кодекс, не показывающий зубы людям, которые не полностью раскрывают информацию, с моей точки зрения, не является свидетельством изменения положения вещей.

Что можно сделать?

1. Лоббируйте разработку в вашем университете сильного и недвусмысленного кодекса, запрещающего ученому составу участвовать в литературном «рабстве». Если вы студент, проведите параллели с проверками на плагиат, применяемыми к вашей собственной работе.

2. Лоббируйте следующие изменения во всех научных журналах, к которым вы имеете отношение:

- Полное описание «поверхностных зачетных» вкладов в конце каждой статьи, включая подробности о том, кто инициировал идею публикации;

- Полная декларация сумм, проплаченных любой коммерческой фирме, занимающейся медицинскими текстами, за написание каждой статьи и указание, кто ее оплатил.

- Каждое лицо, внесшее значительный вклад в статью, должно появиться в качестве автора, а не в качестве «редакторской поддержки».

3. Повышайте уровень информированности о проблеме литературного «рабства» и убедитесь в том, что каждый осознает, что люди, фигурирующие как авторы научной статьи, могут иметь к ней мало отношения или не иметь вовсе.

4. Если вы обучаете студентов-медиков, убедитесь в том, что они в курсе этой распространенной несправедливости среди значимых лиц в научной медицинской литературе.

5. Если вы в курсе, что ваши коллеги приняли гостевое авторство, обсудите с ними этику этого поступка.

6. Если вы врач или ученый, лоббируйте в своем Королевском колледже или в научном обществе появление сильного кодекса, запрещающего участие в литературном «рабстве».

Научные журналы

Мы оказываем большое доверие научным журналам, потому что они являются «трубопроводом», через который мы узнаем о новом научном исследовании. Мы принимаем, что они публикуют научные статьи на основании заслуг. Мы принимаем, что проводится базовая проверка точности (хотя, мы видели, что они не предотвращают публикацию неверных результатов анализов информации испытаний). И мы принимаем, что самые большие и наиболее известные журналы – которые регулярно читаются большим количеством человек – принимают лучшие статьи.

Это наивно. В реальности системы отбора статей в журналы нестабильны и незащищены от эксплуатации.

Прежде всего, конечно, в системе существуют неотъемлемые недостатки. Существует изрядное количество путницы для народа и для многих врачей по поводу того, что фактически означает «направленный на экспертную оценку». Проще говоря, когда статья направляется в журнал, редактор пересылает ее нескольким ученым, которые, как известно, имеют интерес в определенной сфере. Эти рецензенты не оплачиваются, они выполняют эту работу во благо научного сообщества. Они читают статью и приходят к суждению о том, достойно ли это исследование освещения в печати, хорошо ли оно проведено, честно ли описано и значимы ли его выводы.

Это несовершенный и субъективный набор суждений, стандарты широко варьируют от журнала к журналу, а также там имеется возможность всадить нож в спину конкурентов и врагов, поскольку большая часть комментариев рецензентов анонимна. Тем не менее рецензенты не всегда остаются анонимными, благодаря таким комментариям, как: «Эта статья неприемлема, поскольку в ней не цитируют работу *Чансера и др.* во введении». Это является довольно явным признаком того, что профессор Чансер только что лично рецензировал вашу статью. В любом случае, хорошие журналы часто берут несовершенные статьи на основании того, что что-то в них есть, небольшая крупинка научная интереса в их результатах. Итак, научная литература является средой «повышенной осторожности покупателя», где суждения должны быть рассмотрены читателями-экспертами, и вы не можете просто сказать: «Я видел это в отрецензированной статье, следовательно, это правда».

Затем существует открытый конфликт интересов. В наши дни эта проблема открыто обсуждается учеными – их гранты, полученные от индустрии, их портфолио в сфере снабжения фармацевтических компаний, – и каждого ученого редакторы журнала заставляют декларировать их финансовые интересы при публикации статьи. Но те самые редакторы, которые навязывают это правило авторам статей, по большей части, изъяли самих себя из того же самого процесса. Это странно. Фармацевтическая промышленность имеет мировой доход в 600 миллиардов долларов и закупает много рекламного места в научных журналах, часто представляя собой самый главный источник дохода журнала, о чем редакторы знают очень хорошо. В некотором отношении, делая шаг назад, очень странно, что журналам следует принимать рекламу лекарств (и иногда томографов): расценки в *JAMA* дешевле, чем в *Vogue*, принимая во внимание оборачиваемость (300 000 против миллиона), а врачи, как и все, покупают машины и смартфоны. Но журналам действительно нравится выглядеть научно; и только недавно они попытались убедить правительство в том, что реклама

лекарств носит образовательный характер и, следовательно, не должна облагаться налогом. Вы вспомните, я надеюсь, насколько «образовательна» эта реклама, из дискуссии, изложенной ранее в этой главе, и насколько часто делаются заявления, которые не подтверждаются фактами.

Чтобы уменьшить риск того, что этот кусочек дохода исказит решение о том, публиковать ли статью, журналы часто заявляют, что вводят «стены огня» между редакторами и рекламщиками. К сожалению, эти огненные стены легко прогорят насквозь.

В 2004 году, например, в уважаемый журнал «*Трансплантация и диализ*» была сдана передовица, где исследовалась ценность эритропоэтина или «ЕРО».92 Хотя этот цитокин вырабатывается телом, его также можно произвести и давать как лекарство, и в этой форме он является одним из самых продаваемых фармацевтических продуктов всего времени. Также, к сожалению, он крайне дорогостоящий, а передовица была размещена в ответ на призыв от системы государственного страхования здоровья, в котором просили содействия в рассмотрении политики по прописыванию его людям на финальной стадии почечной недостаточности, поскольку были опасения, что лекарство могло быть неэффективным. В передовице соглашались с пессимистическим мнением, и она прошла рецензирование у трех «рецензентов» журнала. Затем редактор отправил автору следующее немудреное письмо:

Сейчас я получил ответ от третьего рецензента вашей передовицы по эритропоэтину, который также рекомендовал ее опубликовать... К сожалению, наш отдел маркетинга отклонил публикацию вашей статьи.

Как вы точно предположили, публикация вашей передовицы, фактически, не будет принята в некоторых источниках <...> и очевидно, она вышла за рамки того, что наш отдел маркетинга желает предоставить. Пожалуйста, учтите, что я предпринял самую активную попытку, поскольку твердо полагаю, что противоположные точки зрения стоит выносить на форум, особенно в медицинской среде и особенно после того, как эти точки зрения пережили процесс рецензирования. Мне искренне жаль.

Письмо было опубликовано, и журнал изменил свое решение. Как всегда, невозможно знать, насколько часто принимаются решения, подобные этому, и насколько часто они скрываются. Мы можем только задокументировать масштаб финансового поощрения журналов и количественную информацию, показывающую возможное влияние на их содержание.

В целом фармацевтическая индустрия тратит примерно полмиллиарда долларов в год на рекламу в научных журналах.93 Крупнейшие – *NEJM*, *JAMA* – получают 10 или 20 миллионов долларов каждый, а те, которые рангом ниже, получают по несколько миллионов. Удивительно, в то время как многие журналы ведутся профессионалами, их доход от рекламы по-прежнему гораздо больше, чем то, что они получают от оплаты членства. Помимо крупных журналов общей тематики и небольших специализированных, некоторые журналы доставляются врачам бесплатно, и они субсидируются полностью доходами от рекламы. Чтобы посмотреть, влияет ли этот доход на содержание, в статье от 2011 года были рассмотрены 11 журналов, читаемых врачами общей практики в Германии – смесь бесплатных и подписных публикаций. Там было выявлено 412 статей с рекомендациями по лекарствам. Результаты были ошеломительными: бесплатные журналы, субсидируемые рекламой, «почти исключительно рекомендовали использование указанных лекарств». Журналы, финансируемые полностью через подписку, однако, «имели тенденцию рекомендовать отказаться от использования тех же самых лекарств».94

Реклама продукта фармацевтических компаний не единственный источник прибыли для научных журналов; существуют еще несколько других потоков дохода, некоторые из которых не являются явными. Журналы часто выпускают «приложения», целые дополнительные издания вне своей стандартной сферы. Они часто спонсируются фармацевтической компанией, презентующей их на одной из своих конференций или

мероприятий, и имеют гораздо более низкие научные стандарты, чем сам журнал.

Затем существуют «перепечатки». Это специальные дополнительные копии отдельных научных статей, которые распечатываются и продаются научными журналами. Они раздаются врачам медицинскими торговыми представителями для продвижения своих лекарств и закупаются в огромных количествах. Только на упаковку копий всего одной статьи тратится до одного миллиарда долларов. Это как раз те самые цифры, которые преследуют воображение редакторов при попытке выбрать, какое из двух исследований им следует опубликовать. Ричард Смит, бывший редактор «*Британского медицинского журнала*», сформулировал дилемму: «Опубликуйте исследование, которое принесет вам прибыль в 100 000 долларов, или отметьте итоговый бюджет, выставив редактора». 95

Иногда скрытые причины выбора могут стать достоянием публики. Недавнее расследование от органа, ответственного за контроль лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, например, постановило, что компания Boehringer Ingelheim несла ответственность за содержание статьи, отклоняющей иски по лекарственному препарату линаглиптин против диабета, даже несмотря на то что статья была написана двумя учеными и появилась в научном журнале *Future Prescriber* издательства Wiley Publishing. «Хотя компания Boehringer Ingelheim не оплачивала статью по существу, она в действительности заказала ее, согласившись заплатить за 2000 перепечаток». 96

Однако в большинстве случаев трудно узнать даже самые базовые цифры в этом огромном источнике дохода. В ходе исследовательского проекта, в котором я участвовал, было выявлено, что самые крупные и прибыльные заказы на «перепечатку» поступают в подавляющем большинстве случаев от фармацевтической промышленности (мы провели большую работу и только что опубликовали ее в журнале *BMJ*, 97 хотя могли бы сделать это быстрее, наняв коммерческую фирму по написанию медицинских текстов, которая выполнила бы за нас работу, требующую беготни). Это простое открытие является именно тем, что вы могли ожидать, но во время исследования произошло кое-что еще, что многие люди найдут гораздо большим поводом для волнения. Мы запросили во всех передовых журналах мира информацию об их доходах от перепечаток, но только *BMJ* и *Lancet* выразили желание дать нам хоть какие-нибудь данные: в *Journal of the American Medical Association* сказали, что это частная информация; вице-президент издательства журнала *Annals of Internal Medicine* сказал, что у них нет ресурсов для предоставления такой информации; а управляющий директор издательства журнала *New England Journal of Medicine* заявил, что предоставление такой информации не соответствует их практике ведения бизнеса. Итак, этот огромный источник прибыли от фармацевтической промышленности, выплачиваемый привратникам медицинских знаний, остается секретным.

Существуют ли доказательства того, что журналы более охотно, при честном сравнении, принимают исследования, спонсируемые индустрией?

Такие исследования проводились лишь изредка – напомним самим себе, вся эта сфера не являлась приоритетной для спонсирования, – но ответ, по-видимому, «да». В статье за 2009 год было проанализировано каждое, когда-либо опубликованное исследование по вакцине от гриппа⁹⁸ (хотя резонно предположить, что ее результаты можно было бы отнести и к другим предметным областям). В статье рассматривалось, влияет ли источник спонсирования на качество исследования, точность его обобщенных результатов и известность журнала, в котором оно было опубликовано.

Ученые измеряют степень известности журнала, обоснованно ли или нет, по его «фактору влияния»: индикатор того, насколько широко, в среднем, будут «цитироваться» исследовательские статьи журнала или как часто на них будут «ссылаться» остальные исследовательские статьи во всем мире. Усредненный фактор влияния для 92 исследований, спонсируемых государством, был 3,74; для 52 исследований, полностью или частично спонсируемых индустрией, усредненный фактор влияния был гораздо выше, 8,78. Это означает, что исследования, спонсируемые фармацевтической индустрией, имели больше вероятности попасть в более крупные и уважаемые журналы.

Это интересное открытие, потому что другого объяснения ему нет. Разницы в методологической строгости или качестве между исследованием, спонсируемым правительством, и исследованием, спонсируемым индустрией, не было. Не было разницы в размере образцов, используемых в исследованиях. И нет разницы в том, куда люди хотят разместить свои статьи: все хотят попасть в большой известный журнал, и все пытаются сначала проникнуть именно туда. Если им откажут, они будут пытаться опубликоваться во все менее значимых журналах, пока кто-нибудь не примет статью. Возможно, что исследователи, спонсируемые индустрией, просто были более упрямыми или бессовестными; и, вероятно, когда им отказывали в каком-либо крупном журнале, они проталкивали свою статью в другой, такой же крупный журнал. Возможно, они могли делать это быстрее, чем те, у кого не было спонсирования от индустрии, потому что им оказывали поддержку профессиональные писатели при утомительной процедуре подачи статьи в каждый журнал и при переживании долгих отсрочек публикации. Или, возможно, прибыльные исследования, финансируемые промышленностью, просто больше нравятся редакторам.

В любом случае, публикация во влиятельном журнале является огромным преимуществом по ряду причин. Прежде всего, это престижно и подразумевает, что ваше исследование имеет высокое качество. Во-вторых, есть больше вероятности, что в крупном журнале ваша статья будет прочитана. Как мы уже видели, наши механизмы распространения знаний нерегламентированные и устаревшие, основанные на платформах столетней давности. Научные данные представляются в форме эссе, и эссе печатаются на бумаге. Не существует четкого механизма передачи нужной информации нужному врачу в нужное время. В мире информационная структура медицины несовершенна в таком масштабе, что, если информация просто попадет кому-нибудь на глаза, это уже имеет большое значение.

Это приводит нас к финальной мрачной истории. В медицине важно не быть, а выглядеть: выглядеть как независимое исследование, создать видимость большого количества отдельных статей, в которых говорится одно и то же. Это содействует созданию в умах образа деловых врачей, прописывающих лекарства. Мы видели, как отдельные научные статьи могут писаться литературными «неграми». Но в 2009 году судебное разбирательство в Австралии с компанией Merck выявило гораздо более странную новую игру.

Уважаемое международное научное издательство Elsevier выпускало в интересах компании Merck целый ряд журналов, полностью рекламирующих проекты только этой компании. Эти издания выглядели как научные журналы, они были представлены как научные журналы, публиковались издательством научных журналов Elsevier и содержали статьи научных журналов. Но на самом деле там были только перепечатанные статьи или краткое содержание других статей, почти все они были о лекарствах компании Merck. Во 2-м выпуске журнала *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine*, например, 9 из 29 статей были посвящены препарату «Виокс» от компании Merck, а 12 из оставшихся статей были о фосамаксе, еще одном лекарстве от Merck. Во всех этих статьях были представлены положительные заключения, и некоторые из них были весьма странными, включая обзорную статью, имеющую всего две ссылки.

Помимо «журналов» для специалистов, Elsevier также выпустило журнал, предназначенный для семейных врачей, и он был разослан абсолютно всем врачам общей практики в Австралии. И вновь он выглядел как научный журнал, но, фактически, был рекламным материалом продукции одной компании.

В заявлении в журнале *Scientist* сразу после разоблачения одного из этих журналов издательство Elsevier пыталось защитить себя, выдвигая аргумент, что оно «не... считало компиляцию перепечатанных статей журналом». Эта защита была, в лучшем случае, оптимистична. Мы говорим о собрании статей из научных журналов, опубликованном издательством Elsevier, работающим с научными журналами, оформленном так, как оформляются научные журналы, распланированным, как научные журналы. И название было

такое, какое дают научному журналу: *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine*. С тех пор выяснилось, что издательство Elsevier издало шесть подобных журналов, все они спонсировались индустрией.⁹⁹ Президент компании Майкл Хансен в итоге опубликовал заявление, в котором признался, что была создана имитация научных журналов, которой не хватало предоставления полной информации.¹⁰⁰

Как мы видим, по оценке, нам бы потребовалось 600 часов в месяц для прочтения тысяч научных статей, имеющих отношение только к врачам общей практики. Поэтому врачи читают по диагонали, берут выжимки, полагаются на краткое содержание или того хуже. Простым и предсказуемым последствием этих журналов, разосланных компанией Merck, – и всех других явлений, которые мы наблюдали, начиная с рекламы и до медицинских торговых представителей, литературного «рабства» и так далее – является неверное представление о результатах исследования лекарств, отложившееся в памяти врачей.

Четверть дохода фармацевтической индустрии тратится на маркетинг, в два раза больше, чем на исследования и развитие, и все эти суммы берутся из ваших денег, из оплаты лекарств. Мы платим на 25 % больше, чем это необходимо, чтобы десятки миллиардов фунтов каждый год тратились на производство материалов, активно сбивающих с толку врачей и подрывающих медицину, основанную на фактах. Это очень странное положение дел.

Что можно сделать?

1. Журналам следует ежегодно публиковать все доходы от рекламы каждой отдельной фармацевтической компании, каждый вопрос должен рассматриваться отдельно.

2. В конце каждого года журналам следует публиковать все заказы по перепечатыванию всех статей, указывая доход от каждой; а для каждой новой статьи, заказанной индустрией, им следует декларировать заработки от данной компании на ранее сделанных заказах по перепечатыванию.

3. Редакторам следует анонимно сообщать обо всех случаях давления, оказанного из коммерческих соображений.

4. Редакторам следует декларировать собственные источники финансирования.

5. Следует провести дальнейшее исследование на тему влияния запланированной рекламы и дохода от перепечатывания на журналы, принимающие статьи.

Медицинская школа фармацевтической промышленности

В начале этой главы я высказал вам весьма удручающую мысль: большая часть врачей, работающих на сегодняшний день, окончила учебные заведения в 1960-х. Нынешние студенты-медики получают диплом в возрасте 24 лет и затем проработают пять десятилетий. Когда вы учитесь в медицинской школе, вам говорят, какое лекарство работает лучше всего, вы слышите это на лекциях и читаете об этом в учебниках, а затем тестируете это на себе. В течение нескольких лет вы все так же сдаете экзамены и получаете специальные знания, находясь в безопасном и ограниченном мире. Затем вы внезапно оказываетесь во внешнем мире, одни-одинешеньки, вам приходится встречаться с пациентами и справляться с этим. За десятилетия медицина вокруг вас меняется до неузнаваемости: изобретаются целые новые классы лекарств, появляются новые методы диагностики, и даже новые диагнозы. Но никто не устраивает вам экзамена, никто не дает список литературы, которую нужно прочесть, профессор Мак-Алистер не говорит вам, что работает, а что нет. Вы одни.

Врачам все время нужно получать информацию о новых лекарствах, но справляться с этой задачей им приходится самим. Профессиональное образование, организованное частным образом, крайне дорогое – сотни тысяч фунтов за каждый курс, – частные лица имеют тенденцию не платить за себя. Государство тоже не хочет платить. Итак, за них платит фармацевтическая промышленность.

Отдел здравоохранения тратит несколько миллионов фунтов в год, обеспечивая врачей независимой информацией по медикаментам. Индустрия тратит десятки миллиардов на обеспечение врачей информацией, благоприятной для фармацевтических компаний. Это является собой аномальную ситуацию: врачам оплачено непрерывное образование, почти исключительно индустрией, чья продукция закупается на общественные деньги, индустрией, которая ежедневно заводит их не туда.

Фактически, в Великобритании в наше время врачей активно вынуждают собирать баллы по непрерывному медицинскому образованию (СМЕ), которые подсчитываются каждый год. Ситуация ужесточилась с момента введения изменений генеральным медицинским советом в связи со случаем врача общей практики Гарольда Шипмана, который оказался серийным убийцей, умертвляющим престарелых женщин инъекциями опиатов. Это означает, что набор новых норм, введенных для предотвращения убийства пациентов, в реальности делает врачей еще более открытыми для рекламы, проплаченной индустрией, в которой их неверно ориентируют по поводу дорогостоящих лекарств и, таким образом, наносят вред пациентам.

Базовая схема медицинской школы фармацевтической индустрии для квалифицированных врачей проста: местные медицинские торговые представители определяют врачей, которым лекарство уже нравится, а затем им дают платформу. Этот процесс может принимать множество форм. Иногда компания оплачивает «любимому» врачу беседу с другими местными врачами. Если они пригласятся, компания также оплатит им дальнейшие беседы с другими врачами. Если врачи довольно пожилые и влиятельные или имеют какие-либо научные достижения, компания оплатит им конференции или чтение лекций по всему миру. Иногда эти лекции могут быть частью конференций.

Стоит отметить, что «медицинская конференция» выглядит так, что многие люди из других сфер промышленности узнали бы в ней «торговую выставку», и в какой-то степени странно, что мы не называем их так в медицине в наше время. Холл перед лекционным залом наполнен рекламными стендами, где раздаются милые штучки, яркими баннерами от потолка до пола, рекламирующими различную продукцию... и привлекательными медицинскими торговыми представителями, незаметно подкрадывающимися к вам и втягивающими вас в разговор о своих товарах. Так выглядит торговая ярмарка, хотя иногда ее признаки можно упустить из вида.

Недавно я ел блюдо из лосося на одной скучной врачебной конференции в Кардифе, стоял я вблизи экспозиции научных постеров. Лосось был довольно хорош, но через время я заметил, что стою и ем в своего рода автономной зоне, отмеченной иным цветом ковра и несколькими яркими цветными рекламными дисплеями. Ко мне подошла привлекательная улыбающаяся женщина в костюме. Она спросила меня, где я работаю и не встречаюсь ли я с пациентами, которые могли бы применять лекарства ее компании; и только тогда я осознал, чей хлеб вкушаю. Еда была предназначена для людей, идущих на специальные лекции, оплаченные фармацевтической компанией, находящихся на параллельном заседании. Там были задействованы собственные избранные лекторы компании. Ничего драматичного не произошло, никаких грубостей, представитель фармацевтической компании была рада поболтать, а еда действительно была вкусной. Она просто попросила мои контактные данные.

Оплаченные лекторы на таких мероприятиях – «ключевые фигуры», с которыми мы встречались ранее, и это очень странная сцена, не только для аудитории, но и для самих «ключевых фигур». Никто не обязан менять свою точку зрения за деньги, хотя такое вполне может произойти: по большей части эти люди просто говорят о лекарстве то, что они в любом случае уже думали о нем. Тем, чья точка зрения мила индустрии, обеспечивают выход на сцену, дают микрофон и хороший проектор для слайдов; тогда как не разделяющие точку зрения индустрии заботятся о себе сами. Таким образом, при том, что отрицательные результаты оказываются похороненными, создается искаженная картина по большей части фактов; но ни один отдельно взятый врач или ученый не делают ничего, что можно назвать

неэтичным.

У меня есть хорошие друзья, примерно того же возраста, что и я, заканчивающие исследовательскую работу и входящие в свои первые должности врачей-экспертов. Их лекции проплачивались как лекции «ключевых фигур». Для них вопрос не в деньгах. Что касается финансов, часто выгоднее проработать дополнительный день по расценкам временных заместителей. Дело даже не в иных выгодах, таких как первоклассное обучение в приятных заведениях тому, как написать и провести хорошую презентацию. Здесь я хочу привести цитату и приношу извинение, если это прозвучит странно, но я врач, поэтому с такого рода «ключевыми фигурами» сталкиваюсь все время. Вот что одна из моих знакомых сказала мне: «Ни одна из этих выгод не имеет значения. Я делаю это, потому что на конференции или в деревенском отеле, где нас учат делать презентации, я провожу время с гигантами моей сферы. Мне 36 лет, и я пью с людьми, которые пишут клинические протоколы! Не будь я ключевой фигурой, я бы этого никогда не добилась».

Это не является чем-то необычным: часто на конференциях бывают шикарные вечеринки, проводимые одной компанией. Приглашаются только те люди, которых знает и любит компания. Если вы идете на такую вечеринку, вы встретитесь с высокопоставленными, влиятельными людьми, и это может оказать разрушительный эффект на конференцию в целом, высасывая сильнейших. У меня есть друг, который жалуется, что с тех пор как изобрели вакцины от заболеваний, по которым он специализируется (которые, в основном, встречаются в развивающихся странах), конференции стали проводить в гораздо более дорогих отелях, а большинство вышестоящих лиц пропадают вечерами в дорогих ресторанах, оплачиваемых фармацевтическими компаниями. Ранее – или это утопия? – они с ног валились, напившись с младшими исследователями. Находится ли содержание оплачиваемого индустрией обучения под систематическим влиянием? В одном исследовании применили подход «тайного покупателя», отправив слушателей на некое непрерывное медицинское обучение по блокаторам кальциевых каналов, это класс лекарств против кровяного давления.¹⁰¹ Очень полезно, что многие компании сделали собственную версию такого лекарства, и с интервалом в один год прошло два спонсированных обучения: одно по лекарству одной компании, другое по лекарству другой компании. Исследователи сходили на оба обучения и отметили каждое упоминание каждого лекарства, было ли оно положительным, отрицательным или двойственным. На каждом курсе обучения лекарство спонсора упоминалось чаще и гораздо позитивнее: было подсчитано в три раза больше положительных упоминаний, чем отрицательных. Когда упоминалось лекарство компании-конкурента, подход был гораздо более жестким: на первом курсе обучения эти упоминания были скорее негативными, а на втором – двойственными. В немногочисленных прямых сравнениях лекарства спонсора с лекарством конкурента преподаватель обычно говорил, что лекарство спонсора лучше.

Университет, курирующий это обучение, имел четкую политику исключения субъективности. Но она, очевидно, не очень хорошо работала. Такая политика, как правило, не работает, поэтому я никогда не принимаю ее за чистую монету, если нет хороших доказательств, что ей следуют. Во втором исследовании ученые изучали прописанные врачом рецепты после посещения непрерывного медицинского обучения, спонсированного индустрией, вновь по медикаменту от кровяного давления.¹⁰² В этом исследовании было выявлено, что после посещения спонсированных курсов врачи стали больше выписывать лекарств компаний-спонсоров.

Являются ли эти два исследования идеальными? Нет, но только по одной простой причине: они оба были проведены 25 лет назад, и с тех пор никто не делал ничего подобного.

Для меня это нечто из ряда вон выходящее. Было установлено, что большинство старших врачей, работающих по профессии, получали деньги, чтобы подготовить, по сути, рекламные речи под видом образовательной деятельности; было установлено, что эта искаженная информация оказывала влияние на прописывание рецептов; а затем мы это все оставили как есть. Без всяких доказательств в индустрии говорят, что все поменялось. Я не

вижу абсолютно никакой причины верить этому. Действительно ли фармацевтическая компания собирается платить «ключевым фигурам», возить их по всей стране за большие деньги, чтобы рассказать аудитории из врачей, что дешевое лекарство, на которое закончился патент, является самой эффективной терапией первой линии при гипертонии? Индустрия считает эту деятельность рекламной, поэтому платит за нее. Почти в любых медицинских кругах вы услышите субъективные истории от местных консультантов. Они распространяют эти сведения и, кажется, предпочитают лекарства одной компании. Оставить их без контроля, хотя бы без базового исследования типа «тайный покупатель», является общественным позорным поступком.

А эти учебные сессии даже не имеют отношения к преимуществам специфических лекарств: в последние годы производители нейрорепетического средства оланзапин, например, наняли юристов, проводящих специальное обучение для врачей.¹⁰³ Оно не имело отношения к медицине: юристы убеждали врачей, что те вряд ли подвергнутся преследованию по закону за побочные эффекты прописываемого лекарства.

Итак, каков масштаб? Поразительно, несмотря на широкомасштабную работу по документированию деятельности «ключевых фигур» и непрерывному медицинскому обучению в США, в Великобритании очень мало открытой информации на эту тему, благодаря нашим скрытым нормативным положениям. Как в случае с медицинскими торговыми представителями, часто это становится вопросом двух культур: некоторые врачи и клиники все время вовлекаются в образование, спонсируемое индустрией, тогда как другие никогда этого не делают, и я думаю, вся эта идея целиком курам на смех. Я могу сказать вам, это абсолютно обыденная вещь – на конференции, проводимой в Королевском колледже, найти спонсируемый сектор с шикарной едой и параллельными сессиями лекций, которые читают врачи, оплаченные компаниями-спонсорами. Могу сказать вам, что поездки друзей и коллег, отели и регистрационные сборы оплачиваются фармацевтическими компаниями на постоянной основе. Я могу сказать вам, что обычным делом является спонсирование фармацевтической компанией негромких местных мероприятий, где «ключевая фигура» говорит о лекарстве (и, кажется, тем выступающим всегда нравятся лекарства спонсора). Но по Европе у нас крайне неполная информация.¹⁰⁴

В США правительство более заинтересовано в прозрачности. В результате мы видим гораздо больше, и у нас мало причин верить в то, что маркетинговая деятельность индустрии в США отличается от маркетинговой деятельности индустрии в Великобритании. Итак, мы знаем, что 30–40 миллиардов долларов тратится индустрией на маркетинг лекарств в Америке, только 15 % из них идет на маркетинг, направленный на пациентов, даже несмотря на то, что в США разрешена реклама лекарств на телевидении. Мы знаем, что их приоритетные затраты, скорее всего, будут отражать собственное исследование того, какая маркетинговая деятельность приносит лучшие плоды, итак, понятно, что маркетинг, направленный на врачей, эффективен. В 2008 году в США отраслевая организация «Совет аккредитация медицинских специальностей» (АССМЕ) доложила, что компании, ведущие деятельность, связанную с непрерывным медицинским образованием, частные фирмы, действующие как посредники между индустрией и образованием, предложили 100 000 вариантов педагогической деятельности, количеством более 760 000 часов в совокупности.¹⁰⁵ Более половины из этого было оплачено напрямую индустрией.

В случае если вы думаете, что США очень сильно отличается от Британии, мы можем поговорить о Европе. Во Франции, по состоянию на 2008 год, три четверти всей деятельности по непрерывному медицинскому образованию оплачивается фармацевтической индустрией, а из 159 аккредитованных провайдеров две трети получают деньги от индустрии.¹⁰⁶ В Германии исследователь провел анонимный соцопрос членов крупного медицинского общества, посещающих международную конференцию, и получил ответы у 78 % из них.¹⁰⁷ Две трети сказали, что получили компенсацию за посещение от фармацевтической компании, большинство из них сказала, что они не могли бы приехать на конференцию без тех денег, и две трети сказали, что не испытывают этических проблем с

приемом налички. И все они были уверены, что это не окажет влияния на прописывание лекарств. Они были неправы, как мы видели: врачи, посещающие конференцию на деньги фармацевтической компании, значительно более склонны к прописыванию и запросу лекарств компании в будущем.

Когда были опрошены фармацевтические компании, в ходе все того же немецкого исследования, только одна из них выразила беспокойство об этике, но ответ дали всего 20 % респондентов в целом. Возможно, они не хотят говорить открыто, но после краткого изучения литературы по индустрии мы можем получить более ясную картину о том, как они рассматривают эти возможности образовательного спонсорства. В журнале, заказанном индустрией, *Pharmaceutical Market Europe*, говорят о компаниях, предоставляющих непрерывное медицинское образование. И вновь это не является бесспорным доказательством: это всего лишь повседневный корпоративный подход индустрии к преподаванию.

Фармацевтическая индустрия по-прежнему предоставляет основную поддержку непрерывного медицинского образования в Европе. Теоретически поддержать может каждый; однако, как с любым спонсорством, «руки прочь!», это будет компания, которая больше всего выиграет от поддержки непрерывного медицинского образования. Настаивание на том, чтобы фармацевтические компании поддерживали образование в сферах, в которых они не заинтересованы... не получит отклика.¹⁰⁸ Конечно, существуют правовые нормы для предотвращения порочной практики, но во всем мире они отличаются друг от друга, и в большинстве случаев, как мы видим снова и снова, они просто игнорируются. Норвегия – богатая страна с эффективным общественным сектором, и там индустрии вообще запрещено оплачивать непрерывное медицинское обучение, прямо или косвенно, просто запрещено, и никаких проблем. В Великобритании фармацевтической промышленности разрешено оказывать поддержку любому непрерывному медицинскому образованию. В США существуют различные нормы и правила, в которых есть свои прорехи. В 2007 году финансовый комитет Сената США отметил, например, что фармацевтические компании *не вынуждают* следовать этим правилам и что ни одно агентство никогда не устанавливало мониторы в аудитории, чтобы отследить, чему там обучают, и никогда не проводилось проактивной оценки содержания.¹⁰⁹ Даже если заявить на провайдера непрерывного медицинского обучения, на поиски и аннулирование его аккредитации может уйти девять лет.

Этому комитету было абсолютно ясно, почему индустрия спонсирует эту деятельность: «Вряд ли в искушенной индустрии стали бы тратить такие большие суммы на мероприятия, если бы не было ожиданий, что затраты окупятся ростом продаж. Репортажи в прессе, документация, обнародованная в ходе тяжб, и принудительные меры подтверждают эти опасения кое-какими примерами».

Здесь они ссылаются на почти бесконечный поток «утекших» внутренних документов из судебных дел, в которых раскрывается, как индустрия мыслит, планирует и действует. Во многих из этих дел фигурируют компании, использующие непрерывное медицинское обучение для продвижения применения лекарств «не по показаниям», назначения препаратов по другим диагнозам, на лечение которых у них нет лицензии. Компанию Warner-Lambert обвинили в использовании «независимых грантов на обучение» для оплаты образовательных программ, где врачей учили использовать лекарство компании нейронтин – лицензированное только для случаев эпилепсии – в совершенно других условиях, и лицензии на это не было вообще. Чтобы уладить это, компания выплатила 430 миллионов долларов. Компания Serono выплатила свыше 700 миллионов долларов, чтобы замять иски в связи с продвижением ее лекарства серостима в случаях, на которые не было лицензии, посредством различных методов, включая образовательные гранты, спонсирующие «независимые образовательные программы». Компания Merck открыто проводила внутреннее исследование для установления «окупаемости инвестиций» от дискуссий, которые ведутся врачами. Это исследование всплыло в ходе судебного разбирательства.¹¹⁰ По оценочным данным, на

каждый доллар, затраченный на обучение, возвращалось почти два доллара при назначении врачами лекарств компании. Когда совет аккредитации медицинских специалистов проверил провайдеров непрерывного медицинского образования, которых он аккредитует, было выявлено, что каждый четвертый открыто нарушал правила – не хитрыми тайными путями, но демонстративно, даже не заботясь о том, чтобы скрыть это. Эти компании были аккредитованы для обучения врачей, и они разрешали спонсорам оказывать влияние на решения по содержанию обучения; позволяли спонсорам выбирать, кто будет говорить, не проверяли конфликт интересов, многократно использовали брендовое название лекарства спонсора, а ничего другого не упоминали, и так далее. Это неудивительно – было бы абсурдным представлять себе, что такие нарушения не будут иметь места. На конкурентном и дорогом рынке какая компания, предоставляющая услуги по непрерывному медицинскому обучению, будет иметь повторные сделки: та, которая уважает правила? Или та, которая дает фармацевтической компании то, что она хочет?

Вероятно, даже еще более удивительным является то, что сами врачи распознают, что контекст обучения искажается. Сюда включаются, как правило, те, кто это принимает. Исследование 2011 года показывает, что 88 % посетителей оплаченных образовательных мероприятий считали, что коммерческая поддержка вносит двойственность, но только 15 % думали, что такое бесплатное обучение стоит запретить, и большинство не хотело оплачивать надлежащее непрерывное медицинское обучение из собственного кармана.¹¹¹ Отчеты, предоставленные Американской ассоциацией медиков, Медицинским институтом, финансовым комитетом Сената, Американской ассоциацией медицинских колледжей и так далее, призывали положить конец коммерческой поддержке непрерывного медицинского образования. Все они были проигнорированы.

Итак, что мы имеем. Врачей всего мира, кроме Норвегии, непосредственно фармацевтические компании обучают тому, какие лекарства лучше всего. Информация искажается, вот почему компании платят за это. В течение десятилетий люди противостоят искажению информации, вновь пишутся отчеты, демонстрируется, что слабые основополагающие нормы не могут с этим справиться, но это по-прежнему продолжается.

Что можно сделать?

1. Спросите своего врача, проходит ли он обучение, финансируемое индустрией.
2. Если вы врач, вы можете отказаться от обучения, финансируемого индустрией, и отказаться подобное обучение проводить.
3. Не стесняйтесь спрашивать коллег, считают ли они нормальным посещение или проведение обучения, финансируемого промышленностью, и расскажите им об исследованиях и судебных разбирательствах, где выявлена субъективность.
4. Бесплатное обучение – это натуральная льгота дорогостоящего профессионального сервиса. Врачей следует побуждать публично заявлять коллегам и пациентам о том, проходят ли они бесплатное обучение от фармацевтической компании. Врачи, принимающие пациентов, должны на видном месте в своем кабинете и на рабочем столе разместить извещение о том, от каких компаний они принимали деньги или услуги и какие именно лекарства изготавливает данная компания.
5. Печально, что некоторые отдельные врачи не выражают желания платить тысячи фунтов в год из собственного кармана за непрерывное медицинское образование, которое правительство сделало принудительным на протяжении десятилетий их карьеры. И они не платят. Правительству нужно подумать, как заставить врачей платить, или спонсировать обучение из государственных фондов. Нет необходимости проводить обучение в дорогих конференц-центрах.

Что означает брать деньги?

Итак, сейчас мы подходим к финальным страницам, и осталось совсем немного

недосказанности, которую нам нужно ликвидировать. Многие тревожные вопросы, о которых мы говорили на предыдущих страницах, вращаются вокруг одной идеи: люди, получающие деньги от компании, могут иметь взгляды, отличные от тех, кто не получает денег. Это может показаться вам очевидным, но довольно много людей будет агрессивно отрицать это, получая очередной чек на оплату обучения. До того как мы завершим, я хочу придаться к этому последнему общественному злу.

Прежде всего нам должно быть ясно, что означает конфликт интересов. Самое широкое определение говорит о том, что вы имеете конфликт интересов, когда вмешиваетесь в нечто финансовое, личное или идеологическое, что посторонний человек может резонно посчитать как нечто, оказывающее влияние на вашу логику. Следовательно, это скорее не поведение, а ситуация: утверждение, что у вас конфликт интересов, не означает, что вы действуете конфликтно, это просто говорит о наличии конфликта, а он есть почти у каждого, в том или ином отношении, в зависимости от того, как вы подводите черту.

Например: я не прохожу медицинского обучения, оплаченного фармацевтической индустрией, я не веду исследовательской или рекламной деятельности в пользу индустрии, я не встречаюсь с медицинскими торговыми представителями, я никогда не был «ключевой фигурой», и никогда фармацевтическая компания не делала для меня «что-нибудь милое». Для таких простых вещей, как медицина и наука, это простая история. Но если мы расширим это до абсолютно неупорядоченного мира конфликта интересов авторов научно-популярного материала, фармацевтическая индустрия может заявить, что я занял идеологическую позицию – что они проявляют деликатность – и что я делаю деньги, продавая это все. Конечно, я думаю, что выдвигаю справедливые аргументы, давая четкое недвусмысленное суждение о фактах из систематических обзоров, и я также не думаю, что продам больше книг, преувеличивая факты. Но это конфликт интересов: ситуация, а не поведение.

Вы можете думать по-другому. Например, я получил два чека, частично имеющих отношение к фармацевтической индустрии. Десять лет назад, когда мне было двадцать с лишним, *Guardian* выдвинул меня на премию ассоциации британских популяризаторов науки 2003 года. Я прибыл туда ночью и выиграл: пьяной походкой подойдя к сцене, я увидел, что премия частично спонсировалась GSK наряду с некоторыми досточтимыми научными организациями. Бормоча, я взял этот чек. Затем в 2011 году я провел две неоплачиваемые беседы с ассоциациями литературных «негров», поясняя, как их работа наносит вред пациентам. Я часто веду такие «беседы в логове льва» перед группами, чью работу я критикую – злобными шарлатанами, журналистами, учеными, медиками и так далее, – поясняя, какой вред приносит их деятельность, и часто собираю хорошие истории от взволнованных членов организации. Когда литературные «негры» попросили меня в третий раз провести ту же самую беседу, потратив один день на дорогу из Лондона, я извинился и сказал, что занят. Они предложили деньги, я взял их и провел еще одну аналогичную беседу.

Подыгрываю ли я литературным «неграм»? Думаю, вряд ли, но вы можете не согласиться.

Итак, с моей точки зрения, важно иметь ясность насчет значимости конфликта интересов, но также не выпадать из реальности и не шуметь. Чтобы понять, как много значит конфликт интересов, нам нужен всего один базовый простой пример: в целом имеют ли ученые и врачи с каким-либо значимым конфликтом интересов более благоприятную для индустрии точку зрения, чем те, которые не имеют конфликта интересов? Мы уже видели на самых первых страницах этой книги, что *испытания*, спонсируемые индустрией, имеют тенденцию показывать более положительные результаты. Сейчас мы говорим о следующем уровне, когда люди обсуждают результаты чьих-либо исследований, взвешивают сильные и слабые стороны или пишут авторские статьи, передовицы и т. д. В подобных материалах приурочены ли заключения авторов к масштабу спонсирования индустрией? Ответ, как вы можете предположить, да.

Как мы видели, лекарство против диабета росиглитазон имеет интересную и разнообразную историю. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и

лекарственных веществ и производитель, GSK, не привлекли внимание к тому факту, что лекарство вызывало повышенный риск серьезного побочного действия на сердечно-сосудистую систему. Недавно лекарство сняли с рынка, после продаж на миллиарды долларов, из-за проблем, отмеченных учеными. Но законодатели ничего не могли сделать. Одна группа исследователей недавно подняла все научные документы, в которых говорилось, связан ли росиглитазон с повышенным риском сердечных приступов.¹¹² А точнее, они выявили, что во всех 202 документах цитировалась и комментировалась одна из двух ключевых публикаций по данному вопросу: мета-анализ Стива Ниссена, показывающий, что росиглитазон действительно увеличивает количество сердечных приступов; и ЗАФИКСИРОВАННОЕ испытание, в котором говорилось, что лекарство было годным (хотя вас может встревожить тот факт, что данное испытание довольно рано прекратилось). Документы, в которых обсуждались эти факты, относились к любой мыслимой категории: очерки, письма, комментарии, передовицы, инструкции и т. д. Поскольку в них обсуждалась связь между росиглитазоном и сердечными приступами и цитировался один из двух документов, их учитывали.

Примерно половина авторов имела финансовый конфликт интересов. И, анализируя результаты, мы сделали печальный, но предсказуемый вывод: вероятность финансового конфликта интересов с производителями диабетических препаратов в целом и с компанией GSK в частности у людей, которые думали, что росиглитазон безопасен (или, чтобы было абсолютно ясно, которые оптимистично оценивали риск сердечного приступа после приема данного лекарства), была в 3,38 раза выше, в сравнении с людьми, чья точка зрения по поводу безопасности лекарства была пессимистичной. Вероятность наличия финансового интереса у авторов, дающих положительные рекомендации лекарству, была, аналогичным образом, в три с половиной раза выше. Когда анализ был ограничен статьями-мнениями, связь прослеживалась еще сильнее: вероятность финансового интереса у людей, рекомендующих лекарство, была в шесть раз выше.

Важно внести ясность по ограничениям «эмпирического» документа, подобного этому, и продумать альтернативные объяснения наблюдаемой взаимосвязи, как мы сделали бы с исследовательским документом, показывающим, например, что люди, которые едят много фруктов и овощей, дольше живут. Люди, которые едят много овощей, имеют тенденцию к обладанию лучшим здоровьем, и есть высокая вероятность, что они по всем параметрам ведут более здоровый образ жизни, и многие из этих параметров отношения к поеданию овощей не имеют, вероятно, поэтому они не умирают дольше. Аналогично, в случае с благосклонностью к росиглитазону и наличием финансового интереса: может быть, вы покупаете продукцию компании, или работаете на нее, или получаете от нее грант *после* того, как у вас выработалось благоприятное для компании мнение о том, хорошее или плохое у нее лекарство. В случае с некоторыми людьми такое может быть; но в более широком представлении, зная, как финансовые интересы влияют на поведение, трудно поверить в полную невинность этих открытий: и, конечно, это подтверждает факт, о котором нам надо рассказать подробно, факт финансовых сделок людей с этими компаниями.

Как нам быть с этой проблемой? Согласно крайним взглядам, любой, имеющий конфликт интересов в определенной сфере, должен быть вообще отстранен от высказывания своей точки зрения по этой сфере. Радиодиджеям, кстати, предположительно было запрещено принимать «взятки» от звукозаписывающих компаний, и их мир не рухнул (хотя, думаю, радиодиджеи не лишены прочих радостей).

Однако прямой запрет поднимает интересные проблемы. Прежде всего, в некоторых сферах медицины вам придется попотеть, чтобы найти экспертов, которые никогда не работали с индустрией. Здесь мы должны сделать паузу на минуту, чтобы напомнить себе, что мы на самом деле думаем о фармацевтической промышленности и людях, которые в ней работают. Хотя эта книга посвящена проблемам, моей целью является добиться того, чтобы фармацевтика была надлежаще регламентированной и прозрачной до такой степени, чтобы ученые сотрудничали с ней с позитивом и энтузиазмом. Не бывает медицины без

медикаментов; компании могут производить великолепную продукцию и работать с людьми, которые сфокусированы на завершении проекта с прибылью. Какими бы неприятными вы ни видели некоторые аспекты этого мира, он может быть очень интересным.

Также странным было бы направлять наше разочарование на отдельно взятых врачей и ученых, когда они всего лишь в течение трех десятилетий выполняют задание правительства: идите вон и работайте с индустрией. С 1980-х годов, с акта Бея – Доула в США, помогающего ученым зарегистрировать патенты на их идеи, до стремления Тэтчер помочь «университетским предпринимателям», ученым непрерывно говорили, что они должны объединяться с индустрией и искать коммерческое применение ее продукции. Было бы абсолютной дикостью сбрасывать со счетов всех этих ученых.

С прямым запретом существуют другие проблемы. Даже если вы можете найти экспертов без конфликтов, иногда люди, которых вы больше всего хотите послушать, это представители индустрии, которые создали новые медикаменты, например. И как только вы начнете слушать их коммерческие предложения, вы столкнетесь с новой проблемой. Иногда, несмотря на *крайнюю* коварность сферы, может оказаться полезным поговорить с людьми индустрии с огромными конфликтами интересов, без ссылок на источник, о применении медикаментов.

Журналисты знают, что информация не для печати, остающаяся за кадром, из внутреннего источника, чью историю они пытаются понять, может быть крайне ценной. Иногда человек из индустрии может говорить более откровенно, но без ссылок, с комитетом по утверждению лекарственных средств, который не публикует свой протокол. Мне рассказали историю об одном именитом профессоре медицины, который сейчас на полный рабочий день задействован в разработке лекарств и который однажды сказал комитету по утверждению лекарственных средств: «Все знают, что это дерьмовое лекарство, и оно не продержится и двух лет, и вы бы избавили меня от суеты, если бы убили прямо сейчас». Я говорю это не для того, чтобы убедить вас в том, что нам следует разрешить секретность в регламенте. Не думаю, что нам следует это делать. Я говорю это для того, чтобы вы могли все объективно оценить.

В некоторых случаях в журналах выражается мнение о том, что индустрии просто не надо доверять, даже когда все продекларировано и правила, затем, были созданы в соответствии с этим. В журнале *JAMA*, например, несколько лет назад приняли решение о том, что не будут принимать исследования, оплаченные индустрией, если не будет предоставлен независимый специалист по статистике, анализирующий результаты, помимо специалиста, предоставленного индустрией. Это интересная оговорка – она подразумевает, что черная магия творится в анализе, – и это вызвало интересную суматоху. Стивен Эванс – выдающийся специалист по статистике, работающий в одном здании со мной: он честный эксперт по выявлению подделок и трогательно отзывчивый христианин (истинный), судя по тому, как он говорит о бесчестных ученых, которых разоблачил. Он спорит, что мы не можем сбросить со счетов работу отдельных профессионалов на основании того, что наблюдается связь между работой на индустрию и предоставлением субъективных результатов:

Представьте себе, что биомедицинские журналы прибегли к новой политике, требующей, чтобы все авторы Западной Европы или Северной Америки проходили процедуру стандартной независимой экспертизы, но авторы других стран – независимую экспертизу с дополнительными препятствиями. Эта политика может показаться нечестной, но представьте, что журнал заявил: исследования показали, что среди статей из других стран гораздо сильнее преобладает подделка, субъективность и халтура.¹¹³

Я думаю, скорее всего, он прав, и мы должны судить каждую статью по ее заслугам, хотя мне немного хочется, чтобы он оказался неправ. Также интересно отметить, что после того, как журнал *JAMA* ввел правило по «независимому специалисту по статистике»,

количество оплаченных индустрией испытаний, опубликованных на его страницах, значительно снизилось.¹¹⁴

В целом, единый подход к конфликтам интересов гласит о том, что они должны скорее декларироваться, чем объявляться вне закона, и для такой политики существуют две причины. Прежде всего, мы надеемся, что она позволит читателю решать, субъективен ли кто-то; а во-вторых, есть надежда, что она поспособствует смене поведения. Когда я говорю, что врачам следует вынуждать размещать в приемных и на рабочих столах на видных местах заметки о том, от каких именно компаний они получали деньги и услуги и какие именно лекарства производят эти компании, это частично обосновано тем, что хоть немного, но врачам будет стыдно. Солнечный свет – мощное средство дезинфекции, что было доказано во многих других сферах. В Лос-Анджелесе простое размещение в окнах всех ресторанов оценки по состоянию гигиены на кухне привело к повышению стандартов. А статистика по автомобильной безопасности привела к тому, что потребитель стал требовать более безопасные автомобили.

Однако в случае с медициной декларация более сложна, чем обычный рейтинг гигиены или безопасности, потому что не всегда ясно, что следует декларировать. Конфликт интересов, в конце концов, выходит далеко за пределы простых выплат фармацевтической индустрии отдельным врачам. В США – это прозвучит странно для читателей в Великобритании – онкологи получают больше денег, если будут лечить своих пациентов при помощи внутривенных инъекций, а не простыми таблетками: свыше половины общественного дохода онкологов приносит назначение химиотерапии, итак, есть место для конфликта интересов. Аналогичные проблемы могут возникнуть в Великобритании при том, что врачи общей практики управляют бюджетом на своей территории и имеют выгоду от некоторых предоставляемых ими услуг. И аналогичные проблемы могут возникнуть, когда люди пишут о лечении, которое они предоставляют, даже там, где нет корпоративного вмешательства, просто из смутного чувства профессиональной лояльности.

В одном исследовании, например, рассматривали, считалось ли в научных статьях, что радиотерапия идет на пользу пациентам, у которых удалена определенная часть опухоли, но стадия онкологии не известна: 21 из 29 специалистов по радиотерапии считал, что ее нужно проводить, в сравнении с 5 из 34 врачей-консультантов других специальностей.¹¹⁵ Аналогичная двойственность наблюдается, например, и при оценке риска кардиологических операций с отключением сердца и так далее. Поразительно некрасиво вели себя поборники скрининга рака груди, которые преувеличивали преимущества и скрывали вред (такой как медицинские риски от ненужных процедур для женщин, которым неправильно поставили диагноз), просто потому что были страстно преданы процедуре.

Теоретики конспирации – которые, естественно, находили проблемы в медицине – пошли дальше и построили замки в облаках с огромным количеством перекликающихся рассказов о конфликтах интересов. Для них все время кто-то субъективен по любым вопросам, потому что у кого-то сестра работает в правительстве или потому что где-то в университете, где кто-то работает, лицо, с которым этот некто, вероятно, никогда не встречался, имеет мнение по вопросу, которое могло бы быть выгодным индустрии. Теоретики конспирации затем все это объявят секретом, *намеренно* утаенным, тогда как в реальности никто, вероятно, не предполагал таких продуманных и тонких фантазий.

Итак, в большинстве случаев, если только это приемлемо, ученые и врачи имеют тенденцию сосредотачиваться на получении деклараций по основным финансовым интересам, часто всего за последние три года, а эти экзотические и смутные элементы оставляют в покое. Некоторые действительно заходят дальше. Штат журнала *BMJ* часто декларирует членство в политических партиях и прочих организациях, что замечательно, но когда вы отходите от темы денег, вас заносит на территорию, где вы ощущаете себя оккупантом в чужой личной жизни; более того, по мере того, как все становится более поверхностным, решения о том, что декларировать, становятся более произвольными, и

возможно, вы еще сильнее дезориентируетесь, что декларировать, а что нет. Поскольку молодые люди все меньше и меньше заботятся о секретных настройках в Facebook, возможно, в будущем для всех наступит радикальная прозрачность информации.

Но у нас есть еще один нерешенный вопрос. Принимают ли люди во внимание конфликт интересов, когда читают чьи-либо заявления? Факты свидетельствуют, что да. В испытании от 2002 года были произвольно отобраны 300 читателей из базы данных научного журнала. Они были разделены на две группы.¹¹⁶ Обеим группам была направлена копия краткого отчета, описывающая то, как боль при опоясывающем герпесе могла оказать значительное влияние на быт пациента; но каждой группе выдали слегка разные версии. Читатели первой группы увидели документ с измененными именами авторов и декларацией конкурирующих интересов, указывающий, что они являются сотрудниками фиктивной компании, занимающейся лечением этого симптома, и потенциально у них имеется запас товара по этой проблеме. Читателям второй группы отправили тот же самый документ, но вместо информации о трудоустройстве авторов и о запасах товара там было утверждение о том, что авторы *не имели* конкурентных интересов. Затем людей в каждой группе просили оценить исследование по шкале от одного до пяти баллов с точки зрения интереса, важности, релевантности, ценности и правдоподобия. 59 % анкет вернулось (процент удивительно высок), и результаты были ясны: люди, которым сказали, что авторы имели конкурентные интересы, думали, что исследование было значительно менее интересным, важным, релевантным, ценным и правдоподобным.

Итак, понятно, что людям есть дело до конфликтов интересов. И по этой причине специфические финансовые отношения с фармацевтическими компаниями обычно декларируются в научных статьях. Кажется, система действует довольно хорошо, но даже когда о конфликтах заявляют четко, это может быть указано только в научной статье, а не в последующей вытекающей из нее работе, такой как инструкция или обзорная статья. В одном исследовании от 2011 года взяли репрезентативный образец мета-анализов – систематических конспектов всех испытаний в сфере – и посмотрели, описываются ли там конфликты интересов отдельных испытаний, которым подводится итог. Из двадцати девяти рассмотренных мета-анализов только в двух докладывалось о спонсорах включавшихся туда испытаний.¹¹⁷ Это является ясным доказательством того, что мета-анализы – читаемые многими и значимые документы – просто умалчивают об этом важном вопросе.

Нам должно быть ясно, что декларация конфликтов не является финальным пунктом, и, как любое вмешательство, она может иметь побочные эффекты, которые, как минимум, нужно рассматривать наряду с основной прибылью. Например, некоторые спорили, что вынужденное раскрытие конфликта интересов приведет к тому, что врачи займутся «стратегическим преувеличением»,¹¹⁸ зная, что их высказывания будут проигнорированы, если будет предположение, что они действуют как подставные лица. Это подтверждается фактами из литературы по поведенческой экономике, хотя только психологическими экспериментами, проведенными в лабораторных условиях.¹¹⁹ Также на них может оказать влияние чувство «морального разрешения»: поскольку вы заявили о своем интересе, вы можете свободно давать субъективные советы, потому что реципиент предупрежден. Это интересные идеи: в целом, я бы лучше раскрыл информацию.

Но это детали. У меня есть сильное подозрение, что когда вы увидите масштаб этой проблемы, вы будете слегка поражены. В недавнем соцопросе в США рассматривали старших врачей. 60 % заведующих отделениями получали деньги от индустрии за то, что выступали в качестве консультантов, спикеров, являлись членами консультативных советов, директорами и т. д.¹²⁰

ProPublica, некоммерческая организация журналистских расследований в США, выполнила потрясающую работу в рамках кампании «Доллары для врачей», создав огромную, публично доступную базу данных по оплатам врачам.¹²¹ Отдельные фармацевтические компании были вынуждены разместить эту сведенную воедино информацию на своих веб-сайтах, в основном, после проигрыша судебных дел. На

настоящий момент ProPublica агрегировала данные на суммы свыше 750 миллионов долларов от таких компаний, как AstraZeneca, Pfizer, GSK, Merck и многих других. Последняя часть информации содержит детали по обедам: итак, могу сказать вам, что д-р Эмерт из Уэст-Холливуд поел на 3065 долларов, а оплатила ему обед компания Pfizer в 2010 году, и это всего один произвольно взятый пример.¹²² Но тогда как для меня это просто любопытство, для пациентов и прочих людей в США эти данные явились озарением, показав силу информации, собранной в одном месте, где ее можно найти и проанализировать. Любой человек может последить за своим врачом и посмотреть, сколько он прикарманил, к ужасу и злости врачей по всей стране. И любой может понаблюдать за группой врачей, увидеть, какой кошмар за этим скрывается: в целом, деньги получали 17 700 врачей, а 384 из них получили больше 100 000 долларов США.

Более того, оказалось, университеты по всей стране понятия не имели, что происходит на их собственных площадках, пока им не предоставили четкую информацию. Когда в Университете Колорадо, Денвер, увидели, что свыше дюжины их старших преподавателей получали деньги за рекламные речи, там совершили полное обновление политики конфликтов интересов.¹²³ Вице-канцлер дал четко понять: «Мы просто собираемся сказать, что не будем втягиваться в эти [связанные с непрерывным медицинским образованием] спикерские бюро, потому что они в основном маркетинговые». В некоторых местах университетскую политику повседневно игнорировали. Пять членов факультета в Стэнфорде попались на получении денег за лекции, проплаченные индустрией, и против них были возбуждены дисциплинарные дела.¹²⁴

База данных также дала возможность увидеть, какие типы оплачивались индустрией.¹²⁵ При перекрестной проверке врачей, бравших большую часть денег, судя по записям в дисциплинарном производстве, только в 15 самых крупных штатах было обнаружено 250 врачей, против которых были предприняты санкции в связи с ненадлежащим прописыванием лекарств, занятием сексом с пациентами или не обеспечением надлежащего ухода за больными; 20 врачей имело два или более приговора или взыскания за врачебную небрежность, или предупреждение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ за неверно проведенные исследования, или уголовные судимости и так далее. Три разные фармацевтические компании заплатили одному ревматологу 224 163 долларов всего за 18 месяцев, чтобы он проводил беседы с другими врачами. Это происходило, несмотря на то что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ ранее приказало ему прекратить «живую или сбивающую с толку» рекламу аналгетика под названием целебрекс, считая, что он минимизировал риски данного лекарства и рекламировал его для нелегального применения. Компания Eli Lilly платила анестезиологу 84 450 долларов в год, хотя его порицал больничный совет за проведение ненужных инвазивных процедур и тестов с нервными тканями своих пациентов. Компании Eli Lilly и AstraZeneca заплатили 110 928 долларов врачу, который был замечен в неэтичном и непрофессиональном поведении, ненадлежаще прописывая аналгетики, вызывающие зависимость, и получил от больничного совета несколько лет испытательного срока. И так далее. Большая часть компаний признала, что они не устраивали проверки ни на что подобное. Это довольно критичное суждение о врачах и компаниях, действующих в темных кулуарах медицины.

Примечательно, что эта прозрачность, кажется, меняет поведение и уже есть доказательства того, что выплаты врачам от индустрии начали снижаться с того момента, как они стали более видимыми публике через сайт организации ProPublica.¹²⁶ Досадно, в некотором смысле, думать, что на поведение врача можно воздействовать, просто предав огласке то, что он делает, но для многих это оказалось реальным, и мы должны от души поаплодировать этим изменениям. Итак, Веена Энтони, профессор медицины, получила как минимум 88 000 долларов от компании GSK в течение 2009 года за рекламные речи.¹²⁷ Теперь она говорит, что отказалась от них, опасаясь, что могут подумать пациенты: «Вы же не хотите, чтобы о вас создалось впечатление, что [на вас] может повлиять хоть что-

нибудь, что дает компания».

Ее тревога говорит о многом: врачей волнует то, как общественность может отреагировать на такую информацию, особенно на рынке здравоохранения в США, где у пациентов есть большой выбор. Когда вы принимаете лекарство, вы хотите знать, что оно самое безопасное и эффективное, выбранное для вас на основании самых надежных фактов. Информированные потребители могут избегать врачей, которые пользуются обучением и гостеприимством индустрии, поскольку это – как вы видели – меняет выбор лечения пациентов. В США скоро вступит в силу новый закон об открытости врачей, и гораздо больше информации станет доступной, таким образом, пациенты смогут выяснить, связан ли их врач с индустрией.

Ваша вера в то, что скоро мы вступим в ту же самую эру радикальной прозрачности в Великобритании, простительна: пациенты делают выбор на основе имеющейся информации о том, является ли их собственный врач независимым и благонадежным. С 2013 года, наконец, новые нормы практики Английской ассоциации фармацевтической промышленности говорят о том, что все фармацевтические компании должны публично декларировать суммы, выплаченные врачам за оказание услуг: эта цифра включает в себя оплату спикеру, консультации, членство в консультационном совете и спонсорство для посещения собраний. Эта попытка встречалась под фанфары, было заявлено, что она является предвестником новой эры прозрачности.¹²⁸ В праздничных газетных заголовках восклицали: «Фармацевтические компании обязаны декларировать все выплаты, совершенные врачам, с 2012 года».

Но даже если мы закроем глаза на то, что стартовая дата новой эры уже передвинулась по времени, по непонятным причинам, с 2012 на 2013 год, новые нормы предполагают наличие гораздо более серьезной проблемы. Это еще одна имитация решения проблемы, и, несмотря на то что это последнее, что мы рассмотрим в данной книге, развитие идет по тому же сценарию, который мы уже видели. Международный комитет редакторов медицинских журналов обещает, что будет публиковать только предварительно зарегистрированные испытания (они этого не придерживались, хотя все вели себя так, будто проблема была улажена) по новым правилам Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, требующим совершать публикацию в течение года (не в принудительном порядке, хотя все ведут себя так, будто проблема улажена), подстраиваясь под странноватую регистрацию клинических испытаний в Евросоюзе (инструмент создания прозрачности, чья суть держалась в секрете почти десять лет), и еще очень многое.

Чтоб понять, почему нормы столь дефектны, вам придется копнуть глубже освещения в печати, потому что Английская ассоциация фармацевтической промышленности обозначила «Декларацию всех выплат врачам» с таким надуманным софизмом и лукавством, что на самом деле сложно вкратце объяснить этот план простым языком: реальность слишком далека от того, что ожидает любой здравомыслящий человек. Нормы просто требуют, чтобы компании декларировали общую сумму, которую они выплатили всем врачам. Достаточно ли это понятно? Нет: это звучит так, будто фармацевтические компании будут сообщать, сколько они выплатили каждому врачу, потому что это как раз та очевидная вещь, которую нужно сделать. Но я сказал «всем врачам»?

Попробую еще раз: каждая компания должна просто продекларировать две цифры на одном листе бумаги, вот и все. Одна сумма – общая сумма денег, выплаченная всем врачам в Великобритании за год, состоящая из многих десятков миллионов фунтов; остальные цифры должны отражать, сколько было сделано отдельных выплат. А теперь ясно? Вероятно, с примером будет проще. Представьте себе, что одна фармацевтическая компания заплатила 10 000 фунтов доктору Шиллу, 20 000 фунтов доктору Студжу и еще произвела 998 прочих равных выплат еще 998 разным врачам. В конце года эта декларация скажет вам следующее: «Мы заплатили 12 миллионов фунтов, разделив их между 1000 врачей».

Это не имеет смысла, неинформативно и ни о чем нам не говорит вообще.

Могли бы мы создать базу данных самостоятельно, на пустом месте? На самом деле

нет, потому что нам не хватает культуры гласности и исковых производств по фармацевтическим компаниям, итак, у нас нет правовой среды для получения информации такого рода, как та, которую курировала организация ProPublica. Можно попытаться вычислить, кто из ученых и врачей брал деньги, очень грубо, из деклараций, которые отдельные врачи и ученые предоставляют в конце каждой научной статьи, но это делается только в случае релевантности специфической сферы исследования этой самой работы. В результате информация о ресурсах из данного источника будет представлять собой неполные отрывки деклараций; более того, в этих декларациях редко бывают какие-либо цифры. Поскольку некоторые люди просто работают на любую компанию, создавая впечатление универсального обязательства без предпочтения, это может очень сильно запутать (но даст дополнительное преимущество, поскольку вы будете выглядеть как очень популярный эксперт).

Информация о ресурсах из деклараций в научных журналах также ничего вам не скажет о большом количестве врачей, которые не занимаются научной работой, но которые принимают пациентов и являются «ключевыми фигурами» в своей местности или в своей профессиональной сфере и которым фармацевтические компании платят большие суммы денег, чтобы они обучали других врачей; это ничего не скажет вам о клинических врачах, которые пользуются гостеприимством; и это ничего не скажет вам о том, встречается ли ваш врач общей практики с медицинскими торговыми представителями и получает ли деньги за присутствие на конференциях. По существу, мы не знаем ничего о том, какие врачи что берут.

В идеале нам нужна централизованная регистрация личных и финансовых интересов в фармацевтической индустрии: она может быть произвольной или обязательной, и многие годы люди рекомендуют создать такую систему, но этого никогда не произойдет. Вы могли заметить, что самые звездные фигуры в политике медицины – люди, награжденные медалями, состоящие в комитетах Королевского колледжа – это люди, которым придется обойти все это, а часто они являются теми самыми лицами, которые получают самый высокий доход от работы с индустрией.

Будет хорошо, если врачи, читающие это, примут к сведению урок, усвоенный в последние годы журналистами насчет телефонного шпионажа или членами парламента насчет их затрат: просто потому что вы думаете, что это нормально – просто потому что вы знаете, что все это делают, – это не значит, что непосвященные лица согласятся с вами, когда это обнаружится. В Германии в рамках расследования от журнала *Stern* полиция обыскала квартиры 400 медицинских торговых представителей и 2000 медицинских служебных помещений, обнаружив, что врачи на постоянной основе получали деньги и подарки (как мы знаем). В 2010 году двух немецких врачей осудили и приговорили к году тюрьмы за получение взяток для прописывания лекарств одной фармацевтической компании, на основании того, что это вводило в заблуждение страховую компанию, которая, безусловно, оплачивала это лечение.¹²⁹ 66 % случаев мошенничества в Америке было связано с фармацевтической промышленностью и с проблемами по вопросам маркетинга или ценовой политики.¹³⁰ Компания Pfizer согласилась выплатить свыше 60 миллионов долларов, чтобы утрясти вопрос с делом об иностранных взятках в судах США, и несколько других фармацевтических компаний оказались в центре внимания по аналогичным расходам. Те вещи, которые всегда воспринимались врачами как норма, постепенно дают почву для серьезных обвинений.

Но, конечно, конфликт интересов бывает не только у врачей и ученых: и это финальная часть нашей долгой печальной истории.

Прежде всего, эти вопросы выходят за пределы медицины. В октябре 2011 года австралийская газета *Australian* запустила серию «Здоровье нации», спонсируемую австралийским медицинским институтом.¹³¹ Таким газетам деньги даются для того, чтобы купить благоволение, создать более тесные отношения и сделать так, чтобы в будущем им было сложнее затрагивать щекотливые вопросы. Поскольку газеты не имеют культуры

декларирования таких пожертвований, для этого не предусмотрен стандартный слот в конце статьи, как в научном журнале, поэтому их часто пропускают незамеченными, это как бесплатные отпуска для авторов, которые пишут о путешествиях. Вдобавок ко всему, фармацевтические компании часто оплачивают журналистам присутствие на научных медицинских конференциях, включая отели и перелеты, и взамен просят посетить идущие там рекламные мероприятия. У меня есть имена таких, и я назову их вам при личной беседе, но печатать не буду (просто знайте, что у меня есть список).

Но более того, эта проблема проникла в самое сердце самых могущественных медицинских заведений, которые часто становятся зависимыми от поддержки и финансирования индустрии. Это хорошо иллюстрирует недавний случай от организации РМСРА, где больничного представителя компании Lilly расстроили действия врача-консультанта по диабету, который продолжал прописывать лекарства другой компании.

«Мы, в основном, платим вам, чтобы вы использовали инсулин „Ново Нордиск“», – пожаловался он, а затем пояснил, что финансирование образовательных публикаций в медицинском институте вскоре будет «пересмотрено» комитетом грантов и наград компании Lilly¹³² и, вероятно, урезано, поскольку менеджеры отметили, что врач не справлялся с прописыванием их лекарства.

Такие финансируемые должности являются крайне распространенным явлением. Конечно, так и есть: они являются хлебом насущным медицинского образовательного сообщества, потому что большая часть исследований оплачивается индустрией, и многие из них проходят в университетах. Все ли эти публикации опасны? Конечно, нет. В крайних случаях происходят ужасные скандалы – известные судебные дела с такими людьми, как Дэвид Хили, Нэнси Оливери и прочие, – и врачей выгоняют из университетов за критику компаний. В бытность молодым врачом на раннем бесславном этапе клинической научной карьеры мне бы, вероятно, стоило бояться гораздо сильнее, чем сейчас. Но судьба отдельных людей, которые выражают свое мнение, является только частью проблемы. Истинная история здесь скрыта: врачи и ученые, читающие эти истории открытого запугивания, решают никогда не оказывать давление на главу своего отделения, никогда не разочаровывать спонсора, никогда не высказывать сомнений по поводу целесообразности определенных обязательств перед индустрией в своем научном объединении. В каждом случае, вы можете быть уверенными, отдельным людям это подавалось под соусом небольшой уступки, необходимой для поддержания большого проекта на плаву, говорилось, что это на благо департамента, пациентов и вообще каждого.

Помимо университетов существуют другие важные медицинские учреждения, такие как членские организации и профессиональные объединения, все они по-своему имеют дело с индустрией. Вот произвольный подбор примеров со всего мира. В Америке в 2009 году общество кардиологов получило 7 миллионов долларов, половину своей прибыли, от индустрии.¹³³ Американская академия аллергии, астмы и иммунологии получила 40 % своего дохода от индустрии.¹³⁴ Американская академия педиатрии официально поддерживает грудное вскармливание, но получает порядка полумиллиона долларов от компании Ross, производителя молочной смеси Similac¹³⁵ (логотип компании Ross даже появляется на обложке журнала Американской академии педиатрии «Руководство молодой матери по грудному вскармливанию»). Журнал *British Journal of Midwifery* рекламирует порошковую молочную смесь, а компании, производящие детскую молочную смесь, проводят «тренинговые дни» для акушеров в больницах по всей Великобритании, которые хорошо посещаются, потому что они бесплатные. Американская академия питания и диетологии спонсируется компанией Coca-Cola.¹³⁶ В 2002 году американский колледж кардиологии благодарил компанию Pfizer за 750 000 долларов, компанию Merck за 500 000 долларов и так далее.¹³⁷

Выплаты этим группам не подпадают под закон об открытости врачей 2013 года и его эквиваленты в Великобритании. Положение дел вызывает сильное беспокойство, и это не только эстетическая проблема: эти организации проводят международные конференции и

устанавливают для своих членов этические нормы. Более того, они создают инструкции, которым следуют во всем мире, а их создание часто требует обращения к субъективным суждениям, особенно там, где факты немногочисленны. В одном исследовании 192 авторам 44 инструкций задали вопрос о том, получали ли они от индустрии деньги, и, в среднем, четверо из пяти ответили «да».138

Это грандиозная сложная проблема, и сама по себе она не решится. Нам нужно очень тщательно продумать, как с ней справиться.

Что можно сделать?

1. Все врачи должны заявлять обо всех выплатах, подарках, актах гостеприимства, бесплатном обучении и так далее своим пациентам, коллегам и в орган центральной регистрации. Традиционный срез должен проводиться за прошедшие три года, но мы можем решить увеличить этот период. Мы должны показать этот контент в своих клиниках пациентам и позволить им решить, приемлема ли такая деятельность.

2. Фармацевтические компании должны декларировать все выплаты врачам в центральной базе данных, называя каждого врача, указывая выплаченную ему сумму и назначение этой суммы. Это сделает возможной перекрестную проверку и облегчит декларирование.

3. Правительство должно создать публичную национальную базу данных выплат компаний врачам и обязать врачей и компании декларировать там абсолютно всё. Пока она создается, кто-то еще может сделать произвольную базу.

4. Закон об открытости врачей в США является хорошей стартовой моделью для законодательства: компании будут вынуждены декларировать, кому они дали денег, сколько и какого числа, а также к какому лекарству относилась проплата. Такая информация, выставленная врачами на всеобщее обозрение в приемных, как раз хорошо подошла бы.

5. Правила в отношении конфликта интересов очень сильно различаются в разных заведениях, и в Великобритании их никогда не пересматривали. В США эту работу провела американская ассоциация студентов-медиков. Ее веб-сайт www.amsascorecard.org является образцом для всех нас; там проранжировано 100 заведений по правилам в отношении конфликта интересов: по получению подарков, консультациям, встречам с медицинскими торговыми представителями, оказанию индустрией поддержки в получении образования и так далее. Для этого используется прозрачная методология и дается суммарная оценка каждого заведения от А до F. Честно, глядя на все это, мне хочется плакать.

Заключение: усовершенствованные данные

Возможно, вы ощущаете потрясение, и я не могу вас винить. Нам следует взять минутку на подведение итогов, подумать над тем, как управленцы индустрии могут защитить себя, а затем выработать для себя правила, как все исправить.

Для меня ключом ко всей этой истории является недостающая информация. Ненадлежащее поведение в отделах маркетинга неприятно, но оно уже получило общественное порицание, потому что эти проблемы ощутимы: скрытые выплаты, сбивающие с толку сообщения и очевидно нечестные методы работы. Это видно даже неопытному глазу. И все-таки, несмотря на всю неутешительность, эти извращения фактов может преодолеть любой хороший врач. Если вы перейдете прямо к реальным фактам и почитаете систематические обзоры высококачественных испытаний, все искажения и раскрутка от медицинских торговых представителей и «ключевых фигур» будут просто бесполезным неадекватным шумом.

С недостающей информацией дела обстоят по-другому, потому что это отравляет колодец, из которого пьют все. Если надлежащие испытания никогда не проводились, если испытания с отрицательными результатами утаивались, тогда мы просто не можем знать истинного воздействия лекарств, которые мы применяем. Никто не может это обойти, и не

существует врача-эксперта со специальным доступом к секретным запасам фактов. С недостающими фактами мы все гребем в одной лодке, и мы сбиваемся с курса. Я повторю еще раз, ведь это очень важно: в сфере медицины факты, полученные в результате исследований, не являются чем-то абстрактным. Факты необходимы для того, чтобы принимать реальные решения, и когда нам дают некачественные данные, мы принимаем неправильные решения, которые приводят к боли, страданиям и смерти таких же людей, как мы с вами.

Через мгновение мы посмотрим, что можно сделать: потому что существуют простые способы, способные всему этому положить конец и колоссально улучшить уход за пациентами, глобально и почти без затрат, если, конечно, пациенты и политики захотят за них побороться. Но перед этим мне бы хотелось взглянуть на то, что скажет фармацевтическая индустрия в ответ на эту книгу.

Прежде всего, я уверен – вероятно, после кое-каких презрительных высказываний в мой адрес, – будет обвинение в проявлении избирательного подхода. Будет несправедливо заявлено, что я сосредоточился на редких и исключительных случаях. На это я бы предложил вам вспомнить о главе этой книги, основанной на систематических обзорах, где суммируются все факты, когда-либо собранные по данному вопросу. Вернитесь назад и посмотрите, если хотите. По нашей наилучшей оценке, половина клинических испытаний остается неопубликованной, и эти данные не из рассказа или анекдота: они из самого свежего систематического обзора, содержащего результаты всех исследований, когда-либо проводимых по этому вопросу. А в тех случаях, где мы прошли по отдельным позорным случаям – таким как пароксетин или «Тамифлю» или орлистат, – мы просто прикрыли словесным одеянием весьма уродливую плоть.

Итак, я уверен, учитывая факты, изложенные в этой книге, вы согласитесь, что это систематические проблемы; и просто проигнорировать их будет большим позором или даже бесчестьем. Более того, там, где фактов не хватало – а это случалось нечасто, – я все объяснял очень понятно, я излагал, какую работу нужно проделать, чтобы заполнить эти пробелы. Например: лекции «ключевых фигур», оплаченные индустрией, являются одним из самых важных способов обучения квалифицированных врачей на сегодняшний день, а два десятка лет назад исследование по методу «тайного покупателя» выявило, что эти лекции систематически давали субъективную информацию. Факт того, что подобное исследование не повторялось за последние пять лет, является позором индустрии и моей профессии. Это не повод для торжества и, безусловно, никого не освобождает от ответственности.

Следующей тактикой, можно быть уверенными, потому что мы это уже видели, будет ссылка представителей индустрии на их инструкции. Посмотрите на все эти километры и килограммы правил, на эти огромные офисы, набитые управленцами: это одна из самых отслеживаемых индустрий в мире, скажут они, утопая в бюрократии. Но, думаю, мы доказали, что эти нормы права просто не работают. Правила по регистрации испытаний игнорировались; правило Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, касающееся публикации результатов в течение года, соблюдалось только для пятой части испытаний; нормы международного комитета редакторов медицинских журналов по литературному «рабству» – нелогично – разрешали литературное «рабство» и так далее. Эти нормы были протестированы, и мы увидели, что они не действуют.

Но самой опасной тактикой является то, что индустрия продолжает утверждать: все эти проблемы в прошлом. Это наносит глубокий вред, потому что повторяет ущерб всех фальсификационных решений проблем, который мы наблюдали в этой книге. И это повторяющаяся картина категорического отрицания, которая позволяет проблемам продолжаться.

Самым светлым окном, освещающим эту стратегию, является ответ индустрии на самый свежий публичный скандал. В июле 2012 года компания GSK была оштрафована на 3 миллиарда долларов за гражданский и уголовный обман после признания виновности в

широком спектре выплат за незаконную рекламу прописываемых лекарств и неспособности предоставить данные по безопасности препаратов. Полный список фактов обширен – всю эту информацию можете просмотреть на веб-сайте департамента юстиции, – но методы, используемые GSK, будут очень хорошо знакомы вам на настоящий момент.

Компания подкупала врачей подарками и проявлением гостеприимства; она платила врачам миллионы долларов за посещение собраний и за выступления на них, происходило это на шикарных курортах; она использовала, по словам департамента юстиции, «торговых представителей, мошеннические консультативные советы и, предположительно, программы непрерывного медицинского обучения (СМЕ)». Она скрывала информацию об антидепрессанте пароксетине. Она занималась скрытой рекламой и незаконной выплатой денег за применение лекарства против астмы адваир, лекарства против эпилепсии ламиктал, лекарств против тошноты зофран, велбутрин и т. д. Ко всему прочему, она делала фальшивые и сбивающие с толку заявления о безопасности своего лекарства против диабета росиглитазон; она спонсировала образовательные программы, где говорилось о благотворном влиянии этого лекарства на сердечно-сосудистую систему, тогда как в реальности даже на этикетке, подготовленной Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, указывались риски; но самое убийственное, с 2001 года по 2007 год компания скрывала показатели безвредности росиглитазона от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ.¹

Сначала представители индустрии сказали, что эти проблемы не касались практики в Великобритании. Но это не так. GSK – британская компания с головным офисом в Великобритании. В «Шестерке экспонатов» судебных документов США вы найдете коллекцию публикаций в СМИ, в которых представлена реклама лекарств GSK не «по показаниям». Первая история – хвалебная речь о препарате против курения зибане, взятая из *Guardian*, британской газеты, и написанная доктором Роджером Хендерсоном, врачом общей практики из Великобритании, который много пишет для британских газет (заходя сегодня на его сайт, я вижу, что он также рекламирует себя в качестве пиар-консультанта фармацевтической индустрии). Следующей в этой кипе доказательств является еще одна британская газета *The Times* со статьей под заголовком «Сейчас у нас появилось чудесное средство: может ли одна таблетка облегчить депрессию, помочь сбросить вес и отказаться от курения?» В *Daily Mail* задают вопрос: «Является ли этот антидепрессант новым лекарством для снижения веса?» Аналогичную историю рассказывает *Sun*. Большая часть мошенничества GSK имеет отношение к продажам пароксетина, который был также, вы помните, предметом расследования в Великобритании на протяжении четырех лет.

По нашей вине были совершены эти действия, и если они не были здесь выявлены, так это потому, что мы недостаточно старались: это малоизвестный факт в Великобритании, но в США корпоративные разоблачители получают процент от любых штрафов, которые они взыскивают. Это политика, предназначенная для заинтересованных людей, чтобы они выступали со свидетельством корпоративного преступления, и она эффективна. Между членами небольшой группы разоблачителей случая с GSK разделят, грубо говоря, 600 миллионов долларов. В Великобритании разоблачителей выгоняют и затыкают.

Но это было не единственной тактикой. Затем индустрия заявила, что всё это в прошлом. В собственном пресс-релизе GSK было заявлено о том, что это было в «другой эре». Стивен Уайтхед, глава Английской ассоциации фармацевтической промышленности (который ранее работал пиарщиком в GSK, Barclays и алкогольной промышленности), сказал: «Мировое фармацевтическое сообщество фундаментально изменилось за последние годы; мы попытались исправить ошибки, совершенные нами в прошлом».

Чтобы изучить это заявление – даже если мы отложим в сторону большое количество фактов, предложенное в этой книге, – полезно отследить людей, которые были в главных ролях в GSK в период доказанного обмана, а затем посмотреть, где они сейчас. Крис Виебахер из GSK был изолирован постановлением суда: сейчас он исполнительный директор Sanofi, третьей по величине фармацевтической компании в Европе. Жан-Пьер Гарнье был

исполнительным директором GSK с 2000 по 2008 год, всего четыре года назад: сейчас он председатель Actelion, швейцарской фармацевтической компании.² Также в суде особо упоминался Лафмин Морган, который отвечал за маркетинг и продажи в GSK в течение 20 лет: Морган продолжал работать на GSK по 2010 год.³

Итак, GSK и Английская ассоциация фармацевтической промышленности заявляют, что эти проблемы в прошлом, однако мы видим следующую картину: один из штрафов был назначен в 2007 году за сокрытие показателей безвредности лекарства, которое было выведено с рынка только в 2010 году; две самые ключевые фигуры судебного разбирательства сейчас стоят у руля европейских фармацевтических компаний; а еще одна ключевая фигура по маркетингу в GSK прекратила работать в компании всего два года назад.

Но на этом все не завершается. Ричард Сайкс был главой GlaxoWellcome с 1995 по 2000 год и председателем GSK с 2000 по 2002 год, когда происходили многие из этих актов мошенничества. Сейчас он является председателем Имперского медицинского колледжа национальной системы здравоохранения и председателем королевского института в Лондоне, самого старого и именитого учебного заведения. Это больше, чем что-либо другое, иллюстрирует, до какой степени этот мир может внедряться в науку и медицину Великобритании – прямо до самых глубин.

Чтобы прояснить ситуацию, добавлю, что Ричард Сайкс является не единственным примером, просто меня крайне ограничили в указании медиков, попавших в платежную ведомость индустрии, не из соображений доброты или лояльности, но по причине того, что когда вы начинаете, остановка становится необоснованной. Джон Белл, оксфордский профессор медицины, президент академии медицинских наук, работает с Roche, а эта компания по-прежнему удерживает информацию по «Тамифлю», как вы видели. Марк Портер из передачи *Case Notes with Mark Porter* на радио BBC 4 получал деньги от компании Eli Lilly, представляя их видео по сиалису в рамках «кампании по осведомленности о заболевании». Вот бессмысленные, банальные лотерейные примеры: игнорируйте их, забудьте их имена, потому что они являются нормой.

Штраф компании GSK тоже не является отдельным инцидентом. Компания Eli Lilly была оштрафована на 1,4 миллиарда долларов в 2009 году за продвижение препарата против шизофрении оланзапина без учета его предназначения по инструкции (правительство США говорит, что компания «обучила своих менеджеров пренебрегать этим законом»). Компания Pfizer была оштрафована на 2,3 миллиарда долларов за рекламу анальгетика бекстра, позже изъятого с рынка по соображениям безопасности. Компания Abbott была оштрафована на 1,5 миллиарда долларов в мае 2012 года за нелегальную рекламу препарата депакот, позволяющего контролировать агрессию престарелых людей. Компания Merck была оштрафована на 1 миллиард долларов в 2011 году. Компания AstraZeneca была оштрафована на 520 миллионов долларов в 2010 году.

Это очень большие суммы: штраф компании Pfizer в 2009 году был самым крупным уголовным штрафом, когда-либо присуждавшимся в США, пока его не опередила выплата компании GSK. Но когда вы рассмотрите эти суммы вместе с прибылью тех же самых компаний, станет ясно, что эти штрафы не более чем талон за нарушение правил парковки. За расчетный период покрытия GSK 3 миллиардов долларов продажи росиглитазона принесли 10 миллиардов долларов, пароксетина 12 миллиардов долларов, велбуртина 6 миллиардов долларов и так далее.⁴ Вот таблица цен акций GSK за прошедший год: решайте сами, видите ли вы какое-либо влияние штрафа в 3 миллиарда долларов и дела об уголовном обмане в июле 2012 года.

Итак, это не единичные случаи, они происходят не на заморской земле, и, почти определенно, они не являются делом прошлого, потому что многие из них случились недавно, а связанные с этим люди по-прежнему находятся вокруг нас и занимают очень высокие должности.

Теперь позвольте мне рассказать кое-что из своей личной жизни. Я знаю людей, которые работают в различных фармацевтических компаниях, потому что я ботаник, а

ботаники занимаются биотехнологией. Я беседую с этими друзьями, и люди, которым я доверяю, рассказывают мне, будучи безнадежно пьяными на вечеринках, что Эндрю Уитти, нынешний глава компании GSK, занявший пост в 2008 году, милый и честный человек. Они говорят, он хочет работать правильно. Он стучит кулаком по столу и твердит о честности. И я полностью готов поверить в то, что это правда.

Но также это абсолютно не соответствует действительности: потому что это серьезный мировой бизнес здравоохранения, оказывающий влияние на каждого из нас. Мы не можем позволить, чтобы поведение фармацевтической индустрии раскачивалось, как маятник: сначала было удручающим, через минуту стало приемлемым, яростно колеблясь в различных компаниях в разное время, при том, что наши шансы на получение надлежащей информации вечно зависят от того, насколько *мил* человек, стоящий у руля.



Нам нужны четкие нормативы, понятный публичный аудит, чтобы обеспечить проверку на соответствие и оформить ее документально. И это нужно применить к каждому без исключения. Нам, помимо прочего, следует помнить, что фармацевтические компании конкурируют между собой и что они играют по правилам, которые устанавливаем мы как общество. Если правила позволяют действовать извращенно, компании почти вынуждены играть в грязные игры, даже если сотрудники знают, что их действия морально неверны, и даже если они хотят действовать правильно.

Это особенно хорошо иллюстрируется недавним эпизодом в Австралии. Правительство выпустило обзор на тему, как регулировать фармацевтический маркетинг. В этом обзоре даны четкие рекомендации по политике предотвращения сбивающих с толку и опасных практик, и эти новые правила поставили бы все компании в один ряд с наилучшим кодексом практики, которому уже следуют члены австралийского медицинского университета, основного органа индустрии. Но в декабре 2011 года правительство отклонило этот обзор. Индустрии предоставили возможность свободно совершать хитроумные сделки, и за этим последовала явная критика непосредственно от самих фармацевтических компаний. Зачем бы кто-то придерживался лучшей практики в произвольном кодексе? Прессрелиз, выпущенный австралийским медицинским университетом, был жестоким и честным: «наши компании [потеряют] преимущества, ведя себя правильно».⁵

Через минуту мы взглянем на то, как хорошие правила выглядели бы на практике (это не сложная проблема для решения) и что могут для этого сделать отдельные люди. Мы также можем более активно подумать над будущим медицины в эпоху «больших фактов», когда факты производятся дешевле и легче, чем когда-либо ранее.

Но сначала нам потребуется вспомнить, что это касается не только ликвидации проблемы, начиная с настоящего момента.

Потому что, даже если мы отложим в сторону продолжающийся неуспех индустрии и

законодателей в улаживании этих проблем, пациенты по-прежнему страдают каждый день из-за действий фармацевтической индустрии, осуществленных в течение последних нескольких десятилетий. Недостаточно того, что компании просто пообещают измениться в будущем (а они этого даже не произносили). Если индустрия хочет исправить прошлые ошибки, ей понадобится предпринять серьезные шаги сегодня, чтобы запустить обратный процесс, способный нивелировать вред, причиненный предыдущими действиями.

Готовимся к действиям

Прежде всего нам потребуется полная открытость, и я говорю это, исходя не из каких-то мимолетных высказываний о правде и примирении. В настоящее время в медицинской практике используют лекарства, попавшие на рынок несколько десятилетий назад, и данные об их эффективности собирались в 1970-х, как минимум. Сейчас мы знаем, что вся эта база данных систематически искажалась фармацевтической индустрией, которая намеренно и избирательно скрывала результаты испытаний, которые ей не нравились, тогда как положительные результаты публиковались.

Неубедительное допущение того, что это происходило, это не больше, чем нерешительный жест: это самое начало возврата этики индустрии. Ради пациентов нам нужно здесь и сейчас сделать доступными все скрытые испытания. У нас не получится сделать медицинскую практику безопасной, пока индустрия продолжает скрывать информацию. Недостаточно, если компании скажут, что они не будут скрывать информацию по новым испытаниям, *начиная с сегодняшнего дня*: нам нужны данные прежних испытаний, которые до сих пор скрываются, касающиеся лекарств, которые применяются нами каждый день.

Этот материал скрывают в старых соляных шахтах, в безопасных сухих хранилищах-архивах, в огромных громоздких портативных компьютерах 2002 года и в коробках с картотекой. И чем дольше фармацевтическая индустрия будет скрывать от нас данные, тем большему количеству пациентов будет нанесен вред: это затянувшееся преступление против человечества, и оно происходит у нас прямо под носом.

Более того, альтернативы полной открытости не существует. Проведение дополнительных испытаний не поможет: испытания дорогие, немасштабные, и, когда их результаты становятся доступными, мы смешиваем их с существующими результатами когда-либо проводимых испытаний, чтобы получить самый здравый ответ и исключить случайную ошибку. Если мы проведем больше испытаний, мы просто добавим их результаты в существующее озеро информации, которое уже загрязнено.

Фактически, единственный способ обойти индустрию, по-прежнему скрывающую результаты испытаний, – отбросить в сторону всё, каждое испытание, проведенное до того воображаемого момента, когда компании перестанут скрывать результаты (в любом случае, этот момент еще не наступил), а затем начать все заново. Это абсурдное предложение, но его абсурдность затмевает реальное положение вещей, когда мужчины и женщины, сидящие в офисах в Великобритании и во всем мире, довольно хорошо знают, что их компании имеют результаты испытаний, которые по-прежнему намеренно скрываются. Их выбор продолжать скрывать информацию прямо сейчас искажает принятие решений по прописыванию лекарств и наносит ежедневный вред пациентам.

Но потребность в амнистии не завершается получением данных испытаний.

Что предполагается делать, например, с научными статьями, написанными в прошлом литературными «неграми»? Сейчас коммерческие писатели медицинских текстов публично говорят, что эта практика была повсеместной (когда я задаю им вопрос в разговоре: «Разве вам не казалось неправильным платить ученым, чтобы они подписались под вашими статьями?»), они глупо улыбаются и пожимают плечами). Фармацевтические компании тоже были вынуждены признаться, что они это делали, после бесконечных разоблачений, ставших возможными благодаря утечке информации, и уничижительных судебных дел по отдельным

лекарствам. Но это только островки: мы понятия не имеем о полном масштабе бедствия, и, самое главное, мы понятия не имеем, *какие* научные статьи были заказными, потому что большая часть этих характеристик не была объявлена.

Промышленность в наши дни признает, что «оснастила» научную литературу и что такая практика широко распространена. Но это годится только частично: сейчас, пожалуйста, предоставьте список литературы, которая была фальсифицирована. Кое от чего формально потребуется отречься, но, по меньшей мере, давайте вернемся назад, прокомментируем литературу и увидим, какие научные статьи были тайно написаны людьми, проплаченными индустрией. Давайте посмотрим, какими были планы на незаявленные публикации. В качестве самого минимума назовите нам, кто из ученых был «гастролирующим автором», вклад которого ограничился именем, иллюзией независимости, репутацией университета, в обмен на чек. Расскажите нам, сколько денег вы им заплатили; но, что самое важное, назовите нам их имена, чтобы мы знали, как судить их остальные работы.

Медицинская научная литература не похожа на газетные публикации: это не набросок сиюминутных событий или завтрашняя обертка. Научные статьи остаются надолго. Многие исследования, порожденные литературными «неграми», по-прежнему считаются каноническими, их будут широко цитировать, а их содержимое будет использоваться на практике через пять, десять, двадцать лет. Так работает медицина, основанная на фактах, и именно так она и должна работать: мы полагаемся на опубликованные исследования, когда пишем учебники и принимаем решения. Недостаточно просто сказать, что вы не будете пользоваться бесчестной практикой литературного «рабства» в будущем: нам всем нужно знать, какие статьи вы фальсифицировали в прошлом, прямо сейчас, чтобы предотвратить ваши пагубные действия. Пациенты тоже заслужили того, чтобы получить эту информацию.

Итак, если мы хотим найти какой-то смысл в той каше, в которую фармацевты – и представители моей профессии – превратили научную литературу, нам нужна полная и четкая декларация всех искажений по исследованиям, по литературному «рабству» и по всей прочей деятельности, описанной в данной книге, чтобы предотвратить их непрекращающийся вред. Второго пути здесь нет, и нет ничего почетного в уклонении от вопроса.

И мы должны быть уверены, что эта практика не повторится. Подробности о том, как это сделать, есть в конце каждого раздела этой книги, но основы списка требований ясны.

Нам необходимо предотвратить проведение плохо спланированных испытаний. Нам нужно обеспечить публикацию всех результатов испытаний в течение года после их проведения самое позднее. Нам нужно оценить соблюдение всех правил. Нам нужны крайне суровые наказания для компаний-уклонистов, и нам нужно добиться личной ответственности врачей и ученых, потворствующих в сокрытии данных испытаний. Что касается распространения информации, нам нужно удостовериться в чистоте этого процесса, чтобы врачи, пациенты и заказчики медицинских услуг имели доступ к объективным сводкам. Из фактов, представленных в этой книге, ясно, что фармацевтическая индустрия ведет двойную игру при распространении информации – удивляться этому было бы абсурдно, – не важно, посредством рекламы или медицинских торговых представителей, литературного «рабства» или подкупа людей или проведения образовательных программ для врачей. Исправить нужно многое.

Итак, что сделали сильные мира сего среди представителей британской медицины, чтобы помочь всем нам избавиться от этой коррупции и систематических недоработок? В 2012 году ключевые должностные лица в медицине подготовили совместный документ от имени Управления, названный «Руководство по сотрудничеству между профессиональными медицинскими работниками и фармацевтической индустрией». Этот документ был совместно одобрен Английской ассоциацией фармацевтической промышленности, департаментом здравоохранения, Королевским колледжем терапевтов, медсестер, психиатров, врачей общей практики, журналом *Lancet*, британской ассоциацией медиков,

конфедерацией национальной системы здравоохранения и так далее.

Там не распознаются серьезные проблемы, которые мы рассмотрели в этой книге. Фактически, всё наоборот: там делается ряд утверждений, которые, фактически, неверны.

Документ открывается утешительным заявлением: «Возможности могут оказаться утраченными или от них могут отказаться, потому что ложные представления, произрастающие из исторических практик, больше не приемлемы или потому что для нескольких отдельных лиц характерны действия, нетипичные для рабочих отношений между медицинскими работниками и индустрией». Но, как мы видели, «исчезнувшие» испытания, литературное «рабство» и искажения в маркетинге – системные проблемы, и они не улажены.

В документе заявляется о переходе к жесткому контролю всех испытаний и к обязательному размещению их результатов на публичном домене. И вновь мы знаем, что это неправда: даже с новым законодательством Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ от 2007 года, требующим публиковать результаты в течение года под страхом штрафа в 10 000 долларов в день, по лучшей на сегодняшний день оценке, только одна компания из пяти отчитывается в течение года (и ни на одну штраф никогда не налагался). В документе говорится о том, что медицинские торговые представители «могут быть полезным источником информации для медицинских работников». И вновь я не понимаю, почему Королевский колледж, британская ассоциация медиков, департамент здравоохранения и конфедерация национальной системы здравоохранения почувствовали потребность в повторном подтверждении этого положения врачам Великобритании от имени индустрии, когда факты показывают, что медицинские торговые представители активно разрушают практику прописывания лекарств. Но здесь вы столкнетесь с противодействием, пытаясь заставить верхушку медицинских учреждений воспринять серьезно эти вопросы.

Даже подробности весьма своеобразны. В документе заявляется – в поддержку точки зрения, выгодной индустрии, – что стоимость выведения нового лекарства на рынок составляет 550 миллионов фунтов. Эта мифическая и преувеличенная цифра проистекает из исследования десятилетней давности, спонсированного индустрией. Оно повлекло за собой столь много гротескных допущений, что породило большое количество критической литературы, и даже популярную книгу «*The \$800 Million Pill*» в 2004 году. Чтобы дать вам почувствовать, как была получена эта цифра, укажем несколько деталей: рассматривался только узкий ряд необычайно дорогих лекарств; факт того, что затраты на научные исследования облагаются налогом, игнорировался; и, что самое дикое, не была даже принята во внимание «альтернативная стоимость капитала» (это означает: «мы потеряли в зарплате, не инвестируя свой бюджет по исследованию и развитию в акции других компаний, которые бы выросли в цене»). Все эти факты имеют отношение к явлению, которое экономисты – даже местные бухгалтеры небольших фирм – назвали бы «двойной бухгалтерией», потому что исследование и развитие тоже приносят финансовое вознаграждение. Люди оценили истинную стоимость в десятую часть той суммы в 550 миллионов фунтов, или в четверть, или, при более пристальном изучении, в пять раз меньше этой суммы. Я не говорю вам точную стоимость, чтобы не открыть еще один сложный вопрос: я просто скажу, что цифра очень странная для того, чтобы все эти органы мимоходом ее одобрили.

Но я отхожу от темы.

Больше всего тревожит то, что этот документ был подписан сильными мира сего медицины Великобритании, и в нем говорится: «Индустрия играет важную роль в обеспечении медицинского образования». Это говорится без цитирования фактов, в свете всего, что мы знаем о маркетинге, спонсируемом индустрией.

Здесь я еще раз хочу прояснить: я думаю, это здорово, что врачи, ученые и люди от индустрии должны работать вместе над исследовательскими проектами. Лекарства изготавливаются коммерческими организациями, это реальность, и часто они производят хорошие лекарства. Обсуждение исследовательских знаний, и потребностей, и озарений –

это замечательно, в рамках целенаправленной и контролируемой работы.

Утверждение «Индустрия играет важную роль в обеспечении медицинского образования» предполагает абсолютно другую сферу влияния. Но я превзошел сильных мира сего в медицине Великобритании, которые подписали этот документ в 2012 году, и я снова их перечислю: Английская ассоциация фармацевтической промышленности, департамент здравоохранения, Королевский колледж терапевтов, медсестер, психиатров, врачей общей практики, журнал *Lancet*, британская ассоциация медиков, конфедерация национальной системы здравоохранения.

Вот как далеко мы стоим от людей моей собственной профессии, пытающихся вникнуть в суть того, что происходит и что требуется сделать. Поэтому мне нужна ваша помощь. Но перед тем как мы дойдем до того, что вам нужно сделать, вот вам еще одна последняя странность.

В 2012 году было заявлено, что предполагается совместная работа врачей общей практики с фармацевтическими компаниями для определения лечения пациентов. Английская ассоциация фармацевтической промышленности составила руководство по «совместным рабочим соглашениям» при поддержке департамента здравоохранения, и предвидение налицо: «Популярные сферы совместной работы, которую вы, возможно, захотите рассмотреть, включают идентификацию пациентов, которым не поставили диагноз, рассмотрение нежелательных пациентов, улучшение ситуации с приемом пациентами медикаментов и перепрофилированием лечения».

Проясню до конца ситуацию: это случилось в период, когда структура национальной системы здравоохранения находилась на стадии разрухи и работу по планированию медицинских услуг взяли на себя местные группы семейных врачей, многие из которых очень умны, но не обучены либо недостаточно обучены и не имеют опыта в предоставлении услуг для всего населения (по планам, которым сопротивляется даже Королевский колледж врачей общей практики). Какой бы ни была ваша точка зрения на политику национальной системы здравоохранения, ясна одна вещь: приглашение фармацевтических компаний принять участие в разработке медицинских услуг в то время, когда эта сфера находится в состоянии изменения и затем внезапно ее передают в управление людям, не имеющим достаточного опыта, кажется очень опасным.

И в последующие годы: приглашаем торговых представителей просмотреть ваши списки пациентов и выбрать тех, которые, как они думают, должны принимать лекарства компании. Это побивает рекорд всех проблем, которые мы указали в документах в связи с сомнительной деятельностью медицинских торговых представителей; тогда как наблюдение за выздоровлением пациентов совместно с персоналом фармацевтической компании вызывает большие сомнения по поводу соблюдения конфиденциальности пациентов. Не знаю, будете ли вы довольны, если ваш врач будет просматривать вашу медицинскую историю вместе с местным торговым представителем из GSK, Merck, Pfizer, Roche или любых других компаний, фигурирующих на страницах этой книги. Думаю как минимум надо спросить вашего разрешения.

Вот и конец нашей истории.

Все эта путаница находилась прямо у нас перед глазами. Проблема не решена и поныне, потому что является комплексной и потому что люди, которым мы бы обычно доверили справиться с этой технической проблемой, подвели нас. Правительству, сильным мира сего в медицине – ключевым фигурам Королевского колледжа, факультетов и научных обществ – известно всё, что вы только что прочитали. Им абсолютно точно это известно, и они, по каким-то своим причинам, остаются безразличными. В некоторых случаях, например с законодательством, они активно конспирировались.

Трудно вообразить себе глубину их предательства, учитывая такое большое количество институтов и профессий. Конечно, это история взяток, но, более того, это история халатности, лени, банальной собственной заинтересованности и, в каких-то случаях, бессилия. Нас подводят люди из высшего эшелона моей профессии уже много десятилетий в

вопросах жизни и смерти, и, как в случае с банками, мы внезапно открываем ужасающую реальность. Никто не взял на себя ответственность, никто не был уверен в себе, но все знали, что что-то не так.

У нас есть одна, хоть и маленькая надежда: это вы.

Что можно сделать

Если вас встревожило прочитанное в данной книге, есть несколько предложений относительно того, что вы можете сделать.

В конце каждой главы есть подробные пункты о том, что требует изменения, я надеюсь, вы их перечитаете. Здесь я все показал крупным планом, каждый найдет что-нибудь для себя. Изменение – процесс сложный, особенно когда проблемы размыты и глубоко укоренены в культуре мощной индустрии и профессий: необходимо лоббировать врачей и группы пациентов, как и политиков, и это отражено ниже.

Каждый

Первое, что вы могли бы сделать, написать своему врачу или кратко упомянуть свои опасения при встрече. Выразитесь ясно: я не думаю, что вам нужно тратить ценное личное время в клинике на политический конфликт со своим врачом. Однако, если врачи будут знать, что пациенты озабочены этими проблемами, они будут более склонны воспринять их серьезно, и достаточно будет сделать это мимоходом. Многие уже очень этично ведут себя по этим вопросам в любом случае, поэтому они могут найти ваши тревоги приободряющими. Вы можете захотеть сделать несколько вещей.

Вы можете захотеть задать вопрос:

- Например, вы можете захотеть узнать, пользуется ли ваш врач гостеприимством фармацевтической компании и проходит ли спонсируемое обучение.

Вы можете захотеть более четко сформулировать свое желание:

- Например, если вы считаете недопустимым, чтобы ваш врач просматривал вашу медицинскую историю вместе с торговым представителем фармацевтической компании, вы можете на всякий пожарный убедиться, что он об этом знает.

Вы можете захотеть попросить:

- Например, вы можете предложить разместить в приемной список взаимодействий с индустрией, как это было предложено ранее в этой книге.

Также существуют стандартные мероприятия, который каждый может использовать для лоббирования политиков. Хорошо было бы затронуть то, что вы считаете ключевыми проблемами, со своим представителем парламента, но не существует ясного законодательства на этапе подготовки (фактически, крайняя противоположность тому, что вы видели).

Если у вас есть время, у вас будет явная потребность в *нахождении оснований для предъявления обвинений организаторам*. В настоящее время не существует группы, организующей реальную публичную кампанию по проблемам, поднятым в этой книге. Я буду поддерживать список вовлеченных организаций на страницах «Bad Pharma» на сайте badscience.net, но по состоянию на настоящий момент эти группы маленькие и сфокусированные скорее на профессионалах, чем на пациентах или публике. Вы можете захотеть предложить свою поддержку, финансовую или ободрение со стороны, даже если вы не профессионал сферы здравоохранения.

Наконец, поскольку изменение законов является сложным делом, мне бы хотелось увидеть сообщения от *политиков*, знатоков, которые знают, как работает правительство, с предложениями о том, как можно с помощью законодательства урегулировать некоторые поднятые здесь проблемы.

В этот момент нам следует остановиться, чтобы упомянуть знахарей: альтернативных терапевтов, продающих витамины и гомеопатические средства, которые в честных испытаниях ведут себя так же, как плацебо. Эти люди используют даже еще более грубые маркетинговые трюки, чем описанные в этой книге. Люди этого бизнеса часто делают вид, что их ремесло каким-то образом теснит фармацевтическую индустрию. Если они вообще получают выгоду от справедливого гнева, который люди ощущают в связи с проблемами, о которых вы здесь читали, тогда это происходит за счет искренней конструктивной деятельности. Продажа неэффективных сахарных таблеток не является значимой ответной мерой против неспособности урегулировать проблемы с фармацевтической индустрией.

Пациенты

В центре этой истории находятся пациенты, и у них сильные позиции. Прежде всего, я надеюсь, вас попросят принять участие в испытании на какой-нибудь стадии вашего заболевания: испытания – единственный метод узнать, что работает, а что нет. В целом они безопасны и спасают жизни. Существуют четыре простых вопроса, которые вам надо задать об испытании, и если вам по какой-либо причине откажут, мне бы хотелось об этом услышать.

1. Попросите письменную гарантию того, что испытание было публично зарегистрировано до того, как набрали пациентов, и спросите, где вы можете это посмотреть.

2. Попросите письменную гарантию того, что основной результат исследования будет опубликован максимум в течение одного года по окончании испытаний.

3. Спросите имя ответственного человека.

4. Спросите, будет ли вам, как участнику испытаний, предложена копия отчета, где описаны результаты.

Если у вас затяжная медицинская проблема, будет группа пациентов с такой же проблемой и вести ее будут люди, имеющие искренний интерес к проблеме пациентов. С некоторыми из этих групп существуют проблемы, как описано выше, и вы можете на них ссылаться, но я бы настоятельно рекомендовал вам другой путь: вы можете к ним присоединиться и затем вдохновить эти группы на лоббирование компаний, с которыми у них сложились отношения.

Например, существует одно важное письмо, которое каждая группа пациентов с определенной проблемой должна отправить в каждую фармацевтическую компанию в мире. Там должен быть простой вопрос: «Мы живем с этим диагнозом: есть ли что-то, что вы от нас скрываете? Если да, расскажите прямо сейчас». У этого письма имеется две цели. Если мыслить оптимистично, оно может спровоцировать декларацию: кто-нибудь может раскрыть ранее скрываемые данные, и это улучшит качество ухода за пациентами. Но если у них есть что-то, чем они не хотят поделиться, тогда вы все равно делаете нечто ценное: вы создаете напряжение; вы вынуждаете кого-то принять на себя ответственность за введение вас в заблуждение; и вы ставите четкий штамп с датой на продолжающееся бесчестие компании. Если компания отрицает сокрытие информации по испытаниям по вашему заболеванию сегодня, в 2012 году, и выпускает пресс-релиз, гласящий «Сейчас всё поменялось», но затем ее ловят в 2014 году, вы наверняка будете знать, что в 2012 году эта компания по-прежнему хотела обманывать пациентов и причинять им вред.

Группы пациентов

Группы пациентов могут сделать гораздо больше, и я бы настоятельно рекомендовал этим группам встречаться и обсуждать, как они могут участвовать в решении проблем,

описанных в этой книге. В настоящее время, например, никто не отслеживает недостающие результаты испытаний: итак, несмотря на то, что у нас есть огромный реестр, заполненный деталями по продолжающимся испытаниям, никто не привлекает внимание к испытаниям, которые завершены, но не опубликованы. Нам следует помнить, что именно благодаря независимым ученым, которые провели исследования, поддавшись мимолетному порыву, выяснилось, что только одно из пяти испытаний соответствовало заявленным требованиям нового закона Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ от 2007 года. Отсутствие надлежащей централизованной проверки относительно скрытых результатов испытаний является катастрофическим разрушением информационной архитектуры медицины, основанной на фактах, но поскольку это не исправлено, группы пациентов находятся в сильной позиции для выполнения этой работы.

Они могут действовать как наблюдатели собственной сферы, отслеживать регистры, смотреть на даты завершения испытаний, а затем искать публикации. Если исследователи не опубликовали результаты за год, группы пациентов сначала должны назвать их – поскольку народ за это сильно «укусит», что может в будущем поменять их поведение, – затем связаться с ними и попросить информацию, которая улучшит лечение членов этой группы. Если существуют группы пациентов, желающие взяться за решение этой проблемы, я буду счастлив поработать с ними, так же как многие другие врачи и ученые.

Врачи

Медикам, с моей точки зрения, нужно гораздо больше думать и говорить об этих проблемах, делиться знаниями, действовать. Это может означать целый ряд вещей, что обсуждалось ранее в этой книге: отдельные люди могут избежать маркетинга индустрии; продекларировать своим пациентам все, что они должны; отказаться от бутербродов и бесплатных перелетов и так далее. Они также могут поддерживать контакты со старшими специалистами в своих профессиональных сообществах и королевских колледжах, могут попытаться воодушевить их на отказ от текущих опасных положений, которые занимает большинство.

Медицинские школы

Медицинские школы могут научить студентов-медиков, как опознать ложную информацию в фармацевтической индустрии, и, в частности, объяснить, как работает маркетинговая технология. Некоторые факты показывают, что студенты США, обученные этим техникам, в состоянии лучше определить искажения в рекламных материалах, а это требует гораздо более сосредоточенной работы: нынешнее поколение врачей-практикантов будет работать в сфере медицины как минимум в течение последних трех десятилетий, без какого-либо дальнейшего формального преподавания. Если мы не апробируем их, их будет обучать индустрия, с одобрения правительства и – читая последний совместный документ – с одобрения каждой именитой медицинской организации в Великобритании. Если существует какая-то надежда на защиту медицинской сферы от технических искажений, используемых в качестве маркетинговых технологий индустрией, молодых врачей нужно обязательно обучать, чтобы они могли их идентифицировать.

Литературные «негры»

Коммерческие писатели медицинских текстов – и международный комитет редакторов медицинских журналов – нуждаются в том, чтобы их смешные инструкции кто-нибудь поменял, потому что все знают, что они по-прежнему допускают литературное «рабство». Коммерческим медицинским писателям нужно объявить амнистию, чтобы они могли выставить напоказ каждую статью и каждого литературного «негра», которому когда-либо платились деньги. Сделать это нужно из этических соображений для защиты пациентов. Они так не сделают, а могли бы.

Юристы

В США у отдельных лиц и государства больше возможностей предпринимать действия против тех, кто наносит им вред, и в первую очередь это касается финансового мошенничества. Фармацевтические компании не являются здесь единственной мишенью, и многие недавно спорили, что статьи, написанные литературными «неграми» тоже являются прекрасной возможностью.⁷ Если пациенту нанесли вред, когда врач положился на содержание статьи, которая была тайно подделана, тогда коммерческие писатели медицинских текстов должны нести за это ответственность. Более того, ученые, которые позволили подставить свои имена под этими статьями, несмотря на то, что принимали минимальное участие в их создании, часто за деньги, тоже могут понести наказание. Если научная статья используется системой государственного медицинского страхования или в государственной программе медпомощи в США, чтобы оправдать использование лекарственных средств не по зарегистрированным показаниям, но в последствии оказывается, что эта статья была написана литературными «неграми» или ее содержание было искажено, тогда снова авторы могут понести наказание за этот акт обмана, за уголовное преступление государственного значения. Также необходимо рассмотреть законы против откатов, чистым прецедентом является то, что первая поправка конституции США по свободе печати не покрывает мошенничество. Это быстро могло бы стать интересной перспективой.

Редакторы журналов

Редакторы журналов в настоящее время являются вратарями медицинских фактов, и они пропустили мяч. Все журналы должны декларировать свой доход от индустрии в полном объеме, и ни один журнал не должен уклоняться от публикации первоначальных результатов испытаний: эта практика сбивает врачей с толку и наносит вред пациентам. Во всех журнальных статьях, освещающих незарегистрированные испытания, должно быть открыто заявлено об этом факте, а международный комитет редакторов медицинских журналов должен публично объявить, что не смог урегулировать эту практику, чтобы остальные знали, что с этим нужно справляться.

Фармацевтическая индустрия

Здесь нужно о многом рассказать, и многое уже сказано в этой книге, но я хотел бы особо заострить ваше внимание на том, что на индустрию работает много хороших людей. Есть вероятность того, что из-за структуры компании хорошие люди зачастую не понимают, что принимают участие в проектах, которые в целом наносят великий вред. Я настоятельно рекомендую вам ознакомиться с деятельностью вашей компании, с истинными подробностями любых судебных разбирательств против нее и критикой в научной литературе.

Я также настоятельно рекомендую вам становиться борцом за справедливость во всех случаях, когда что-то делается неправильно. Использовать при этом нужно три основных рычага, в порядке нарастания мелодрамы. На простейшем уровне вы можете должным образом задействовать секретность, написать анонимный блог, объясняя, что вы видите ежедневно: банальные мягкие искажения, просьбы найти файл с данными и выбрать оттуда все куски, которые создадут благоприятное впечатление о препарате вашей компании, неофициальные советы по продажам, которые давали вам как медицинскому торговому представителю, и так далее. Затем я был бы рад получить «утекшую» специфическую информацию, пришлите ее naben@badscience.net (но, пожалуйста, не отправляйте мне конфиденциальную информацию с вашего рабочего электронного адреса). Наконец, многие из вас, читающие эти строки, имеют доступ к большому количеству данных или документов, которые могут изменить жизнь пациентов и помочь предотвратить непрекращающиеся страдания и вред. Я бы предпочел сброс данных в масштабе военных протоколов США по Ираку и Афганистану, и, если быть честным, я удивлен и разочарован, что этого до сих пор

не произошло. Если вам нужна какая-либо помощь, просто попросите ее: я сделаю все, чтобы вам посодействовать.

Профессиональные группы

Королевские колледжи, факультеты и общества подвели нас. В Великобритании по-прежнему нет профессиональной группы, за исключением крошечного факультета фармацевтической медицины, который восстал и заявил, что сокрытие информации испытаний является неэтичным, аморальным и дает почву для изгнания тех, кто этим занимается. Если этим организациям присуща принципиальность, они это уладят; в том же случае, если старшие члены организации считают, что удержание информации является нормальным и приемлемым, нужно выйти в открытую и сообщить об этом членам организации и пациентам. Я не первый поднимаю этот вопрос, поэтому особо не надеюсь на результат. Если вы член одной из этих организаций, вы можете письменно задать вопрос, почему не существует практики наказания и исключения людей, наносящих вред пациентам при сокрытии информации об испытаниях. Пожалуйста, направьте мне их ответы, а еще лучше просто разместите их онлайн.

Спонсоры

Денег не хватает за пределами исследований, оплачиваемых индустрией. Организации, подобные Национальному институту здравоохранения и качества медицинской помощи, уже выполняют огромную работу, спонсируя исследования по важным вопросам, за которые фармацевтические компании не захотят платить: эта организация оценивает преимущества старых лекарств, например, или старых вариантов лечения, которые не требуют коммерческих продуктов (следует сказать, что я являюсь членом одного из этих спонсирующих комитетов). Но я полагаю, что народные спонсоры в дальнейшем должны иметь два приоритета. Прежде всего, существуют кое-какие выдающиеся информационные пробелы в наших знаниях о том, как индустрия искажает практику прописывания лекарств, и эту сферу фармацевтическая индустрия навряд ли будет спонсировать. Более того, как я указывал в начале раздела о маркетинге: в перспективе медицина, основанная на фактах, должна будет найти новые методы и инструменты для распространения информации, которая уже у нас имеется, среди врачей и людей, принимающих решения. Это требует инновационного сотрудничества между кодировщиками, фармацевтами, библиотекарями, врачами и учеными. Говоря попросту, я всегда расстраиваюсь, что не могу нажать кнопку, когда читаю систематический обзор, чтобы сказать «уведомьте меня, когда эта краткая информация будет обновлена результатами новых испытаний». Если выразиться сложнее, ясно, что нам следует переносить медицинские знания и результаты испытаний в структурированные базы данных и, вероятно, вводить высококачественные контекстуальные советы в рутинный трудовой процесс врачей, поскольку в своих кабинетах они всегда сидят за компьютерами.

Ученые и «ботаники»

Эта книга полна интересной информацией о незатронутых сферах. Нужно провести большую работу по организации медицинских знаний, как это видно из раздела выше, но также есть целая лавина небольших исследований, многие из которых можно выполнить в рамках выпускных квалификационных работ. Проведите аудит фактов по запросам от медицинских торговых представителей, соберите информацию по спонсорству индустрии в вашем медицинском университете, узнайте о политике вашего университета по сокрытию информации об испытаниях (или чего-либо еще), а затем скооперируйтесь с другими медицинскими школами, чтобы получить сравнительную информацию. Поделитесь своими идеями и опубликуйте результаты: мы вас поддержим.

Послесловие: что случилось потом?

Многое произошло за год после того, как впервые была опубликована эта книга. По вопросам недостающих испытаний началось популярное движение, которое способно с вашей помощью привести к настоящим изменениям. Но сначала, может быть, будет полезным посмотреть, как приняли эту книгу. Тогда как описанный здесь красочный идиотизм делает заявку на то, что это рассказы-анекдоты, большинство людей очень здраво отреагировало на эту книгу (за примечательными исключениями). Это не просто книга для чтения, если вы работаете в фармацевтической промышленности или хотя бы в медицине. Эти воинствующие размышления воистину вдохновляют на многое.

Положительная и прагматичная отдача была от медиков и ученых – в письмах, электронных письмах, разговорах и на общественных мероприятиях – было много оптимизма по поводу устранения недоработок. Те, кто относился к этому с опаской, по большому счету имели очень мало серьезных возражений по поводу фактического контекста. Было бы безнравственно обращаться к отдельным лицам в этой книге, тогда как они не могут ответить, но я могу дать вам возможность почувствовать вкус этих сомнений.

Некоторые считали неправильным пугать пациентов, рассказывая им о проблемах в медицине. Я думаю, это вопрос культуры. Существуют два пути, ведущих к «публичной вовлеченности» в науку. Один путь – рассказать всем, какая наука распрекрасная, живописно представляя картинки с молекулами и галактику, взрывы и т. д. Другой путь больше направлен на сотрудничество: обсуждение проблем, слабых мест и сложных задач, чтобы просвещенная публика смогла помочь нам преодолеть барьеры на пути к изменениям. Я точно являюсь сторонником второго пути, в основном потому, что, сталкиваясь по роду своей деятельности со многими пациентами, понимаю, что люди не тупые. Эта книга прекрасно подходит для непрофессиональной аудитории, так как точно описывает слабые места в медицине, которые широко обсуждаются в научных журналах в течение многих лет. Я полагаю, что мы должны делиться проблемами науки, особенно когда не сможем уладить эти проблемы самостоятельно. И я полагаю, что нам нужна помощь людей, чтобы добиться изменений.

Некоторые возражали против тона, в котором написана книга. Один британский врач, занимающий очень высокий пост, – я не буду его называть – спросил, действительно ли было необходимо использовать такие «взрывоопасные» термины, как «страдания и смерть, которых можно было избежать», тогда как правильнее было бы употреблять слова «заболеваемость» и «смертность». Я надолго запомнил этот комментарий, потому что он многое говорит о том, почему вполне устранимые проблемы, описанные на этих страницах, долгое время оставались без внимания: мы позволили абстрактному миру величин эффекта, блегограмм и первичных результатов загородить реальный мир страданий, утрат и смерти.

Это не должно быть сюрпризом. Как и многие врачи, я был откровенно травмирован неким опытом на заре моей карьеры. Когда ты склоняешься над пациентом в реанимационном отделении, пытаешься вернуть к жизни мертвое тело, ты полностью сосредоточен на работе, которой занят. По другую сторону тонкого экрана вы слышите рыдания жены или мужа, знающих, что человек, которого они любят и с которым прожили пятьдесят лет, умирает. Они умоляют персонал сделать все возможное, пытаешься сквозь слезы произнести членораздельно слова. У меня есть воспоминания о том, что я видел в палатах, и я никогда не смогу это забыть, они расстраивают меня даже сейчас. Но все эти моменты связаны с какой-то одной отдельно взятой смертью.

В медицине мы учимся блокировать эти чувства, чтобы быть в состоянии выполнять свою работу. Что касается исследований, тут имеются противоположные проблемы: нам нужно заставить себя придать цифрам то эмоциональное содержание, которое они заслужили. Это справедливо не только для проблем, поднятых в этой книге, это справедливо также для преподавания медицины, основанной на фактах. Вернитесь в начало книги и посмотрите на блегограмму для логотипа Cochrane Collaboration. Эта абстракция говорит об утрате родителей, чьи дети не смогли дышать и умерли, и сюда включается весь ужас и горе,

поломанные отношения и боль. Никто, кто рассматривал эту блегограмму на занятиях в медицинской школе, не испытал и одной сотой того, что чувствуешь, когда говоришь всего одной матери о том, что ее ребенок мертв: тем не менее график отображает то же самое страдание, но в большем масштабе.

Вот почему вместо «смертности» и «заболеваемости» я всегда буду использовать более подходящие слова «страдания» и «смерть». Потому что только у них есть маленький шанс подтолкнуть нас к чувствам, которые мы должны испытывать. Вот так мы преодолеем безалаберность и привнесем улучшения.

Еще один комментарий приходил, в основном, от врачей, работающих в фармацевтической индустрии. Еще раз повторюсь, мы должны понимать, что это хорошие и мыслящие люди, если говорить об отдельно взятых специалистах. Они почувствовали себя уязвленными, оспаривая, что в этой книге выказано слишком мало доверия людям, которые в течение последних 30 лет, особенно в Великобритании, пытались уладить эти проблемы, но у них не получилось. В ответ на это я не могу не указать на текст: в разделе «Журналы регистрации исследований» эти провальные попытки описаны достаточно понятно для непрофессионального читателя. Успешный переход первичного законодательства в США к тому, чтобы все результаты публиковались на clinicaltrials.gov в течение года после проведения исследований, и последующий провал в применении и контроле этого закона являются гораздо более значительными, чем восхитительные, но провальные попытки некоторых людей в Великобритании в 1990-х. Надеюсь, однажды они опубликуют историю своей борьбы: я ее прочитаю. Менее склонные к размышлениям люди из индустрии иногда заявляли: «Как вы можете говорить, что эти проблемы наносят вред пациентам, когда лекарства всегда должны быть лучше, чем плацебо, если они хотят попасть на рынок?» Это выдает поразительное отсутствие амбициозности, но дает объяснение. Я думаю над тем, как люди могут оправдывать рекламу посредственных лекарств. Давайте представим два варианта лечения: оба стоят одинаково, но одно спасает шесть жизней из ста, а другое восемь. Какое лечение вы предпочтете? Они оба лучше, чем ничего. Рассматривая эту проблему с высоты птичьего полета, я думаю, что лечение, активно наносящее вред, довольно редкое явление. Но опять-таки это низкий уровень амбиций. Зачастую мы выбираем второе по эффективности лекарство из препаратов одного класса вследствие некачественно проведенных испытаний, вообще не проведенных испытаний, отсутствия результатов и субъективного распространения фактов. Где это происходит, страдают пациенты. Конечно, они не находятся в таком затруднительном положении, как если бы жили в Каменном веке. Но они просто попадают в более затруднительное положение, чем могли бы. Если представить себе, что восемь человек привязаны к железнодорожному полотну и очень медленно движущийся локомотив перемалывает их по одному, а я успею отвязать только шесть человек до того, как смогу остановить его и записать на свой счет очко, вы будете справедливо считать, что я искалечил двух человек. В медицине то же самое.

У тех же людей иногда складывалось впечатление, что я недостаточно часто говорил о том, что та же самая индустрия производит хорошие лекарства.

Один врач, занимающий очень высокий пост, сказал по теме отсутствующих испытаний (я цитирую дословно): «Послушай, *сын* , мы хорошо поработали над тем, чтобы уладить эти проблемы за закрытыми дверями. Было ли так необходимо разводиться всю эту суету и пугать народ?» Мы стояли тогда в кабинете, обитом дубовыми панелями. Снова мне приходится сказать: мы не решаем эту проблему за закрытыми дверями. Мы – нет. Нам нужна помощь людей: юристов, государственных служащих, активистов, политиков, журналистов и так далее. Сейчас нам начинают эту помощь оказывать, и мы должны радоваться, потому что мы не справились: мы не смогли вывести эту проблему в приоритетные, и мы не смогли ее уладить. В подобных случаях вы можете вспомнить «Стандарты этики» в группе, занимающейся здравоохранением и медико-биологическими науками, выработанные совместно с Английской ассоциацией фармацевтической промышленности и Королевским колледжем терапевтов. Они создали документы, где

заявлялось (довольно фальшиво) о том, что результаты испытаний теперь доступны и так далее. Медицинскими студентами была проведена масштабная кампания на badguidelines.org, а результат был смешанным, мягко говоря: Медицинская ассоциация Великобритании и журнал Lancet удалили оттуда свои подписи, но остальные нет; и два документа остались онлайн, сейчас с пометкой «в рассмотрении», и длилось это полгода – ничего не происходило. Были посещены почти все организации, подписавшие эти документы, и почти ни в одной не смогли объяснить, как и почему они подписали серию фальшивых документов. В своей книге я неоднократно указывал, что сотрудничество между индустрией и врачами – вещь хорошая (и неизбежная), но существуют риски, которые нужно урегулировать: существует потребность в хорошем руководстве на основе медицины, ориентированной на факты, и очень стыдно, что большая часть именитых организаций в медицине и науке до сих пор не могут этого сделать. Медицинская ассоциация Великобритании сделала официальную попытку на ежегодной конференции в этом году, недвусмысленно заявляя, что отсутствие публикаций результатов испытаний является нарушением норм научной работы. Надеюсь, остальные последуют примеру.

Некоторые представители индустрии обиделись на название книги, но они сильно расслабились, прочитав книгу. Фармацевтическая промышленность действительно наносит вред пациентам. Конечно же, это не всё, что она делает, но мы все должны обсудить тот вред, которого можно избежать. Отчет Фрэнсиса о плохом уходе в британских больницах показал, какой вред может быть нанесен, когда медицинских сотрудников застукали, и они всё отрицают и запутывают вопрос. Если я и жалею об одной вещи, так это о том, что моя книга – в любом случае, по названию – слишком много говорит об индустрии. Я так считаю не потому, что название волновало людей, работающих в фармацевтических компаниях, а потому, что это помогло врачам, влиятельным лицам, университетам и регламентирующим органам не попасться на крючок. Если бы я публиковал книгу завтра, у нее был бы подзаголовок «Как медицина не справляется с предоставлением пациентам качественных услуг». Моим любимым рабочим заголовком до публикации был заголовок, высмеянный моим издателем: «Информационная структура медицины имеет несколько интересных недостатков, многие из которых причиняют вред пациентам, которого вполне можно было бы избежать. Но их можно исправить без больших затрат, будь на то воля народа и политиков». Эту версию я предпочитаю по-прежнему.

От пиарщиков индустрии я ожидал подачку, сглаживающую ситуацию («Это важные проблемы, над которыми мы работаем вместе с заинтересованными сторонами»), и, конечно же, что они с компетентным видом спрячут всё под сукно. Я предугадал в заключении к первому изданию этой книги, что на самые острые вопросы будет три варианта ответа: они вызовут личные комментарии, будет указано на горы законов, которые оказались неэффективными, и, если бы это было ответом, будет сказано, что все эти проблемы в прошлом. Ответ непосредственно от Английской ассоциации фармацевтической промышленности – официального представительства Ассоциации британской индустрии фармацевтики – не был кратким.

Я могу завуалировать глупость кратко, но существуют более интересные поля битвы, чем это. Мне показали письменные комментарии Стивена Уайтхеда, исполнительного директора Английской ассоциации фармацевтической промышленности, которые я не хочу здесь воспроизводить. Они неприятны и пытаются представить меня маргиналом, которого нельзя воспринимать серьезно: вы сами решите, прав ли он и можно ли считать его поведение стильным или удивительным.

На публике как Стивен Уайтхед, так и Дипак Ханна – президент Английской ассоциации фармацевтической промышленности – говорили такие вещи, как «в ходе разработки книги г-на Голдакра Английская ассоциация фармацевтической промышленности делала многочисленные попытки связаться с ним, но он не отвечал, чем мы были весьма разочарованы». Вы можете называть меня кем угодно, но я открыт для диалога со всеми: адрес моей электронной почты есть у меня на веб-сайте, в профиле Твиттера, в

конец 500 газетных статей и во всех моих книгах, включая эту. Вряд ли во всем мире найдется много более доступных врачей или писателей. Мой электронный адрес ben@badscience.net. Я просмотрел переписку за 10 лет и нигде не нашел множественных обращений. (Для полной ясности: пришел один имейл от сотрудника Английской ассоциации фармацевтической промышленности, ответственного за связи со СМИ, два года назад на мой адрес в газете *Guardian*. Там говорилось: «Я начал работать здесь пару недель назад и решил представиться. Я знаю, что вы иногда затрагиваете нашу тему, поэтому, если вам понадобится статистика/ информация/т. д., связанная с индустрией, дайте мне знать».)

Аналогично ставящим в тупик – но гораздо более важным – было заявление Английской ассоциации фармацевтической промышленности в пресс-релизе в день публикации книги о том, что все факты были «давно зафиксированные», «исторические» и «долгосрочные». Для пиар-стратегии это было, мягко говоря, не мудро. Эти проблемы далеки от истории, многие из них обсуждаются как ключевые элементы в расписании занятий студентов-медиков: было бы невозможно сдать выпускной курс по эпидемиологии, не зная конструктивных дефектов клинических испытаний или недостатков данных наблюдений. Проблема сокрытия результатов испытаний является распространенной и, очевидным образом, продолжающейся. Предположение, что эти случаи стали историей, также было оптимистичным, потому что каждый месяц появляются новые примеры этих непрекращающихся проблем. Медицина не является идеальной, поэтому мы постоянно документируем и обсуждаем недостатки, пытаюсь их уладить. Следуйте за этой «звездочкой»⁹, и вы найдете сноску из 1200 слов: это краткий обзор научной литературы

⁹ В «Британском медицинском журнале», чтобы взять всего три примера за последние несколько месяцев, вы бы могли прочитать передовицу на тему корпоративного криминала в фармацевтике², или продолжительный анализ от именитого профессора, занимающегося диабетом, о том, были ли несколько исследований инсулина «маркетингом» или все-таки исследованиями³, или статью, где доказывают, что мы побуждаем компании разрабатывать новые лекарства, имеющие очень малое количество новых преимуществ⁴, и так далее. В марте 2013 года было выпущено превосходное подведение итогов вреду, наносимому пациентам благодаря нашей сверхдоверчивости к суррогатным результатам – больше, чем к результатам, которые являет нам жизнь, таким результатам, как смерть – клинического исследования.⁵ Проблема испытаний, сравнивающих новые лекарства с безнадежными старыми средствами для получения впечатляющих результатов, продолжает широко обсуждаться учеными как онлайн⁶, так и в научной литературе⁷. Эта практика важна: она порождает неинформативные факты, но также подвергает участников испытания ненужному вредному воздействию. В одной передовице, за которой шло исследование по этой теме, было недвусмысленно сказано: «В 56 из 63 испытаний, в которых задействованы больные с острым ревматоидным артритом, потенциально действенные варианты лечения были скрыты от 9224 из 13 095 пациентов в произвольно выбранных контрольных группах. Почему? Потому что известно, что плацебо неэффективно использовать для контроля». Заголовок этой передовицы необычайно прямо говорил о воздействии на уход за пациентами: «Наши руки в крови: увидим зло в неподобающих сравнениях». Официальным ответом Английской ассоциации фармацевтической промышленности было то, что индустрия регулируется надлежащим образом.⁸ Все остальные милостиво продолжили информативную дискуссию об устранимых дефектах в структуре и анализе клинических испытаний.

Остается проблема слишком мелких и кратких испытаний лекарств. В статье от марта 2013 года в журнале *PLoS Medicine* дается безжалостная статистика. Репрезентативный образец включал 200 недавно утвержденных лекарств, каждое из них до утверждения в среднем опробовалось всего на 1708 людях, а каждое из пяти лекарств при долгосрочном применении не смогло соответствовать рекомендованной инструкции.⁹ Эти инструкции, если выразиться ясно, сами по себе слабы, и требуется, чтобы при применении лекарств отслеживались 300 человек более полугода: поскольку эффективность по долгосрочным результатам попросту неадекватна.

Помимо этого пациенты продолжают страдать от элементарного отсутствия некоторых научных работ: статья, опубликованная в августе 2013 года, поясняет, что для половины всех рекомендаций в современной основной инструкции по кардиологии уровень информативности имеет оценку «С»¹⁰. Это поразительно мало для одной из крупнейших специализаций в медицине.

В июле 2013 года команда, ведущая сайт ClinicalTrials.gov, опубликовала влиятельную статью-мнение в журнале *Annals* о вреде, приносимом неослабевающей проблемой с испытаниями: их изначальные результаты перевираются.¹¹ В статье, написанной на один месяц раньше, рассматривали испытания в хирургии, и выяснилось, что половина не была зарегистрирована до начала, тогда как половина всех первичных результатов была переименована, пропущена или изменена.¹²

всего за последние несколько месяцев, небольшой отбор величайших хитов новейших исследований по непрекращающимся проблемам, которые действительно являют собой кусок хлеба для медицинского научного дискурса.

Наряду с анализом этих проблем, который предполагается проводить на повседневной основе – все это очень живо, – также имеется постоянный поток новых открытий, где просто

Примечательно, что ни одна из этих статей не привлекла значительного внимания прессы, а это иллюстрирует одну ясную причину, по которой такие вопросы остаются нерешенными.

Создано много шумихи и приложено много усилий к написанию газетных историй о каждом отдельно взятом «кровавом хирурге», но нет никаких сомнений, что благодаря терпимости к недостаточной информации – которая тихо подрывает качество решений в клиниках по всему миру – мы допускаем вполне избегаемые страдания и смерть, которые не сравнятся с вредом, наносимым отдельно взятым лицом. Дискуссия этой проблемы занимает немного времени, поскольку требуются фоновые знания о том, как создаются и используются факты; чтобы на этот предмет обрушился праведный гнев, потребуется гораздо больше времени и воображения, чем в случае с «плохим хирургом, калечащим пациента».

Также продолжилось исследование по субъективному распространению информации посредством маркетинга, как и предполагалось, несмотря на неправдоподобное отрицание со стороны индустрии. В одной статье от мая 2013 года – так получилось, что она лежит на моем рабочем столе – выяснилось, что 34 % всей индустриальной рекламы Швеции нарушало кодекс профессиональной этики.¹³

В апреле 2013 года была опубликована статья в *Journal of General International Medicine* с отчетом об опросе 255 врачей из четырех разных стран, где описывались 1692 визита медицинских торговых представителей.¹⁴ Менее чем в 2 % случаев давалась «минимальная адекватная информация о безопасности», и только в 6 % случаев упоминались серьезные неблагоприятные последствия, хотя в 45 % случаев реклама лекарств имела «изнанку». В том же месяце на президента Барака Обаму напустились с критикой за инициативу о «Научном разъяснении». Это новый проект, разработанный для параллельного ведения с системой «торговых медицинских представителей» (называемый «детализация» в США): клинические консультанты посещают врачей, медсестер и фармацевтов, распространяя несубъективную краткую информацию о том, какое лечение было самым лучшим. Генеральный исполнительный директор Pfizer Иан Рид сказал – без тени иронии, – что проект о научном разъяснении был разбазариванием народных денег, потому что у правительства появляется «конфликт интересов», когда оно распространяет информацию среди клинических консультантов.¹⁵

Истории от избалованных о незаконных получениях денег и агрессивном маркетинге продолжают в том же стиле в том же месте.¹⁶ В статье в мае 2013 года было выявлено, что менее 6 % биологическо-медицинских журналов имели методику выявления и ответных действий на литературное «рабство».¹⁷ Если вы прочтаете сопутствующую статью-мнение, несмотря на то, что она идет следом за платным доступом к информации, что пресекает популярную дискуссию во всей науке, вы найдете там все аргументы из этой книги.¹⁸ И это не потому, что все друг друга копируют: это потому что данные проблемы являются доминирующими и ежедневно обсуждаются за кулисами.

В журнале *Journal of Medical Ethics* в июне 2013 года приведено очаровательное описание проплаченной индустрией серии лекций по наркотику, прописанному в целях облегчения боли – содержание под вопросом, конфликты интересов не заявлены и так далее. Курс был прекращен только поле того, как в медицинской школе начались протесты.¹⁹ Старшие преподаватели медицинских институтов должны помнить, что действия такого рода со стороны младшего состава являются рискованными, смелыми и приносят пользу пациентам.

В июне 2013 года вышла выдающаяся статья в *JAMA, International Medicine*, написанная избалованным, который лично был вовлечен в «торговлю болезнями», не просто в научной литературе, а также напрямую, среди людей, создавая статьи для ежедневных потребительских журналов в супермаркетах.

«„Низкий Т“» (низкий уровень тестостерона, так называемый гипогонадизм) широко известен в наши дни. Продажи препаратов замещения тестостерона (TRT) для „Низкого Т“ увеличились больше чем в 2 раза с 2006 года, и ожидается увеличение в три с лишним раза к 2017 году, согласно прогнозам мировых специалистов-аналитиков. Движущей силой этих продаж является хитроумный маркетинг: пытаются определить низкий уровень тестостерона как заболевание, которое нужно лечить с помощью TRT. Я знаю об этом, потому что, будучи профессиональным писателем медицинских текстов, пытался донести эту мысль через СМИ как до терапевтов, так и до потребителей».

Проблемы урегулирования испытания в развивающихся странах по-прежнему широко обсуждаются, хотя в Великобритании в меньшей степени. В июле 2013 года в индийской газете *Economic Times* (вероятно, вы никогда о ней не слышали, но у нее 800 000 читателей) написали: «Многие отчаявшиеся и бедные люди в Индии неразумно принимают участие в клинических испытаниях лекарств, проводимых индийскими и мировыми компаниями и являющихся источником заработка для нерегулируемых исследовательских организаций».²⁰

Я бы мог продолжить. Только предположение того, что эти факты являются историческими и долгоиграющими, абсурдно и еще опасно для Английской ассоциации фармацевтической промышленности. Нам нужно признать, что эти проблемы существуют, чтобы мы могли работать над ними – вместе или врозь.

устанавливается, как и почему все это стало такой огромной проблемой.

Я не думаю, что многим профессионалам, которые работают на индустрию и у которых все в порядке с этикой, орган-представитель сослужит добрую службу, подразумевая, что все эти случаи в прошлом. Я также не верю, что политики – которым нужно поговорить об индустрии – не испытывают энтузиазма по поводу того, что индустрия хочет обойти молчанием жизненно важные проблемы. Но в итоге, как поясняется в этой книге, даже если бы вся эта низкопробная практика чудесным образом прекратилась в августе 2012 года, нам бы все равно нужно было об этом знать. И это не является своеобразной моральной расплатой, это необходимо потому, что современная медицина оперирует фактами из прошлого – прошлого года, прошлых пяти лет и прошлых пятидесяти лет.

В письмах от ученых, которые после публикации книги приходят ко мне в огромном количестве, содержится множество похожих историй. Один ученый направил мне ответ, который он получил от редактора журнала после подачи статьи, в которой зафиксирована откровенно пагубная практика. Комментарии редактора выдают мировую точку зрения о том, что медицина не предоставляет пациентам лучшие варианты. С разрешения я воспроизвожу одно предложение:

Нет ничего необычного в том, что производители лекарств выдают односторонний рекламный материал, или в том, что сложно судить о действенности препаратов из-за нехватки адекватной информации, поэтому пренебрежение, выраженное в комментариях, остается за пределами распространенности проблем.¹

Аналогичным образом один читатель переправил мне ответ члена Европейского парламента, ранее врача, полученный на письмо о недостатке данных для прописывания лекарств: «Факты, которые вы предоставляете, в любом случае не вызывают опасений за жизнь пациентов, (они) только ставят под сомнение клиническую эффективность в сравнении с существующими лекарствами». Это вновь говорит о поднимаемых проблемах. Нам недостаточно того, что мы прописываем лекарства, которые лучше, чем вообще отсутствие лечения, нам нужно самое лучшее лекарство. Когда нам это не удается, мы подвергаем пациентов риску, так, будто мы нанесли этот вред напрямую, из-за отсутствия компетентности или из злого умысла.

Кампания по повсеместным испытаниям

Однако наблюдаются небольшие подвижки по ключевым проблемам, связанным с отсутствующими испытаниями. Кое-что было спровоцировано этой книгой, но она послужила всего лишь катализатором (если быть честным, нелепые отрицания индустрии тоже помогли: люди любят потасовки, и плохой оппонент может сделать многое, чтобы стимулировать людей к действию или напомнить им о том, что проблема по-прежнему не решена). Но самое важное, тогда как официальные объединения медицинских и научных профессиональных сообществ повсеместно отрицали проблему прозрачности, в сообществе в более широком смысле слова была огромная затаенная потребность к действию.

Итак, в прошлом сентябре член Парламента и семейный врач Сара Уолластон попросила меня прийти на собрание и выставила на обсуждение Парламента вопрос об отсутствующих результатах испытаний. Эти вопросы были переданы министру, и министр здравоохранения, как принято, ответил заранее, в эфире радио BBC 4 в программе «Today». Он объяснил, что проблемы попросту не существует: «По закону компании должны отчитываться обо всех неблагоприятных реакциях, происходящих во время испытаний, о полученных положительных и отрицательных результатах, а также обо всех заброшенных и неоконченных исследованиях». Появившийся позже официальный ответ Парламента был ближе к реальности:

Правительство поддерживает прозрачность публикаций результатов

клинических испытаний, и оно осознает, что нужно и можно делать больше... Чем больше прозрачности, тем больше народ будет уверен в безопасности медикаментов. Мой уважаемый друг поднимает абсолютно легитимные вопросы, которые подняты и другими людьми, включая Бена Голдакра.

Этот круговорот является микрокосмом битвы за утраченные результаты испытаний: категорические отказы и разубеждение перед медленным разрушением за счет более серьезных действий. Министр согласился встретиться с нашей группой. Итак, мы явились: Сара Уолластон, член Парламента, Фиона Годли (редактор «Британского медицинского журнала»), Иэн Чалмерс (один из основателей Cochrane Collaboration), Карл Хенеген (директор центра медицины, основанной на фактах, в Оксфорде) и я.

Встреча дала положительный результат, и мы составили письмо в *The Times*, подписанное великими мира сего в британской медицине, начиная с президента Королевского колледжа врачей общей практики и до редактора *Lancet*. Вы можете считать такие письма тривиальными или помпезными, но это помогло по двум причинам: прежде всего, я мужественно сражался с широко распространенным отрицанием проблемы и призывал к четким действиям; во-вторых, оно показало, что проблема гораздо шире, за счет чего сложнее становится затереть эту дискуссию.

Отклик был во всех британских газетах, начиная с *Mail* и *Telegraph* до *Independent* и прочих. Комитет по науке и технологии Палаты Общин составил запрос по этой проблеме (цитируя в своем заявлении эту книгу и, мне приятно об этом сообщить, затрагивая бюрократические барьеры, чтобы эти испытания были выполнены, что равным образом важно, как вы увидели в главе 5). Еще это письмо было направлено на то, чтобы открытия были вынесены на публику, хотя всегда есть вероятность, что все закончится тем, что прогресс будет приостановлен. Однако уже был достигнут важный результат: как Совет медицинских исследований, так и Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи, основные спонсоры научных исследований в Великобритании, провели внутренний аудит по рейтингу публикаций и выяснили, что они опубликовали 89 % и чуть меньше 100 % всех испытаний, соответственно. Несмотря на специфические цифры, поскольку научные испытания, так же как и промышленные испытания, были истощены субъективностью публикаций – а прозрачный публичный аудит является единственной дорогой вперед – само наличие этих цифр является маленькой победой.

Затем группа членов Парламента (включая Дэвида Дэвиса, Сару Уолластон и Джулиана Хупперта) написала в очень влиятельный Комитет государственного бюджета, и в результате Счетная палата направила официальный запрос по «Тамифлю». Специальная комиссия по здравоохранению ясно довела до сведения Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи и фармацевтической индустрии, что все результаты должны быть в свободном доступе. Затем в Парламенте были подняты другие вопросы, включая вопрос от премьер-министра: на него ответили заверением, что всё это почти улажено в Европе. На этом этапе стало ясно, что нужно провести хорошую кампанию.

Автор Саймон Синг скромн и не хочет, чтобы люди знали, что ему пришлось потратить 5000 фунтов, поэтому это секрет: он очень щедро поделился с нами деньгами, чтобы покрыть расходы интерна в «Здравомыслие о науке» за несколько месяцев. Мы с Саймоном работали вместе и раньше: поднимали вопросы шарлатанства, ненадлежащих научных отчетов и провели невероятно успешную кампанию по реформе подачи жалоб. Опыт лоббирования, сведения интересных фактов и проведения публичной кампании в «Здравомыслии о науке» был именно тем, в чем нуждалась наша небольшая группа ученых и врачей. Кампания AllTrials («Все испытания»), запущенная в январе 2013 года, призывала к трем вещам: все испытания должны регистрироваться, все результаты должны публиковаться и все отчеты о клинических исследованиях должны быть доступны каждому. В центральную группу вошли «Британский медицинский журнал», Cochrane, Центр медицины, основанной на фактах, адвокаты пациентов и открытый издатель PLoS. В течение нескольких месяцев из ничего кампания AllTrials выросла до представительства основного

нормативного положения в Великобритании. Сейчас у нас свыше 50 000 последователей, и к нам примкнули свыше двух сотен организаций, включая Совет медицинских исследований, Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи, Wellcome Trust и практически все основные медицинские и научные факультеты, общества, Королевские колледжи и так далее. Также имеет место широкая поддержка во всем мире от таких распространенных организаций, как Национальный союз терапевтов в США и Европейская ассоциация здравоохранения. Среди первых, подписавших документ, были группы пациентов, количество которых перевалило за сотню, и восемьдесят из них подписались только за один день. Это ключевой момент, потому что пациенты в этом вопросе лидируют, помогая профессионалам найти свой путь. Национальное общество больных, страдающим ревматоидным артритом, – которое подверглось кое-какой критике на страницах этой книги – стало одним из наших первых болельщиков, и меня сильно впечатлило то, что я увидел в этом сообществе в целом (в частности, Национальное общество больных, страдающим ревматоидным артритом показало истинное лидерство в усилении прозрачности в собственных финансовых вопросах, а также в клинических испытаниях).

Затем в марте к AllTrials подключилась фармацевтическая компания GSK. Это исключительно значимое событие: подобно большинству других фармацевтических компаний, GSK получала огромные нормативные штрафы за последние годы, и вы вспомните некоторые истории в связи этим, описанные в этой книге ранее. В октябре 2012 года компания уже пообещала поделиться кое-какой информацией об отдельных пациентах с отдельными исследовательскими группами, за закрытыми дверями, после рассмотрения комиссией; брались испытания с 2007 года. Вступив в проект AllTrials в 2013 году, GSK заявила нечто иное: она разрешит публичный доступ ко всем испытаниям в течение года с момента завершения; и применяться это будет ретроспективно, приближаясь к году основания компании. Несколько вещей убеждают меня в искренности GSK, в том, что это не просто пиар-ход. Прежде всего, на встрече за неделю до включения компании в проект генеральный исполнительный директор Эндрю Уитти был настроен воинственно, задавал специфические вопросы о том, какую информацию мы хотим вынести на всеобщее обозрение и почему. С момента оглашения политики было ясно, что GSK продумала специфику, такую как приоритетность издания отчета об испытаниях, и то, как подготовить к печати изначально конфиденциальную информацию о пациентах. В итоге команда GSK, занимающаяся этим проектом, пришла на собрания AllTrials, чем подтвердила прогресс, обозначила временные сроки (раньше предложенного минимума). Мы можем их судить по результатам в следующем году, но это уже моя оценка рисков.

GSK сделала нечто гораздо большее, чем дала простое обещание поделиться специфической информацией о собственных лекарствах: она официально признала важность прозрачности информации для пациентов, тогда как другие в индустрии надеются, что вопрос можно замять. Компания показала, что придерживаться прозрачности информации можно, чем подорвала заявления других компаний об обратном. Фактически, GSK взялась поделить всеми отчетами клинических испытаний на той же самой неделе, когда PhRMA, ассоциация индустрии в США, выпустила яркий пресс-релиз, в котором говорилось о том, что прозрачность информации является дорогой, непрактичной, опасной и невозможной.

Если кампания AllTrials имела влияние, это благодаря тому, что она вдохновила организации и компании на четкое обязательство по предоставлению прозрачной информации, и они заявляют, что будут этого придерживаться. Также данный проект сфокусировал внимание на лоббировании и месте для дискуссии. Самое главное, что проект дал возможность свободно говорить отдельным людям. Мы слышали один расхолаживающий комментарий от кадров, определяющих политику, в некоторых подписавшихся организациях: мы знали, что сокрытие информации было общепринятым, говорили они, и мы знали, что это вредит пациентам, но мы стеснялись говорить об этом, потому что даже постановка такого вопроса казалась в какой-то степени пагубной. Вот такое ужасающее положение вещей и является свидетельством того, какой силой обладает

агрессивное лоббирование со стороны индустрии. Также это, вероятно, свидетельство попадания впросак ключевых лиц и долгосрочного бездействия высших эшелонов в медицинских учреждениях. В Великобритании мы видели те же самые явление во время известных запросов в не справляющихся больницах: многие из старшего состава видели проблему, но большинство были слишком заняты – или слишком боялись конфликта на рабочем месте, – чтобы поставить пациентов на первое место.

Европа и не только

Было очень важно, что кампания началась именно в то время, потому что параллельно происходило несколько событий, которые нужно было подстраховать и на которые нужно было оказать влияние. Здесь история становится столь подробной, что я могу только дать результат: я настоятельно рекомендую вам, в случае заинтересованности, посетить сайт www.alltrials.net и проштудировать его.

Прежде всего, нормативы клинических испытаний ЕС уже имели право на пересмотр. В качестве «ведущего репортера» выступила Глени Вильмо, член Европейского парламента от лейбористской партии (который проводит законодательство через Европейский парламент). Мы могли работать с ней в то время, когда на нее оказывали колоссальное давление сотни лоббистов индустрии в Брюсселе. Она была великолепна, публично взяв на себя обязательство по соблюдению прозрачности информации и внеся несколько ключевых поправок в давнее глубокие трещины законодательство. Существуют планы обеспечения публикации в течение года результатов всех испытаний, проведенных в Европе после 2014 года, будет обеспечен и внесен в протокол четкий аудит изменений и так далее. Пациентам требуется гораздо большее, потому что это не затрагивает испытания, проведенные до 2014 года (и проведенные не в Европе), но это хотя бы какой-то небольшой прогресс. Однако битва еще не выиграна, и ключевое голосование будет в следующем году, во втором чтении в октябре.

В рамках AllTrials в Великобритании были проведены различные собрания по поводу того, как практически внедрить прозрачность информации. Также был ряд других собраний, проводимых людьми из таких организаций, как Wellcome и даже Английская ассоциация фармацевтической промышленности, хотя чаще эти организации выступали как своего рода доска объявлений для оппонентов прозрачности информации, публикуя их возражения. Хотя и здесь тоже был прогресс. Компания Roche объявила политику предоставления большего количества отчетов клинических испытаний и отправила в Cochrane еще немного информации, которую сейчас оценивают (хотя мы должны помнить прежние нарушенные обещания, описанные в этой книге). На недавнем всеобщем собрании парламентской группы, когда представитель Roche согласился, что «прозрачность – это нечто должное», все с энтузиазмом поддакивали. Джулиан Хупперт, член Парламента (редкий ученый в Парламенте), сказал: «Лично я и член Парламента Сара Уолластон улыбаемся, потому что существует поразительная разница между этим аккордом и собранием Английской ассоциации фармацевтической промышленности, которое мы посетили и где шла дискуссия о невозможности вышесказанного». Сейчас модно говорить о том, что вы поддерживаете прозрачность информации? Возможен ответ «да», поэтому мы должны судить людей по тому, какую информацию они предоставляют.

Некоторые законодатели приняли верное направление. В мае 2013 года Организация исследований в сфере здравоохранения отправила ряд инновационных предложений по усилению прозрачности информации в испытаниях, проводимых в Великобритании.

Были выдвинуты впечатляющие и цельные практические идеи (как замечалось, довольно плохо в пресс-релизе «Оценки риска здоровью»). В июле был объявлен план действий.

Между тем, в ноябре 2012 года Европейское медицинское агентство сделало выдающееся заявление: оно планирует делиться персональными данными пациентов по всем испытаниям, начиная с 2014 года. Не должно быть сомнений относительно того, будет ли это

сделано, пояснили в агентстве; единственное, нужно обсудить, каким образом это сделать. Возникшие вопросы очень сложны. Выдача информации об отдельных пациентах является довольно распространенным явлением, особенно внутри научного сообщества, но в отличие от отчетов клинических испытаний, где личные данные можно легко отредактировать, здесь данные пациентов несут в себе естественный риск повторного опознания. Также не ясно, будет ли это правило применяться ретроспективно или только для испытаний после 2014 года.

Это вызвало кипучую деятельность индустрии: вопрос об изменениях поднимали даже лоббисты PhRMA с командой из США, работающей над торговыми соглашениями между Евросоюзом и США. Когда Европейское медицинское агентство заявило о новой политике, я заседал в дискуссионной комиссии с Питером Геттше из Cochrane и Гинни Барбори из PLoS, а также двумя представителями Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций, органа индустрии. Представители Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций спорили, что личные данные пациентов следует распространять только среди тех людей, которые занимаются серьезными научными вопросами и могут это доказать. По существу, они сказали, что любой, желающий получить доступ к информации, должен заранее предоставить полный протокол и план анализа статистики. Это разумное требование, в какой-то степени, потому что там, где люди не предъявляют протокол и план анализа, у них есть возможность пуститься в долгие разглагольствования о статистике и менять анализ до тех пор, пока они не получают желаемый результат (как вы знаете из этой книги). Именно поэтому многие из нас просили, чтобы все, проводящие испытание, публично вели полный протокол и имели планы статистического анализа (и записи обо всех изменениях). Нам нужно, чтобы люди, проводящие испытания, публиковали планы анализа собственных данных публично по тем же самым причинам, по каким мы хотим, чтобы их публиковали посторонние люди, работающие с чужими данными.

Это предложение энтузиазма не встретило. Больше всего я был поражен юристом, работающим на индустрию, который говорил без тени неуверенности или последующего сожаления. Послушайте, говорил он, мы платим за испытание, значит, это наше дело, как мы используем информацию. Ни у кого не захватило дух, никто не был поражен, и я остро почувствовал, что все, находящиеся в этой комнате, приняли для себя истинно выдающуюся позицию. Этот человек был очарователен и дружелюбен, ни тени дурных намерений. В какое-то мгновение я не поверил, что он может сидеть с пациентами за завтраком и объяснять им, что они не имеют права доступа к максимально полной информации о таблетке, которую должны проглотить. С моей точки зрения, он одновременно и продукт и бенефициар всей этой сложной сферы: он говорил о своем деле перед полной комнатой людей, которых больше не шокировала его позиция; речь шла об обычных пациентах, которые тратят несколько часов на чтение и не могут понять, что же подразумевалось. В любом случае с тех пор существует ряд групп консультантов по работе системы (многие из проекта AllTrials – и наши друзья-попутчики, – столько же народа из индустрии); в сентябре 2013 года будет согласован черновик предложения от Европейской федерации фармацевтической промышленности, и к ноябрю он будет завершен.

В Европе тоже не все гладко. В книге уже упоминалось, что Европейское медицинское агентство, фактически, было вынуждено поделиться отчетами о клинических исследованиях после того, как омбудсмен Евросоюза сделал выговор за некомпетентное администрирование агентства. Фактически, эта политика принесла успех, и было опубликовано 1,9 миллиона страниц документов до эффективной остановки программы. Многие соискатели этих документов были из индустрии, и многие в индустрии возражали против этого. С моей точки зрения, для поддержания прозрачности фактов хорошо, когда компании видят испытания, проводимые другой компанией: если кто-либо склонен запятнать ваши запросы, так это ваш конкурент, и это сложное явление в сферах законодательства.

Многие жалобы регламентирующему органу медицинского маркетинга (или скорее органу с механизмом саморегулирования) поступают от торговых представителей

конкурирующих фармацевтических компаний; и даже в случае с Комитетом рекламных стандартов можно обнаружить, что жалоба о технически неточном заявлении одного из покрасочных цехов была победоносно сформулирована покрасочным цехом, находящимся ниже по улице.

В любом случае две компании InterMune и AbbVie возбудили иск против Европейского медицинского агентства, требуя прекратить издание отчетов по клиническим испытаниям их лекарств. Сейчас Верховным судом Евросоюза принято временное судебное решение о приостановке данных действий Европейского медицинского агентства. Несмотря на то что изначально Агентство обещало быть воинственно настроенным и подвигать людей подавать информацию, мы получили ясный юридический совет по проекту AllTrials: при таком судебном постановлении невозможно публиковать какую бы то ни было дальнейшую информацию. В течение месяца был отклонен первый запрос организации Cochrane о результатах клинических испытаний. Сейчас стало ясно, что это один из самых значимых шагов назад в ходе борьбы за прозрачность информации: там, где раньше отчеты были доступны, сейчас они снова оказались под замком. Это очень серьезно, насколько нам известно по работе, проведенной над «Тамифлю», а также по другой работе, опубликованной только в этом году, по серии испытаний габапентина²¹ – отчеты о результатах испытаний в научных журналах могут быть неполными, или там могут быть неправильно истолкованы факты за счет методологических ошибок в разработке испытания. Богатые компании любят говорить в ходе громких дел, подобных этому, что они просто хотят прозрачности законов. Полное слушание дела может занять в суде несколько лет, а за это время медицине будет нанесен непоправимый урон.

Несмотря на значимость проблемы в данной сфере, дело компаний AbbVie и InterMune почти не было освещено в прессе. Как PhRMA, так и EFPIA поддержали эти компании в суде, в то же самое время, заявляя, что прозрачность информации им не по вкусу.

В то же самое время, прикидываясь, что в принципе, поддерживает прозрачность информации, Английская ассоциация фармацевтической промышленности начала жесткую кампанию против AllTrials, называя этот проект официально и публично «рекламным трюком» (замечательный ответ группе, поддерживаемой сотнями групп пациентов, представляющих свыше миллиона человек, тех самых людей, которые принимали участие в испытаниях).

Затем в июле 2013 года всплыл удивительный документ: это был внутренний меморандум организаций PhRMA и EFPIA, отправленный лидерам крупных фармацевтических компаний во всем мире. В документе излагалась стратегия прозрачности информации.²² Документ имел заголовок «Пропаганда», и в нем обсуждался план «мобилизации групп пациентов, чтобы они выражали свою тревогу о рисках, которым подвергается здоровье нации при далеком от науки повторном использовании данной информации». Идея использования групп пациентов в качестве инструмента пропаганды исключения прозрачности информации многим людям покажется омерзительной. Многие группы пациентов, включая Европейский форум пациентов, Европейскую коалицию людей, страдающих онкологическими заболеваниями, и большую коалицию благотворительных организаций, занимающихся проблемами СПИДа, были потрясены этим намерением и сделали открытые заявления о том, что являются сторонниками открытости информации.²³ Было бы интересно посмотреть, какие группы пациентов – если такие найдутся – будут возражать против увеличения открытости информации в грядущем году.

В течение всего этого времени накапливались доказательства по этой проблеме. В самой свежей статье, датированной июлем 2013 года, было отслежено 8907 испытаний, зарегистрированных на clinicaltrials.gov за последние три года: больше половины из них не имело никаких данных по результатам.²⁴ Это одна из крупнейших работ, а еще одно из самых масштабных исследований. Другая группа отслеживала сотни испытаний по онкологии, зарегистрированных на clinicaltrials.gov, и выяснила, что только одно из пяти испытаний имело опубликованные в течение двенадцати месяцев результаты, и только

половина – опубликованные в течение трех лет результаты. В статье в «*Британском медицинском журнале*» сообщалось о том, что происходит, когда авторы из Cochrane пытаются получить неопубликованные данные у людей, проводящих испытания: половина запросов была отклонена.²⁵ Меньше всего помощи оказывали производители: были длительные отсрочки, всевозможные сложности, частые сопутствующие запросы и, в конечном счете, меньшее количество информации.

В октябре 2012 года организация IQWiG – немецкий аналог организации NICE – опубликовала статью, в которой описывалось, как производитель ингаляционного инсулина Elixopharm отказался предоставить результаты клинических испытаний.²⁶ На той же самой неделе в передовице журнала *New England Journal of Medicine* пояснялось: «Значительные примеры утраченной информации являются важной проблемой, подрывающей научное кредо каузальных заключений, основанных на клинических испытаниях».²⁷ Также продолжали просачиваться доказательства по актуальным проблемам. В апреле в журнале *PLoS One* появилась статья, в которой было отражено, что только треть рецензентов научных журналов при принятии решения о публикации удосуживаются проверить, надлежащим ли образом зарегистрировано испытание.²⁸

В то же самое время индустрия отчаянно пыталась подорвать эти открытия. Соответствие информации в Акте поправки Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ по обязательной регистрации результатов на clinicaltrials.gov (это смогли выполнить только 22 %) ставилось под сомнение, что еще больше доказывало необходимость простого ежедневного народного аудита. Камнем преткновения явились просьбы компаний о продлении сроков или споры о том, что конкретное испытание вообще должно быть изъято из отчета. Эта ломаная система неизбежно породила хаос и противоречия там, где просто должна быть ясность. В одном интервью для журнала *Nature* Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ заявило о том, что указанная цифра – 22 % – неверная и что имеются всего 15 случаев просроченных результатов: ничтожная часть. Затем в журнале *Nature* попросили исследовательское агентство Национального института здоровья правительства США провести неофициальный аудит, в ходе которого выяснилось, что только в 50 % случаев индустрия действует в соответствии с требованиями (а в случае с Национальным институтом здоровья еще хуже: выяснилось, что из собственных испытаний опубликовано только одно из пяти). Тем временем некоторые внутренние исследования Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ на тот период показывают соответствие на 65 %. Индустрия триумфально выставляет напоказ цифру 65 %, но она по-прежнему отвратительна.

И более того, она явилась результатом тайного аудита, который никогда не был опубликован или обсужден публично. Этот аудит представлен только некоторыми исследованиями с неизвестной методикой, и информация не была предоставлена и исходила от той же самой организации, которая заявила, что просрочено всего 15 испытаний. Наряду с этой чехардой опубликован аудит компании Prayle в «*Британском медицинском журнале*», и в нем открыто указываются используемые компанией методы, и более того, предоставлен полный набор данных – огромные файлы, где перечисляются все до единого испытания, рассмотренные компанией, и каждому испытанию «вынесен» приговор по соответствию. Аудит может скачать любой, кто захочет с ним ознакомиться.²⁹ В то время как все исследования могут иметь погрешности, это единственный аудит, где мы можем посмотреть на эти погрешности собственными глазами и обсудить их.

Но были там не только отрицание и мрак. Некоторые компании пошли куда более завидным путем, наряду с GSK, на это мы и надеемся. Компания Roche заявила, что рассмотрит публикацию отчетов клинических испытаний, хотя механизм пока не ясен и Roche не смогла присоединиться к GSK в активной кампании продвижения гласности, подключившись к AllTrials. Надеюсь, она изменит свое мнение, а вы вдохновите ее на это.

Другие пошли еще дальше. Американская компания MedTronic совместно с группой

исследователей из Йеля публикует личную информацию пациентов по лечению, чтобы улучшить результаты в хирургии позвоночника, и это по-настоящему доблестно, потому что результаты показывают, что продукция имеет весьма ограниченные преимущества.³⁰ Это что, акт массового самоубийства? Не уверен. Мне всегда нравилось простое ясное правило, без всяких исключений требующее, чтобы все компании публиковали результаты и конкурировали на уровне высоких этических стандартов. Я по-прежнему верю, что это оптимальный результат, но сейчас я еще вижу, что разнообразие на рынке относительно прозрачности информации может активно создавать финансовый стимул компаниям, чтобы они делали правильные вещи. Причину можно легко отследить на одном примере.

Давайте представим, что существуют два лекарства от раннего слабоумия, изготовленные двумя разными компаниями. Оба лекарства имеют идентичные преимущества. Это последняя ссылка на математику в этой книге. Скажем, например, что ваши шансы не испытать резкого ухудшения точно на 35 % выше, если вы примете одно из этих двух лекарств, а не плацебо. Но затем давайте примем, что одно из этих лекарств изготовлено компанией, имеющей твердое подтверждение тому, что она придерживается гласности: она не просто говорит правильные вещи, она предоставляет полные отчеты клинических исследований по всем проведенным ей испытаниям (мы представляем, что это будет в 2016 году или позже); и также компания хорошо проявила себя в предоставлении данных внешним исследователям. Другое лекарство, тем временем, изготовлено компанией, чьи сотрудники активно глумятся над самой идеей того, что вы можете *осмелиться* попросить их предоставить результаты испытаний; компания принимает участие в грязных проделках индустрии, пытающейся очернить сами попытки получить информацию; она подает жалобы и лоббирует законодателей и правительство для предотвращения предоставления информации. И так далее.

Какое лекарство вы захотите принять в такой ситуации? Помните, в цифровом выражении обе компании имеют идентичное преимущество: обе увеличивают ваш шанс предотвратить ухудшение состояния точно на 35 %. Но действительно ли идентичны эти цифры? Мы знаем, существует фоновый рейтинг отсутствующих испытаний, и мы можем резонно предположить, что это применимо ко всем испытаниям, независимо от их происхождения. Кроме того, мы знаем, что когда результаты утрачиваются, имеется тенденция к преувеличению положительных свойств препаратов. Мы, вероятно, не можем знать наверняка, имеют ли отдельные лоббирующие, предьявляющие иски, клеветнические и проводящие кампании организации скрытую нелестную информацию. Но в итоге, если мы перестрашуемся и все прочее будет находиться в равных условиях, вы действительно хотели бы предпочесть лекарство от такой компании лекарству от компании, к которой не было нареканий?

Я знаю, чего бы я хотел.

Но, в самом деле, только вы можете это исправить. Спустя годы поразительно слабого прогресса в деле утраченных результатов испытаний внимание широкой публики привело к подвижкам. Определенная клевета, которую выливают на людей, осмелившихся поделиться этой проблемой с общественностью, для меня является ясным подтверждением того, что интерес публики является самым мощным подходом. Воистину вдохновляет феноменальный прогресс с группами пациентов. Но только объединенный фронт и крупная общественная кампания могут поставить эту проблему на повестку дня перед политиками и улучшить ситуацию. Итак, пожалуйста, включайтесь в кампанию AllTrials. Если вы член профессиональной организации, группы пациентов, университета или компании, попросите других сделать то же самое. Если у них есть хоть тень сомнения, попросите их связаться с нами через alltrials.net, и мы поговорим с ними.

Сейчас происходит очень многое: запросы во многих странах, Европейское законодательство, волны народной поддержки популярного мнения, «обстрел» новых открытий, культурные сдвиги в регулирующих органах, лидерство отдельных личностей в индустрии и так далее. Но все это происходило и раньше, не принося успеха. Окошко

приоткрылось ненадолго, и многие-многие люди пытаются предотвратить его защелкивание. Во благо пациентов, ради репутации медицины и фармацевтической индустрии у нас есть всего один новый шанс прямо сейчас добиться истинных изменений. Надеюсь, вы можете помочь нам не упустить этот шанс.

Глоссарий

ABPI – Ассоциация британской индустрии фармацевтики.

ACCME – Аккредитационный совет по непрерывному медицинскому образованию.

BNF – Британский национальный формуляр.

CME – Непрерывное медицинское образование.

CSR – Отчет по клиническим испытаниям.

EMA – Европейское медицинское агентство, европейский орган по контролю за лекарственными средствами.

FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных веществ, американский орган по контролю за лекарственными средствами.

GCP – руководство по надлежащей клинической практике.

Generic drug (воспроизведенный лекарственный препарат) – когда лекарственный препарат только что изобретен, он принадлежит создавшей его компании, и никто больше не имеет право его изготавливать. Патент на лекарство обычно истекает через 18 лет после его регистрации и через 10 лет после его появления на рынке. После этого любая компания имеет право его копировать, как в случае с очень старыми лекарствами, такими как парацетамол или аспирин. Когда это происходит, вы не можете впредь делать хорошую прибыль на данном лекарстве.

GMC – Генеральный медицинский совет.

ICH – Международная конференция по гармонизации.

ICMJ – Международный комитет редакторов медицинских журналов.

JAMA – Журнал Американской медицинской ассоциации.

KOL – ключевые фигуры.

MHRA – Агентство Великобритании по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров.

NEJM – Медицинский журнал Новой Англии.

Off-label (не по показаниям) – лекарство выпускается на рынок регулирующим органом для продажи только по специфическим показаниям. Врачи могут использовать его для лечения другого заболевания, но такое применение будет считаться «не по показаниям».

Off-patent (срок действия патента подошел к окончанию) – на лекарство закончился патент (смотрите Generic drug).

PMCPA – Код медикаментов, отпускаемых по рецепту практикующим учреждением.

Publication bias (систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований) – явление сокрытия нелестных или неинтересных результатов исследований.

SSRI – Селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Surrogate outcome (суррогатный эффект) – косвенно проявленный эффект препарата. Суррогатный эффект – это то, что проще измерить как, например, уровень холестерина или кровяное давление, что, как мы надеемся, является надежным показателем результатов. Часто они не так хорошо прогнозируют реальное положение вещей, как мы думаем.

Благодарности, другие книги и сообщения об ошибках

Меня учило, корректировало, направляло, вводило в заблуждение, развлекало и вдохновляло очень большое количество людей, включая Джона Кинга, Лиз Пэррет, Стива Роулза, Марка Пилкингтона, Шалин Синг, Алекса Ломаса, Лайама Смита, Джози Лонг, Иана

Робертса, Тима Минчина, Иана Сэмпла, Карла Хенегана, Ричарда Лемана, Дару О' Брайан, Пола Гласзиу, Хильду Бастиан, Саймона Уэсли, Сисли Марстон, Арчи Кохрана, Уильяма Ли, Брайана Кокса, Срирама Рамагопалана, Хинда Халифеха, Мартина Мак-Ки, Кори Доктороу, Эвана Харриса, Мур Грей, Аманду Бёрлз, Роба Мануэля, Тобиаса Саржена, Анну Пауэл-Смит, Тьерда ван Стаа, Робина Инка, Родди Мэнсфилда, Рами Тзабара, Филя Бейкера, Джорджа Дэйви-Смита, Дэвида Песковица, Шарлотту Уотербот О'Брайан, Патрика Мэтьюса, Гайлх Уокли, Клэр Герада, Энди Льюиса, Сьюзи Уитвелл, Хэрри Меткаф, Джимпи, Дэвида Колкхона, Луи Бёртона, Саймона Синга, Вогана Бэлла, Ричарда Пето, Луи Кроу, Джулиана Пето, Ника Мэйлера, Роба Олдриджа, Милли Марстон, Тома Стейнберга, Майка Джея, Эмбера Маркса, Рега, маму, папу, Джоша, Рафа, Элли и Лу. Я многим обязан ныне покойным Пэт Каванаг, Розмари Скулар, Ларе Хью-Янг, Зу Росс и особенно восхитительной Саре Боллард. Роберт Лэйси редактировал формат моих последних двух книг и был очень мягок со мной. Много для меня сделал Луи Хейнс.

Эта книга была усовершенствована за счет некоторых инструментов: Zotero, Scrivener, Evernote, ReaditLater, IntervalTimer и Repligo. AntiSocial – программа, которая необратимо выбивает Twitter и Gmail на вашем компьютере во время работы: я настоятельно вам ее рекомендую. В последние годы я веду дневные работы, поддерживаемые Национальным институтом исследований в сфере здравоохранения, организациями Scott Trust и Wellcome Trust, колледжем Наффилд в Оксфорде и Национальной системой здравоохранения, и получаю социальную стипендию по экономической программе Оксфордского университета бизнеса.

Читатели нам очень важны, и различные люди связывались со мной после публикации текста, чтобы поделиться своими мыслями, помогая мне понять, где были неясности, какие типы пробелов существовали, и предлагали небольшие изменения, за которые я очень им благодарен.

В медицине, основанной на фактах, существует шутка о том, что, когда вы думаете, что у вас появилась идея, вероятно, Иэн Чалмерс написал о ней в своем эссе 15 лет назад. Он помог определить многие ключевые идеи в медицине, основанной на фактах, и указать проблемы. Надеюсь, я в достаточной степени отдал ему должное. Есть и другие ученые, чьи работы периодически всплывают: с некоторыми из них я знаком, с некоторыми нет: но когда вы видите их повторяющиеся имена в ссылках, будет справедливо сказать, что все мы на них опираемся. У многих из них в медицине имеются огромные заслуги, однако они не всегда бывают объективными. Многие люди, цитируемые в данной книге, подставили под удар свою репутацию или благосостояние во имя работы над серьезными систематическими проблемами в медицине. Они безгласные герои. Будет честью распространять их работы далее.

Существует множество превосходных обзорных статей по проблемам, поднятым в этой книге, и я обозначал их в ссылках везде, где это возможно. Я специально пытался найти статьи, которые находятся в свободном доступе (в частности, я ищу ссылки на журнал PLoS), хотя некоторые из них, к сожалению, по-прежнему находятся за пределами бесплатного доступа к информации научных журналов.

Также существует много великолепных книг, где затрагиваются некоторые из проблем ненадлежащего поведения со стороны фармацевтической индустрии, хотя все они ориентированы на США, многие почти десятилетней давности, и нигде не упоминается отсутствующая информация. Если вам нравится чтение научной литературы, могу порекомендовать несколько книг, оказавших на меня влияние.

Джером Кассирер был редактором *Медицинского журнала Новой Англии*, и в своей работе *On the Take* (2004 г.) он великолепно освещает вопросы маркетинга и то, как индустрия в США захватила непрерывное медицинское образование. Марсия Энгелл также была редактором *Медицинского журнала Новой Англии*, и в своей книге *The Truth About Drug Companies* (2005 г.) она впервые вынесла на широкую публику историю маркетинга, институтской коррупции и ненадлежащих фактов. Ричард Смит бывший редактор

Британского медицинского журнала выражает свои мысли в книге *The Trouble With Medical Journals* (2006 г.). У Рэя Мойнихана существуют различные великолепные книги по медикализации. Дональд Лайт недавно редактировал *The Risks of Prescription Drugs* (2010 г.), где представлена хорошая коллекция современных проблем, особенно о нехватке инноваций. Мелоди Петерсон, ранее работавшая в газете *New York Times*, написала великолепную работу по маркетингу США *Our Daily Meds* (2008 г.). Карл Эллиотт – биоэтик, и его работа *White Coat Black Hat* (2007 г.) отлично раскрывает этические вопросы при тестировании лекарств. Том Неси написал замечательную работу по препарату «Виокс».

В то время, когда важно критиковать ненадлежащее поведение со стороны индустрии, меня поражает, что у народа так мало шансов прочитать о базовых техниках оценки новых лекарств, выяснить, что работает, а что приносит вред. Работа *Testing Treatments* (2006 г., второе издание 2011 г.) Иможен Эванс, Хэйзел Торнтон, Иэна Чалмерса и Пола Гласзиу остается единственной компетентной книгой по этой теме, с моей точки зрения, опубликованной на нескольких языках и имеющейся в свободном доступе онлайн на testingtreatments.org. (Нужно заметить, что я написал предисловие).

Работа *Powerful Medicines* (2005 г.) Джерри Эворна является первой попыткой от фармако-эпидемиолога научно объяснить побочные эффекты мониторинга публике. Работа *How to read a paper* Триши Гринхалга остается библией для студентов-медиков при критической оценке научных статей, и понять ее может каждый.

В итоге у меня нет сомнений, что в этой книге будут кое-какие ошибки, будь то небольшие промахи, неверная интерпретация или несправедливые пропуски. Должен сказать, что я написал ее, чтобы проиллюстрировать скрытые темы, а не для того, чтобы очернить какую-либо конкретную фармацевтическую компанию или лекарство; надеюсь, что критика распределена более-менее равномерно, в соответствии с долей рынка. Я, безусловно, не считаю какую-либо компанию лучше другой. Если вы действительно найдете фактические ошибки, дайте мне знать, и если это настоящая ошибка, я с радостью ее исправлю. Если возникнет сомнение, что какой-либо используемый мной пример просто неверен, я заменю его другими. Если вам хочется – если это присуще вашей природе и вы хотите так выглядеть в глазах окружающих, – вы можете указывать на ошибки с праведной яростью. Или можете просто указывать их. В обоих случаях я приму это с оптимизмом, но более того: я уверен, нет такой ошибки, которая бы поменяла аргументацию книги, поэтому ваша обратная связь поможет усилить аргументацию. Добавлю, что в Великобритании (особенно) существует мода, когда крупные компании преследуют писателей за поднятые ими критические вопросы в интересах общественности в сфере науки или здравоохранения. Я провел частично успешную кампанию для изменения законов о клевете в Британии. Даже когда судебные дела о клевете были успешны технически – хочу пояснить, что против меня они ни разу не возбуждались, – они часто подогревались репутацией истца. У народа есть сильное ощущение того, что клевета используется, чтобы разубедить людей поднимать законные вопросы или создавать тревожную обстановку, побуждающую писателей контролировать себя и уходить от критики. Я упоминаю об этом, потому что сам старался в своей книге быть очень аккуратным.

Если вы чувствуете, что оклеветали вас или вашу компанию или что здесь что-то попросту не соответствует действительности, я прошу вас написать мне, чтобы мы могли взглянуть на ваши тревоги и изменить или прояснить написанное, если это нужно. Я предлагаю это добровольно, без чувства страха или угрозы: я просто думаю над тем, как всё должно работать. Как я часто повторял в этой книге, описанные в ней проблемы являются систематическими и распространенными. Специфические истории, включенные в нее, даны для иллюстрации точек методологии, и эти точки будут иметь смысл только в том случае, если их приложить к реальным исследованиям. Я надеюсь, вы рассмотрите все истории, имеющие отношение к вам, в том духе, в каком это ожидалось, и сможете распознать истинную тревогу и интересы народа в поднятых вопросах.

Примечания

Глава 1. Пропавшие данные

1. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(3):158-66.
2. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLoS Med*. 2007 Jun 5;4(6):e184.
3. Kelly RE Jr, Cohen LJ, Semple RJ, Bialer P, Lau A, Bodenheimer A, et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med*. 2006 Nov;36(11):1647-56.
4. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
5. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: A qualitative systematic review. *Contemporary Clinical Trials*. 2008 Mar;29(2):109-13.
6. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010 Oct 12;341:c4737-c4737.
7. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N. Engl. J. Med*. 2006 Sep 7;355(10):1018—28.
8. Expert Group on Phase One Clinical Trials: Final report [Internet]. 2006 [cited 2012 Apr 5]. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117
9. Decullier E, Chan A-W, Chapuis F. Inadequate Dissemination of Phase I Trials: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2009 Feb 17;6(2):e1000034.
10. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International journal of cardiology*. 1993;40(2):161-6. Iain Chalmers was the first to raise TGN1412 and anti-arrhythmics as examples of the harm done when individual early trials are left unpublished. They are the best illustrations of this problem, but you should not imagine that they are unusual: the quantitative data shows that they are just two among many, many similar cases.
11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction*. *JAMA*. 1992 Jul 8;268(2):240-8.
12. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60.
13. Here is the classic early paper arguing this point: Chalmers Iain. Underreporting Research Is Scientific Misconduct. *JAMA*. 1990 Mar 9;263(10):1405–1408.
14. Sterling T. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance or vice versa. *Am Stat Assoc J* 1959;54:30-4.
15. Sterling TD, Rosenbaum WL, Weinkam JJ. Publication decisions revisited the effect of the outcome of statistical tests on the decision to publish and vice-versa. *Am Stat* 1995;49: 108-12.
16. Bacon F (1645). *Franc Baconis de Verulamio/Summi Angliae Cancellarii/Novum organum scientiarum*. [Francis Bacon of St. Albans Lord Chancellor of England. A ‘New Instrument’ for the sciences] Lugd. Bat: apud Adrianum Wiingaerde, et Franciscum Moiardum.

Aphorism XLVI (p.45–46).

17. Fowler T (1786). Medical reports of the effects of arsenic in the cure of agues, remitting feveres and periodic headachs. London: J Johnson, pp 105–107.

18. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *Br Med J*. 1980 Mar 22;280(6217): 833-6.

19. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med* 2008;5(9):e191.

20. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.

21. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting Bias in Drug Trials Submitted to the Food and Drug Administration: Review of Publication and Presentation. *PLoS Med*. 2008 Nov 25;5(11):e217.

22. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: MR000005.

23. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

24. Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *Aids Educ Prev* 1997;9(1 SA):15–21.

25. Ioannidis J. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998;279:281-6.

26. Bardsley AH. Bias in reporting clinical trials. *Brit J Clin Pharmacol* 1998;46:147-50.

27. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE* 2008;3(8):e3081.

28. Decullier E, Lheritier V, Chapuis F. Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:19. Decullier E, Chapuis F. Impact of funding on biomedical research: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2006;6:165.

29. Cronin E, Sheldon T. Factors influencing the publication of health research. *Int J Technol Assess* 2004;20:351-5.

30. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

31. This was first pointed out to me by Jamie Heywood from PatientsLikeMe, who spent huge resources trying and failing to replicate research findings in another area of medicine. The last time I saw him we talked about writing up his idea that the likelihood of a claim being true is proportional to the cost of making it, and inversely proportional to the cost of refuting it. We've not done so, and until then, a description of our conversation is the only reference for this neat idea.

32. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012 Mar 28;483(7391): 531-3.

33. Harrabin R et al (2003). *Health In The News*, The King's Fund, London, UK.

34. Forsyth, Alasdair J. M. 2001. Distorted? a quantitative exploration of drug fatality reports in the popular press. *International Journal of Drug Policy* 12, no. 5–6 (November 1): 435–453.

35. Dickersin K, Min YI, Meinert CL: Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992, 267:374–378.

36. Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagan A, Hogan JW, Zhu Q, Reiling J, Pace B: Publication bias in editorial decision making. *JAMA* 2002, 287:2825–2828.

37. Lee KP, Boyd EA, Holroyd-Leduc JM, Bacchetti P, Bero LA. Predictors of publication: characteristics of submitted manuscripts associated with acceptance at major biomedical journals. *Med J Aust* 2006;184:621-6. Lynch JR, Cunningham MRA, Warme WJ, Schaad DC, Wolf FM, Leopold SS. Commercially funded and United States-based research is more likely to be published; good-quality studies with negative outcomes are not. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1010-8. Okike

K, Kocher MS, Mehlman CT, Heckman JD, Bhandari M. Publication bias in orthopaedic research: an analysis of scientific factors associated with publication in the Journal of Bone and Joint Surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:595–601.

38. Epstein WM. Confirmation response bias among social work journals. *Sci Technol Hum Values* 1990;15:9-38.

39. Mahoney MJ. Publication prejudices: an experimental study of confirmatory bias in the peer review system. *Cognitive Ther Res* 1977;1:161-75.

40. Ernst E, Resch KL. Reviewer bias a blinded experimental study. *J Lab Clin Med* 1994;124:178-82.

41. Abbot NE, Ernst E. Publication bias: direction of outcome less important than scientific quality. *Perfusion* 1998;11:182-4.

42. Emerson GB, Warme WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS. Testing for the Presence of Positive-Outcome Bias in Peer Review: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 22;170(21):1934-9.

43. Smith R. *The Trouble With Medical Journals*. RSM Books, UK; 2006.

44. Weber EJ, Callahan ML, Wears RL, Barton C, Young G. Unpublished research from a medical specialty meeting: why investigators fail to publish. *JAMA* 1998;280:257-9.

45. Kupfersmid J, Fiala M. A survey of attitudes and behaviors of authors who publish in psychology and education journals. *Am Psychol* 1991;46:249-50.

46. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess*. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

47. Gotzsche PC, Hrobjartsson a, Johansen HK, Haahr MT, Altmar DG, Chan A-W: Constraints on publication rights in industryinitiated clinical trials. *JAMA* 2006, 295:1645–1646.

48. Gornall, J. 'Industry attack on academics.' *BMJ* 338, no. mar09 1 (March 9, 2009): b736-b736.

49. Ibid.

50. Steinbrook R. Gag clauses in clinical-trial agreements. *N. Engl. J. Med*. 2005 May 26;352(21):2160-2.

51. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(21):2202.

52. This is one of many stories for which I recommend delving into the horrible details, if you're interested. A good place to start here is Prof David Colquhoun's blog on the topic, with many links <http://www.dscience.net/?p=193> and this BMJ piece written by a lawyer, to keep the lawyers reading this book happy: Dyer C. Aubrey Blumsohn: Academic who took on industry. *BMJ*. 2009 Dec 15;339(dec15 1):b5293-b5293.

53. Wendler D, Krohmal B, Emanuel EJ, Grady C, for the ESPRIT Group. Why Patients Continue to Participate in Clinical Research. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1294-9.

54. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006;7:9.

55. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 1986 Oct 1;4(10):1529–1541.

56. Clarke M, Clarke L, Clarke T. Yes Sir, no Sir, not much difference Sir. *JRSM*. 2007 Dec 1;100(12):571–572.

57. Chalmers Iain. Underreporting Research Is Scientific Misconduct. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1990 Mar 9;263(10):1405–1408.

58. Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medico-industrial complex. *JRSM*. 2006 Jul 1;99(7):337–341.

59. Their delegation was led by Frank Wells: his textbook on fraud is fantastic. I tell you this because you should understand that these are not all bad people with inherently secretive natures.

60. Sykes R. Being a modern pharmaceutical company. *BMJ*. 1998 Oct 31;317(7167):1172-

80.

61. <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b4330>.

62. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *The Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):911-2.

63. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2009 Sep 2;302(9):977-84.

64. Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. Still waiting for functional EU Clinical Trials Register. *BMJ*. 2011 Jun 20;342(jun202):d3834d3834.

65. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 2012;344:d7373.

66. A good (but brief) overview of how to try and get info from nonacademic sources is here: Chan A-W. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ*. 2012 Jan 3;344(jan03 2):d8013-d8013.

67. You can read the letters and the report online. It's a gripping read, with many interesting and nefarious details, so I highly recommend doing so: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra.gov.uk. GSK investigation concludes [Internet]. [cited 2012 Apr 29]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Medicinesregulatorynews/CON014153>

68. This was SmithKline Beecham, before they merged with GlaxoWellcome and became GSK.

69. Strech D, Littmann J. Lack of proportionality. Seven specifications of public interest that override post-approval commercial interests on limited access to clinical data. *Trials*. 2012 Jul 2;13(1):100.

70. Lenzer J, Brownlee S. Antidepressants: an untold story? *BMJ* 2008;336:532-4.

71. Wood AJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2009;360(8):824-830

72. O'Connor AB. The need for improved access to FDA reviews. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009;302(2):191.

73. <http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI33693.pdf>

74. Decision of the European Ombudsman closing his inquiry into complaint 2560/2007/BEH against the European Medicines Agency. November 2010. <http://www.ombudsman.europa.eu/cases/decision.faces/en/5459/html.bookmark>.

75. UK drug regulator destroys all the evidence after 15 years/ BMI[Internet]. Available from <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/uk-drug-regulator-destroys-evidence-after-15-years>.

76. You might be unsurprised to hear that no large drug company has ever been prosecuted under the safety monitoring regulations in the UK.

77. This story is spread over various publications by the Cochrane team, and the account here is taken from their work, published responses from Roche, and discussions with the Cochrane team. The best place to get the early half of this story is this paper: Doshi P. Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009;339. And for the second half, I recommend this open-access paper: Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012) The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Med* 9(4): e1001201. doi:10.1371/journal.pmed.1001201 <http://bit.ly/HIbwqO>

78. This is a fascinating and messy new area. The paper below gives a good summary of the importance of analysing full trial programmes, and the discrepancies found on Tamiflu between papers and Clinical Study Reports: Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C, Group CARI. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ*. 2011 Jan 11;342(jan11 1):c7258-c7258.

79. This is all from: Jefferson T, Doshi P, Thompson M, Heneghan C, Group CARI. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ*. 2011 Jan 11;342(jan11 1):c7258-c7258.

80. Tom Jefferson, Lecture on Tamiflu, BMJ Evidence 2011, London.
81. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):635-40.
82. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C (2012) The Imperative to Share Clinical Study Reports: Recommendations from the Tamiflu Experience. *PLoS Med* 9(4): e1001201. doi:10.1371/journal.pmed.1001201 <http://bit.ly/HIbwqO>
83. Cohen D (2009) Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 339: b5387.
84. If you're interested in this story, the links to primary documents are all here: Diabetes drug 'victory' is really an ugly story about incompetence. Ben Goldacre, *The Guardian*. 2010 Jul 17 [cited 2012 May 2]; Available from: <http://www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinatingenough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly/>
85. Nissen SE. Setting the record straight. *JAMA*. 2010 Mar 24; 303(12):1194—5
86. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open Clinical Trial Data for All? A View from Regulators. *PLoS Med*. 2012 Apr 10;9(4):e100i202.
87. This is a vast story, told well elsewhere. Start with Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern reaffirmed. *N. Engl. J. Med*. 2006 Mar 16;354(11):1193.
88. Opinion: Misleading Drug Trials. *The Scientist* [Internet]. [cited 2012 May 15]. Available from: <http://thescientist.com/2012/05/14/opinion-misleading-drug-trials/>
89. The Yale Open Data Archive project, or YODA, is one good example of how this might look in the future.

Глава 2. Откуда берутся лекарства?

1. I recommend the classic medical student textbook 'Rang and Dale': Rang & Dale's Pharmacology. 6th ed. Churchill Livingstone; 2007. But also this, on the regulatory process around early drug development: Friedhoff LT. *New Drugs: An Insider's Guide to the FDA's New Drug Approval Process for Scientists, Investors and Patients*. 1st ed. PSPG Publishing, 2009.
2. Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2316.
3. Cohen LP. To screen new drugs for safety, Lilly pays homeless alcoholics: it's 'quick cash' to habitues of Indianapolis shelters; it vanishes quickly, too. *Wall St J (East Ed)*. 1996 Nov 14;A1, A10.
4. Abadie R. *The Professional Guinea Pig: Big Pharma and the Risky World of Human Subjects*. 1st ed. Duke University Press, 2010.
5. Helms R, editor. *Guinea Pig Zero: An Anthology of the Journal for Human Research Subjects*. 1st ed. Garrett County Press; 2006.
6. Tucker T. *Great Starvation Experiment: Ancel Keys and the Men Who Starved for Science*. 1st University of Minnesota Press Ed. University of Minnesota Press; 2008.
7. Gorkin L, Schron EB, Handshaw K, Shea S, Kinney MR, Branyon M, et al. Clinical trial enrollers vs. nonenrollers: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Recruitment and Enrollment Assessment in Clinical Trials (REACT) project. *Controlled Clinical Trials*. 1996 Feb;17(1):46–59.
8. Sheppard VB, Cox LS, Kanamori MJ, Canar J, Rodriguez Y, Goodman M, et al. BRIEF REPORT: If You Build It, They Will Come. *J Gen Intern Med*. 2005 May;20(5):444-7.
9. ACRO CRO Market [Internet]. [cited 2012 Feb 11]. Available from: <http://www.acrohealth.org/cro-market1.html>.
10. MacDonald T, Hawkey C, Ford I. Time to treat as independent. *BMJ*. 2010 Nov 30;341(nov30 2):c6837-c6837.
11. Kassirer T. *On the Take: How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health*. Ch 8. 1st ed. Oxford University Press, USA; 2004.
12. Pharmaceutical CSO – Pharmaceutical Commercialization – Quintiles [Internet]. Available from: <http://www.quintiles.com/commercial-services/>

13. DRUG TESTING GOES OFFSHORE August 8, 2005 [Internet]. [cited 2012 Feb 11]. Available from: http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune_archive/2005/08/08/8267653/index.htm
14. Thiers FA, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008 Jan;7(1):13-4.
15. All of the issues around trials in developing countries are well covered in two books, Shah S. *BODY HUNTERS, THE: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients*. SCIE. THE NEW PRESS; 2007. And Petryna A. *When Experiments Travel: Clinical Trials and the Global Search for Human Subjects*. 1st ed. Princeton University Press; 2009.
16. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research Seth W. Glickman, M.D., M.B.A., John G. McHutchison, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., Charles B. Cairns, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and Kevin A. Schulman, M.D. *N Engl J Med* 2009; 360:816–823. February 19, 2009.
17. Bansal N. The opportunities and challenges in conducting clinical trials globally. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 2012 Feb 9;1–6.
18. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research Seth W. Glickman, M.D., M.B.A., John G. McHutchison, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., Charles B. Cairns, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and Kevin A. Schulman, M.D. *N Engl J Med* 2009; 360:816–823. February 19, 2009
19. Hyder AA, Wali SA, Khan AN, Teoh NB, Kass NE, Dawson L. Ethical review of health research: a perspective from developing country researchers. *J Med Eth'cs*. 2004 Feb;30(1):68–72.
20. Zhang D, Yin P, Freemantle N, Jordan R, Zhong N, Cheng KK. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China. *Trials*. 2008;9:22.
21. FDA Requires Foreign Clinical Studies be in Accordance with Good Clinical Practice to Better Protect Human Subjects by W. Thomas Smith American Bar Association Health eSource October 2008 Volume 5 Number 2 [Internet]. [cited 2012 Feb 11]. Available from: http://www.americanbar.org/newsletter/publications/aba_health_esource_home/Volume5_02_smith.html
22. WikiLeaks cables: Pfizer 'used dirty tricks to avoid clinical trial payout' *Business The Guardian* [Internet]. [cited 2012 Feb 11]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/business/2010/dec/09/wikileaks-cables-pfizer-nigeria>
23. US embassy cable Monday 20 April 2009, 16:00, Abuja 000671 'Pfizer reaches preliminary agreement for \$75m settlement' [cited 2012 Feb 11]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/world/us-embassy-cablesdocuments/203205>
24. WikiLeaks cables: Pfizer 'used dirty tricks to avoid clinical trial payout' *Business The Guardian* [Internet]. [cited 2012 Feb 11]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/business/2010/dec/09/wikileaks-cables-pfizer-nigeria>
25. Jonathan Kimmelman, Charles Weijer, and Eric M Meslin, 'Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials,' *The Lancet* 373, no. 9657 (January 3, 2009): 13–14.
26. Goodyear MDE, Lemmens T, Sprumont D, Tangwa G. Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki? *BMJ*. 2009 Apr 21;338(apr21 1):b1559-b1559.

Глава 3. Плохой контроль

1. Royal College of Physicians, London UK. *INNOVATING FOR HEALTH. Patients, physicians, the pharmaceutical industry and the NHS*. February 2009. Report of a Working Party.
2. If you're very confused about the European Medicines Agency, and the UK MHRA, and how they relate to each other, it's fairly simple. The MHRA used to approve drugs, now the EMA do, but they farm out some of the local work to the old national regulators, especially monitoring and communication, as well as some of the approval stuff.
3. I recommend the work of John Abraham, collected here: (<http://www.sussex.ac.uk/profiles/6>)

4. Owen BM, Braeutigam R. *The Regulation Game: Strategic Use of the Administrative Process*. Ballinger Pub Co; 1978. Via Abraham J. On the prohibition of conflicts of interest in pharmaceutical regulation: Precautionary limits and permissive challenges. A commentary on Sismondo (66:9, 2008, 1909-14) and O'Donovan and Lexchin. *Social Science & Medicine*. 2010 Mar;70(5):648-51.
5. <http://www.alter-eu.org/sites/default/files/documents/lonngrendoc.pdf>
6. <http://www.alter-eu.org/sites/default/files/documents/lonngrendoc.pdf>
7. <http://www.alter-eu.org/fr/press-releases/2011/02/25/conflict-of-interest-case-involving-ex-ema-director>
8. <http://www.corporateeurope.org/publications/block-revolvingdoor>
9. Lurie, P., Almeida, C., Stine, N., Stine, A. R., & Wolfe, S. M. (2006). Financial conflict of interest disclosure and voting patterns at food and drug administration drug advisory committee meetings. *JAMA*, 295, 1921e1928.
10. If you're interested in starting on this, the following are a good place to start: http://www.nytimes.com/2009/09/25/health/policy/25knee.html?_r=1; <http://www.nytimes.com/2005/02/25/politics/25fda.html>. And the work of the Project On Government Oversight is excellent, led by the researcher who worked on Senator Grassley's reports into the pharmaceutical industry: <http://www.pogo.org/investigations/public-health/fda.html>; <http://pogoblog.typepad.com/pogo/2011/08/fdas-janetwoodcock-the-substance-behind-her-nonsubstantivesubstantive-ties-to-industry.html>
11. Light D, editor. *The Risks of Prescription Drugs* (A Columbia/SSRC Book. Columbia University Press; 2010).
12. Survey of FDA Scientists Shows They Feel Pressure to Exclude...: *Oncology Times* [Internet]. [cited 2012 May 6]. Available from: http://journals.lww.com/oncology-times/Fulltext/2006/08250/Survey_of_FDA_Scientists_Shows_They_Feel_Pressure.8.aspx
13. USATODAY.com Survey: FDA scientists question safety [Internet]. [cited 2012 May 6]. Available from: http://www.usatoday.com/news/health/2004-12-16-fda-surveyusat_x.htm
14. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011 10.1007/s00228-011-1052-1 Anything new in EU pharmacovigilance? Silvio Garattini and Vittorio Bertele'.
15. Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of Comparative Efficacy Data at the Time of Drug Approval in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2011 May 4;305(17):1786-9.
16. Bertele' V, Banzi R, Gluud C, Garattini S. EMA's reflection on placebo does not reflect patients' interests. *European Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2011 Dec 2 [cited 2012 Feb 13]; Epub ahead of print. Available from: <http://www.springerlink.com/content/4j733734v35381jk/>
17. Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ*. 2009 Mar 31;338(mar313):b1025b1025.
18. Van Luijn JCF, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):159-162.
19. Stafford RS, Wagner TH, Lavori PW. New, but Not Improved? Incorporating Comparative-Effectiveness Information into FDA Labeling. *N Engl J Med*. 2009 Aug 12;NEJMp0906490.
20. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991 Mar;324(12):781-788.
21. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000 Apr;283(15):1967-1975.
22. Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ*. 2003 Jan 18;326(7381):170.

23. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 11;344(jan10 2):d7771-d7771.

24. Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol* 2005;105:1114-8.

25. This graph is from Chapter 7 of an excellent (though long and serious) history of the FDA: Carpenter D. Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA. Princeton University Press; 2010.

26. Mitka M. FDA Takes Slow Road Toward Withdrawal of Drug Approved With Fast-Track Process. *JAMA*. 2011 Mar 9;305(10):982-4.

27. Press Announcements & FDA Proposes Withdrawal of Low Blood Pressure Drug [Internet]. [cited 2012 May 7]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm222580.htm>

28. United States Government Accountability Office. September 2009. NEW DRUG APPROVAL. FDA Needs to Enhance Its Oversight of Drugs Approved on the Basis of Surrogate Endpoints. <http://www.gao.gov/new.items/d09866.pdf>

29. Davis C, Abraham J. Desperately seeking cancer drugs: explaining the emergence and outcomes of accelerated pharmaceutical regulation. *Sociology of Health & Illness*. 2011 Jul 1;33(5):731—47.

30. Barbui C, Cipriani A, Lintas C, Bertel V, Garattini S. CNS drugs approved by the centralised European procedure: true innovation or dangerous stagnation? *Psychopharmacology*. 2006 Nov 22;190(2):265-8.

31. There is a good, free summary of the issues around this area in this PDF from the WHO: Aidan Hollis. Me Too Drugs: is there a problem? http://www.who.int/intellectualproperty/topics/ip/Me-tooDrugs_Hollis1.pdf

32. NICE, 'CG17 Dyspepsia: full guideline,' Guidance/Clinical Guidelines, <http://guidance.nice.org.uk/CG17/Guidance/pdf/> English. But also, if the NICE guideline and its references aren't enough for you (it's from 2004) please do waste an hour of your time browsing other more recent trials. There's nothing magical happening here for esomeprazole.

33. <http://www.nytimes.com/2004/10/12/business/media/12drug.html>

34. [http://www.mediapost.com/publications/?fa=Articles.show Article&art_aid=92473](http://www.mediapost.com/publications/?fa=Articles.show%20Article&art_aid=92473)

35. <http://www.forbes.com/forbes/2010/0412/opinions-healthcare/xium-hmo-prescriptions-heads-up.html>

36. Here I should declare an interest: I sit on the funding panel to address this exact question, every quarter, for the NHS 'Health Technology Assessment' programme. This funding stream exists specifically to identify trials that need to be done, but which no company would fund, comparing one drug against another, and if you are aware of any important areas where we don't know which of two important treatments is best, you should submit a request (or if you're lazy, email it to me).

37. <http://www.isdbweb.org/publications/view/pharmacovigilancedata> ('Broadening access to signal is a positive step, but access to VigiBase is also needed', ISDB, February 15th 2012).

38. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

39. L. Harmark and A. C. Grootheest, 'Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives,' *European Journal of Clinical Pharmacology* 64, no. 8 (June 4, 2008): 743–752.

40. FDA warns Pfizer for not reporting side effects Reuters [Internet]. [cited 2012 May 8]. Available from: <http://www.reuters.com/article/2010/06/10/us-pfizer-fda-idUSTRE6586PE20100610>

41. Healy D: Let them eat Prozac. New York: New York University Press; 2004. Furukawa TA: All clinical trials must be reported in detail and made publicly available. *BMJ* 2004, 329:626. Via Gotzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011 Nov 23;12(1):249.

42. Serena Frau et al., 'Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety?' *European Journal of Clinical Pharmacology* 66, no. 8 (June 25, 2010): 785–790.
43. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Egberts TCG, Blackburn S, Persson I, et al. Evaluation of postauthorization safety studies in the first cohort of EU Risk Management Plans at time of regulatory approval. *Drug Saf.* 2009;32(12):1175-87.
44. Andrew Herxheimer, 'Looking at EU pharmacovigilance,' *European Journal of Clinical Pharmacology* 67, no. 11 (November 2011): 1201–1202.
45. Schwartz LM, Woloshin S. Communicating Uncertainties About Prescription Drugs to the Public: A National Randomized Trial. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1463-8.
46. EMA Press Office, 2 February 2012, EMA/30803/2012
47. Garattini S, Bertele' V. Anything new in EU pharmacovigilance? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011 Nov;67(11):1199-200.
48. Garattini S, Bertele' V (2010) Rosiglitazone and the need for a new drug safety agency. *Br Med J* 341:c5506. doi:10.1136/bmj.c5506
49. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11750#orgs
50. <http://www.iom.edu/Reports/2006/The-Future-of-Drug-SafetyPromoting-and-Protecting-the-Health-of-the-Public.aspx>
51. Carpenter D. Reputation and Power: Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA. Princeton University Press; 2010.
52. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011 10.1007/ s00228-011-1052-1 Anything new in EU pharmacovigilance? Silvio Garattini¹ and Vittorio Bertele¹
53. Uncommon knowledge. *Drug and Therapeutics Bulletin.* 2009 Nov 1; 47(11):121
54. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a Drug Facts Box to Communicate Drug Benefits and Harms Two Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2009 Apr 21;150(8):516—27.
55. Germany's tough reimbursement rules cause drug companies to consider alternative drug trial solutions FT.com [Internet]. [cited 2012 Feb 15]. Available from: <http://www.ft.com/cms/s/2/d458d470-4696-11e1-89a800144feabdc0.html#axzz1mTzZ2jdb>.

Глава 4. Обман в исследованиях

1. Anesthesiology News Fraud Case Rocks Anesthesiology Community [Internet]. [cited 2012 Feb 12]. Available from: [http://www.anesthesiologynews.com/ViewArticle.aspx?d=Policy per cent2B per cent26amp per cent3B per cent2BManagement&d_id=3&i=March per cent2B2009&i_id=494&a_id=12634&ses=ogst](http://www.anesthesiologynews.com/ViewArticle.aspx?d=Policy%20per%20cent26amp%20per%20cent3B%20per%20cent2BManagement&d_id=3&i=March%20per%20cent2B2009&i_id=494&a_id=12634&ses=ogst)
2. This story is well covered in Wells F. *Fraud and Misconduct in Biomedical Research*. Chapter 5, Fourth ed. RSM Books; 2008. I highly recommend this book if you want to get started reading about fraud detection and management. Beware that it's an academic book, and therefore appallingly expensive.
3. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: 'To whom do the results of this trial apply?' *The Lancet.* 2005 Jan 1; 365(9453):82–93.
4. Pratt, C.M. & Moye, L.A., 1995. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Casting Suppression in a Different Light. *Circulation*, 91(1), pp.245–247.
5. Travers, J. et al., 2007. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*, 62(3), pp.219–223.
6. Zimmerman, M., Chelminski, I. & Posternak, M.A., 2004. Exclusion criteria used in antidepressant efficacy trials: consistency across studies and representativeness of samples included. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(2), pp.87–94.
7. Keitner, G.I., Posternak, M.A. & Ryan, C.E., 2003. How many subjects with major depressive disorder meet eligibility requirements of an antidepressant efficacy trial? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(9), pp.1091-3.
8. Jarvinen TLN, Sievanen H, Kannus P, Jokihäärä J, Khan KM. The true cost of pharmacological disease prevention. *BMJ.* 2011 Apr 19;342(apr19 1):d2175-d2175.

9. Van Staa T-P, Leufkens HG, Zhang B, Smeeth L. A Comparison of Cost Effectiveness Using Data from Randomized Trials or Actual Clinical Practice: Selective Cox-2 Inhibitors as an Example. *PLoS Med.* 2009 Dec 8;6(12):e1000194.
10. Safer DJ. Design and reporting modifications in industrysponsored comparative psychopharmacology trials. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002 Sep;190(9):583-92.
11. Califf RM, DeMets DL. Principles From Clinical Trials Relevant to Clinical Practice: Part I. *Circulation.* 2002 Aug 20;106(8):1015-21.
12. Mueller PS, Montori VM, Bassler D, Koenig BA, Guyatt GH. Ethical Issues in Stopping Randomized Trials Early Because of Apparent Benefit. *Annals of Internal Medicine.* 2007 Jun 19;146(12):878–881.
13. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA.* 2010 Mar 24;303(12):1180-7.
14. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, Burns KEA, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review. *JAMA.* 2005 Nov 2;294(17):2203-9.
15. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Annals of Oncology* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2012 Feb 14]; Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2008/04/09/ann onc. mdn042.full>
16. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *The Lancet.* 2005 Oct;366(9493):1261-2.
17. Rickard KA. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study GlaxoSmithKline’s reply. *The Lancet.* 2005 Oct;366(9493): 1262.
18. Garcialopez F, Dealvaro F. INSIGHT and NORDIL. *The Lancet.* 2000 Dec 2;356(9245):1926–1926.
19. Safer DJ. Design and reporting modifications in industrysponsored comparative psychopharmacology trials. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002 Sep;190(9):583-92.
20. Gilbody S, Wahlbeck K, Adams C. Randomized controlled trials in schizophrenia: a critical perspective on the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:243–251.
21. Montori VM, Jaeschke R, Schunemann HJ, Bhandari M, Brozek JL, Devereaux PJ, et al. Users’ guide to detecting misleading claims in clinical research reports. *BMJ.* 2004 Nov 6;329(7474):1093-6.
22. Shaughnessy AF, Slawson DC. What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. *BMJ.* 2003 Aug 2;327(7409):266.
23. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
24. Vedula, S Swaroop, Lisa Bero, Roberta W Scherer, and Kay Dickersin. ‘Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use.’ *The New England Journal of Medicine* 361, no. 20 (November 12, 2009): 1963–1971.
25. Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG: Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004, 291:2457–2465.
26. Jon N. Jureidini, Leemon B. McHenry, Peter R. Mansfield. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 20 (2008) 7381 73 DOI 10.3233/JRS-2008-0426.
27. K L Lee et al., ‘Clinical judgment and statistics. Lessons from a simulated randomized trial in coronary artery disease,’ *Circulation* 61, no. 3 (March 1980): 508-15.
28. On subgroup analysis, I recommend this excellent 2005 review article by Peter Rothwell: Rothwell PM. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *The Lancet.* 2005;365(9454):176-86. Currently available free online at http://apps.who.int/rhl/Lancet_3659454.pdf

29. 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.
30. The Canadian Cooperative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53–59.
31. Ioannidis JPA, Karassa FB. The need to consider the wider agenda in systematic reviews and meta-analyses: breadth, timing, and depth of the evidence. *BMJ*. 2010 Sep;341(sep13 1):c4875c4875.
32. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE Seeding Trial: A Review of Internal Documents. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(4):251-8.
33. Sox HC, Rennie D. Seeding Trials: Just Say „No» *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(4):279-80.
34. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of Neurontin: Titrate to Effect, Profile of Safety (STEPS) Trial: A Narrative Account of a Gabapentin Seeding Trial. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1100—7.
35. I recommend this book as an introduction to ‘shared decision making’ (I helped on one chapter): Gigerenzer G, Muir G. *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions: Envisioning Health Care* 2020. 1st ed. MIT Press; 2011.
36. Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, Wahrenberger JW, Ross JM. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med*. 1993 Oct;8(10):543-8.
37. Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ*. 1994 Sep 24;309(6957):761-4.
38. Fahey T, Griffiths S, Peters TJ. Evidence based purchasing: understanding results of clinical trials and systematic reviews. *BMJ*. 1995 Oct 21;311(7012):1056-9.
39. Express.co.uk New wonder heart pill that may save millions [Internet]. [cited 2012 Feb 12]. Available from: <http://www.express.co.uk/posts/view/70343>.
40. Drug could save thousands from heart attacks *Science The Guardian* [Internet]. [cited 2012 Feb 12]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/science/2008/nov/10/drugsmedical-research>
41. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and Interpretation of Randomized Controlled Trials With Statistically Nonsignificant Results for Primary Outcomes. *JAMA*. 2010 May 26;303(20):2058-64.
42. Alasbali, T. et al., 2009. Discrepancy between results and abstract conclusions in industry vs nonindustry-funded studies comparing topical prostaglandins. *American Journal of Ophthalmology*, 147(1), pp.33–38.e2.
43. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other metaanalyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):782.

Глава 5. Клинические исследования: больше и проще

1. Staa T-P v., Goldacre B, Gulliford M, Cassell J, Pirmohamed M, Taweel A, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ*. 2012 Feb 7;344(feb07 1):e55-e55.
2. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005 Jun 4;365(9475):1957-9.
3. Dresden GM, Levitt MA. Modifying a Standard Industry Clinical Trial Consent Form Improves Patient Information Retention as Part of the Informed Consent Process. *Academic Emergency Medicine*. 2001;8(3):246-52.

Глава 6. Маркетинг

1. Alper BS, Hand JA, Elliott SG, Kinkade S, Hauan MJ, Onion DK, et al. How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc* 2004;92:429-37.
2. Moon JC, Flett AS, Godman BB, Grosso AM, Wierzbicki AS. Getting better value from the NHS drug budget. *BMJ*. 2010 Dec 17;341(dec17 1):c6449-c6449.
3. Marketing spend is a contested area, as the industry is keen to play it down. I recommend the following paper as it's open access and offers a summary figure, methods from which it was derived, and a critical discussion of other estimates: Gagnon M-A, Lexchin J. The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLoS Med*. 2008 Jan 3;5(1):e1.
4. Gilbody S, Wilson P, Watt I. Benefits and harms of direct to consumer advertising: a systematic review. *Quality and Safety in Health Care*. 2005;14(4):246-50.
5. Kravitz RL, Epstein RM, Feldman MD, Franz CE, Azari R, Wilkes MS, et al. Influence of patients' requests for direct-to-consumer advertised antidepressants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Apr 27;293(16):1995-2002.
6. Iizuka T. What Explains the Use of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs? *The Journal of Industrial Economics*. 2004;52(3):349-79.
7. NICE. CG17 Dyspepsia: full guideline [Internet]. [cited 2011 Jan 4]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG17/Guidance/pdf/English>.
8. Law MR, Soumerai SB, Adams AS, Majumdar SR. Costs and Consequences of Direct-to-Consumer Advertising for Clopidogrel in Medicaid. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 23;169(21): 1969-74.
9. I first saw the Reynolds, Bacall, Lowe and Serial Mom examples in: Petersen M, p32: *Our Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs*. Picador; 2009.
10. Eisenberg D. It's an Ad, Ad, Ad World. *Time* [Internet]. 2002 Aug 26 [cited 2012 Mar 25]; Available from: <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,344045,00.html>
11. Stars Profit From Covert Drug Pitches *CBS News* [Internet]. [cited 2012 Mar 25]. Available from: http://www.cbsnews.com/2100-207_162-520196.html
12. Ibid.
13. Alzheimer's Campaign Piques Public and Media Interest: *PR News* May 21, 2001. Available from: <http://www.prnewsonline.com/news/4782.html>
14. Keidan J. Sucked into the Herceptin maelstrom. *BMJ*. 2007 Jan 6;334(7583):18.
15. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, Watt IS. Deconstructing Media Coverage of Trastuzumab (Herceptin): An Analysis of National Newspaper Coverage. *J R Soc Med*. 2008 Mar 1;101(3):125-32.
16. The selling of a wonder drug *Science* *The Guardian* [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/science/2006/mar/29/medicineandhealth.health>
17. Ibid.
18. To be absolutely clear, there is no evidence that a company was involved in promoting Barbara Moss to the media. This case simply illustrates the melodramatic ineptitude of coverage for new cancer drugs.
19. Castren E. Is mood chemistry? *Nature Reviews Neuroscience*. 2005 Mar 1;6(3):241-6.
20. *The Pittsburgh Tribune Review* (4/2/07).
21. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLoS Med*. 2005 Nov 8;2(12):e392.
22. Petersen M, p102: *Our Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs*. Picador; 2009.
23. Ibid.

24. Leo J, Lacasse J. The Media and the Chemical Imbalance Theory of Depression. *Society*. 2008 Feb 19;45(1):35–45.
25. The test has now been altered; the original description is preserved online at: WebMD's Depression Test Has Only One (Sponsored) Answer: You're 'At Risk' – CBS News [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from: http://www.cbsnews.com/8301-505123_162-42844266/webmds-depression-test-hasonly-one-sponsored-answer-youre-atrisk/?tag=bnetdomain
26. Ebeling M. 'Get with the Program!': Pharmaceutical marketing, symptom checklists and self-diagnosis. *Social Science & Medicine*. 2011 Sep;73(6):825-32.
27. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual Dysfunction in the United States Prevalence and Predictors. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):537-44.
28. THE NATION: BETTER LOVING THROUGH CHEMISTRY; Sure, We've Got a Pill for That *New York Times* [Internet]. [cited 2012 Mar 27]. Available from: <http://www.nytimes.com/1999/02/14/weekinreview/the-nation-better-loving-through-chemistry-sure-weve-got-a-pill-for-that.html?pagewanted=all&src=pm>.
29. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ*. 2003;326(7379):45–47.
30. Moynihan R. Company launches campaign to 'counter' BMJ claims. *BMJ*. 2003 Jan 18;326(7381):120.
31. Tiefer L. Female Sexual Dysfunction: A Case Study of Disease Mongering and Activist Resistance. *PLoS Med*. 2006 Apr 11;3(4):e178.
32. Ibid.
33. Ibid.
34. Testosterone Patches for Female Sexual Dysfunction. *DTB*. 2009 Mar 1;47(3):30-4.
35. Durand M. Pharma's Advocacy Dance [Internet]. *Successful Product Manager's Handbook*. 2006 [cited 2012 Mar 26]. Available from: <http://www.pharmexec.com/pharmexec/Articles/Pharmas-Advocacy-Dance/ArticleStandard/Article/detail/377999>.
36. 11 August 2010 HAI Europe Research Article Patient & Consumer Organisations at the EMA: Financial Disclosure & Transparency. Written by Katrina Perehudoff and Teresa Leonardo Alves. 11 August 2010 HAI Europe Factsheet Patient & Consumer Organisations at the EMA: Financial Disclosure & Transparency.
37. HAI. The Patient & Consumer Voice and Pharmaceutical Industry Sponsorship [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17767en/>
38. 'Drug firms bankroll attacks on NHS' *Independent*, 1 October 2008.
39. 'Analysis: Are patient protests being manipulated?' *Independent*, 1 October 2008.
40. Health chief attacks drug giants over huge profits *UK news The Observer* [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from: <http://www.guardian.co.uk/uk/2008/aug/17/pharmaceuticals.nhs>.
41. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19;7(10):e1000352.
42. Azoulay P. Do pharmaceutical sales respond to scientific evidence? *Journal of Economics & Management Strategy*. 2002;11(4): 551-94.
43. Heimans L, van Hylckama Vlieg A, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Neth J Med*. 2010 Jan;68(1):46-9.
44. Villanueva P, Peiro S, Librero J, Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *The Lancet*. 2003 Jan;361(9351):27–32.
45. Spielmans GI, Thielges SA, Dent AL, Greenberg RP. The accuracy of psychiatric medication advertisements in medical journals. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2008 Apr;196(4):267-73.
46. Van Winkelen P, van Denderen JS, Vossen CY, Huizinga TWJ, Dekker FW, for the SEDUCE study group. How evidence-based are advertisements in journals regarding the subspecialty of rheumatology? *Rheumatology*. 2006 Sep 1;45(9):1154-7.
47. Othman N, Vitry A, Roughead EE. Quality of Pharmaceutical Advertisements in Medical

Journals: A Systematic Review. PLoS ONE. 2009 Jul 22;4(7):e6350.

48. Gibson L. UK government fails to tackle weaknesses in drug industry. *BMJ*. 2005 Sep 10;331(7516):534-40.

49. Wilkes MS, Kravitz RL. Policies, practices, and attitudes of North American medical journal editors. *J Gen Intern Med*. 1995 Aug;10(8):443-50.

50. Via: Cooper RJ, Schriger DL, Wallace RC, Mikulich VJ, Wilkes MS. The Quantity and Quality of Scientific Graphs in Pharmaceutical Advertisements. *J Gen Intern Med*. 2003 Apr;18(4):294-7. 'Polling of the audience occurred as part of the discussion of the oral presentation of this abstract'. FOURTH INTERNATIONAL CONGRESS ON PEER REVIEW [Internet]. Available from: http://www.amaassn.org/public/peer/prc_program2001.htm#ABSTRACTS.

51. You might also enjoy some of the books written by retired drug reps, such as: Reidy J. *Hard Sell: The Evolution of a Viagra Salesman*. 1st ed. Andrews McMeel Publishing; 2005.

52. Rockoff JD. Drug Reps Soften Their Sales Pitches. *Wall Street Journal* [Internet]. 2012 Jan 10 [cited 2012 Mar 22]; Available from: <http://online.wsj.com/article/SB10001424052970204331304577142763014776148.html>

53. Fugh-Berman A, Ahari S. Following the Script: How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors. *PLoS Med*. 2007 Apr;4(4).

54. Soyk, C., B. Pfefferkorn, P. McBride, and R. Rieselbach. 2010. Medical student exposure to and attitudes about pharmaceutical companies. *World Medical Journal* 109: 142–148.

55. Fischer MA, Keough ME, Baril JL, Saccoccio L, Mazor KM, Ladd E, et al. Prescribers and Pharmaceutical Representatives: Why Are We Still Meeting? *J Gen Intern Med*. 2009 Jul;24(7):795–801.

56. Morgan MA, Dana J, Loewenstein G, Zinberg S, Schulkin J. Interactions of doctors with the pharmaceutical industry. *J Med Ethics*. 2006 Oct;32(10):559-63.

57. B Hodges, 'Interactions with the pharmaceutical industry: experiences and attitudes of psychiatry residents, interns and clerks,' *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne* 153, no. 5 (September 1, 1995): 553–559.

58. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19;7(10):e1000352.

59. MM Chren and CS Landefeld, 'Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary,' *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 271, no. 9 (March 2, 1994): 684–689.

60. Ladd EC, Mahoney DF, Emani S. 'Under the radar': nurse practitioner prescribers and pharmaceutical industry promotions. *Am J Manag Care*. 2010;16(12):e358-362.

61. Zipkin DA, Steinman MA. Interactions Between Pharmaceutical Representatives and Doctors in Training. *J Gen Intern Med*. 2005 Aug;20(8):777-86.

62. Spingarn RW, Berlin JA, Strom BL. When pharmaceutical manufacturers' employees present grand rounds, what do residents remember? *Acad Med*. 1996 Jan;71(1):86-8.

63. Wazana A. Physicians and the Pharmaceutical Industry: Is a Gift Ever Just a Gift? *JAMA*. 2000 Jan 19;283(3):373-80.

64. Lurie N, Rich EC, Simpson DE, Meyer J, Schiedermayer DL, Goodman JL, et al. Pharmaceutical representatives in academic medical centers: interaction with faculty and housestaff. *J Gen Intern Med*. 1990 Jun;5(3):240-3.

65. Fugh-Berman A, Ahari S. Following the Script: How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors. *PLoS Med*. 2007 Apr;4(4).

66. *Ibid*.

67. Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: Causal structures and responses. *Social Science & Medicine*. 2008;66(9):1909-14.

68. Completed Cases PMCPA Website [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from: <http://www.pmcpa.org.uk/?q=node/868>

69. Completed Cases PMCPA Website [Internet]. [cited 2012 Mar 26]. Available from:

<http://www.pmcpa.org.uk/?q=node/883>

70. Orlowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest*. 1992 Jul;102(1):270-3.

71. Steinbrook R. For sale: physicians' prescribing data. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jun 29;354(26):2745-7.

72. Physician Data Restriction Program (PDRP) [Internet]. [cited 2012 Mar 22]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/about-ama/physician-data-resources/ama-databaselicensing/amas-physician-data-restriction-program.page>

73. Outterson K. Higher First Amendment Hurdles for Public Health Regulation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 18;365(7):e13.

74. Zipkin DA, Steinman MA. Interactions Between Pharmaceutical Representatives and Doctors in Training. *J Gen Intern Med*. 2005 Aug;20(8):777-86.

75. Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ*. 2011 Oct 25;343(oct25 1):d6128-d6128.

76. G0tzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost Authorship in Industry-Initiated Randomised Trials. *PLoS Med*. 2007 Jan 16;4(1):e19.

77. 'Ghost writing in the medical literature' 111th Congress, United States Senate Committee on Finance Sen. Charles E. Grassley, 2010. [cited 2012 Mar 24]. Available from: <http://www.grassley.senate.gov/about/upload/Senator-GrassleyReport.pdf>

78. Richard Horton PI 108, House of Commons Health Minutes of Evidence [Internet]. [cited 2012 Mar 24]. Available from: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/4121604.htm>

79. Galanter M, Galanter M, Felstiner WLF, Friedman LM, Girth M, Goldstein P, et al. Why the haves come out ahead: Speculations on the limits of legal change. *Law Society Review*. 1974;9:95-169.

80. Lilly 'Ghostwrote' Articles to Market Drug, Files Say (Update2) Bloomberg [Internet]. [cited 2012 Mar 24]. Available from: http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=a6yFu_t9NyTY

81. http://www.psychiatrynorthwest.co.uk/general_adult_psychiatry/spr_posts/salford-haddad/index.html

82. Medical Press Pre-Launch Feature Outline, Zyprexa MDL 1596, confidential subject to protection order ZY200187608. <http://zyprexalitigationdocuments.com/per cent5Cdocuments per cent5CConfidentiality-Challenge per cent5CDocschallenged-in-10-3list per cent5C145-ZY200187608-7614.pdf>

83. Drug Industry Document Archive [Internet]. [cited 2012 Mar 24]. Available from: <http://dida.library.ucsf.edu/>

84. Drug Industry Document Archive Search Results [Internet]. [cited 2012 Mar 24]. Available from: <http://dida.library.ucsf.edu/tid/anu38h10>

85. Ibid.

86. Ross, J.S., K.P. Hill, D.S. Egilman, and H.M. Krumholz. 2008. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *Journal of the American Medical Association* 299: 18001812.

87. POGO Letter to NIH on Ghostwriting Academics [Internet]. Project On Government Oversight. [cited 2012 Mar 24]. Available from: <http://www.pogo.org/pogo-files/letters/publichealth/ph-iis-20101129.html>

88. <http://www.nytimes.com/2010/11/30/business/30drug.html>

89. <http://pogoblog.typepad.com/pogo/gw-attachment-e.html>

90. Lacasse JR, Leo J. Ghostwriting at Elite Academic Medical Centers in the United States. *PLoS Med*. 2010 Feb 2;7(2):e1000230.

91. Matheson A. How Industry Uses the ICMJE Guidelines to Manipulate Authorship And How They Should Be Revised. *PLoS Med*. 2011;8(8):e1001072.

92. Dyer O. Journal rejects article after objections from marketing department. *BMJ*. 2004 Jan 31;328(7434):244-b-244.
93. Fugh-Berman A, Alladin K, Chow J. Advertising in Medical Journals: Should Current Practices Change? *PLoS Med*. 2006 May 2;3(6):e130.
94. Becker A, Dorter F, Eckhardt K, Viniol A, Baum E, Kochen MM, et al. The association between a journal's source of revenue and the drug recommendations made in the articles it publishes. *CMAJ*. 2011 Feb 28 Available from: <http://www.cmaj.ca/content/early/2011/02/28/cmaj.100951>
95. Smith R. Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med*. 2005 May 17;2(5):e138.
96. AUTH/2424/8/11 and AUTH/2425/8/11 General Practitioner v Boehringer Ingelheim and Lilly. Available from: <http://www.pmcpa.org.uk/?q=node/998>.
97. Handel AE, Patel SV, Pakpoor J, Ebers GC, Goldacre B, Ramagopalan SV. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ*. 2012 Jun 28;344(jun28 1):e4212-e4212.
98. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ*. 2009 Feb 12;338(feb12_2):b354.
99. <http://classic.the-scientist.com/blog/display/55679/>
100. http://elsevier.com/wps/find/authored_newsitem.cws_home/companynews05_01203
101. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Mobius: A Journal for Continuing Education Professionals in Health Sciences*. 1986 Jan 1;6(1):66-9.
102. Bowman MA, Pearle DL. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education. *Journal of Continuing Education in the Health Professions*. 1988 Jan 1;8(1):13-20.
103. The Carlat Psychiatry Blog: PRMS [Internet]. [cited 2012 Mar 31]. Available from: <http://carlatpsychiatry.blogspot.co.uk/search/label/PRMS>
104. Stephan Sahn, 'Of mugs, meals and more: the intricate relations between physicians and the medical industry.,' *Medicine, health care, and philosophy* (2011).
105. Avorn J, Choudhry NK. Funding for Medical Education: Maintaining a Healthy Separation From Industry. *Circulation*. 2010 May 25;121(20):2228-34.
106. L. Garattini et al., 'Continuing Medical Education in six European countries: A comparative analysis,' *Health policy* 94, no. 3 (2010): 246-254.
107. Eckardt VF. Complimentary journeys to the World Congress of Gastroenterology an inquiry of potential sponsors and beneficiaries. *Z Gastroenterol*. 2000 Jan;38(1):7-11.
108. http://www.pmlive.com/find_an_article/allarticles/categories/General/2011/november_2011/features/cme_continuing_medical_education_change
109. US Senate Committee on Finance. Committee Staff Report to the Chairman and Ranking Member: Use of Educational Grants by Pharmaceutical Manufacturers. Washington, DC: Government Printing Office; 2007.
110. Hensley S, Martinez B. To sell their drugs, companies increasingly rely on doctors. *Wall St J (East Ed)*. 2005 Jul 15;A1,A2.
111. Tabas JA, Boscardin C, Jacobsen DM, Steinman MA, Volberding PA, Baron RB. Clinician Attitudes About Commercial Support of Continuing Medical Education: Results of a Detailed Survey. *Arch Intern Med*. 2011 May 9;171(9):840-6.
112. Amy T Wang et al., 'Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review,' *BMJ* 340, no. 18 (March 18, 2010): c1344.
113. Rothman KJ, Evans S (2005) Extra scrutiny for industry funded trials. *BMJ* 331: 1350-1351
114. Wager E, Mhaskar R, Warburton S, Djulbegovic B (2010) *JAMA* Published Fewer

- Industry-Funded Studies after Introducing a Requirement for Independent Statistical Analysis. PLoS ONE 5(10): e13591. doi:10.1371/journal.pone.0013591
115. Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the Three Stages of Publication Bias. JAMA. 1990 Mar 9;263(10):1392-5.
116. Samena Chaudhry et al., 'Does declaration of competing interests affect readers' perceptions? A randomised trial,' BMJ 325, no. 7377 (December 14, 2002): 1391–1392. (below).
117. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. JAMA. 2011;305(10):1008–1017. doi: 10.1001/jama.2011.257
118. Loewenstein G, Sah S, Cain DM. The Unintended Consequences of Conflict of Interest Disclosure. JAMA. 2012 Feb 15;307(7):669-70.
119. Cain, D. M., Loewenstein, G., & Moore, D. A. (2005). The dirt on coming clean: perverse effects of disclosing conflicts of interest. Journal of Legal Issues, 34, 1e25.
120. Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S et al. Institutional academic industry relationships. JAMA 2007;298:1779-86.
121. <http://www.propublica.org/series/dollars-for-docs>
122. <http://www.propublica.org/article/doctors-dine-on-drugcompanies-dime>
123. <http://www.propublica.org/article/dollars-for-docs-sparkspolicy-rewrite-at-colorado-teaching-hospitals>
124. <http://www.propublica.org/article/medical-schools-plug-holesin-conflict-of-interest-policies>
125. <http://www.propublica.org/article/dollars-to-doctorsphysiciandisciplinary-records/single>
126. <http://www.propublica.org/article/drug-companies-reducepayments-to-doctors-as-scrutiny-mounts>
127. <http://www.propublica.org/article/piercing-the-veil-moredrugcompanies-reveal-payments-to-doctors>
128. Carlowe J. Drug companies to declare all payments made to doctors from 2012. BMJ. 2010 Nov 5;341(nov051):c6290-c6290.
129. Tuffs A. Two doctors in Germany are convicted of taking bribes from drug company. BMJ. 2010 Nov 9;341(nov092):c6359-c6359.
130. <http://www.fcaalert.com/2011/02/articles/dojhhs-releases-newstatistics-about-sealed-quitam-cases/>
131. Sweet M. Experts criticise industry sponsorship of articles on health policy in Australian newspaper. BMJ. 2011 Oct 25;343(oct25 2):d6903-d6903.
132. <http://www.pmcpa.org.uk/?q=node/499>
133. <http://www.propublica.org/documents/item/87376-heartrhythm-society>
134. <http://www.propublica.org/article/medical-groups-shy-aboutdetailing-industry-financial-support>
135. JP Kassirer. On the Take: How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health. 1st ed. Oxford University Press, USA; 2004.
136. <http://www.eatright.org/corporatesponsors/>.
137. JP Kassirer. On the Take: How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health. 1st ed. Oxford University Press, USA; 2004, p105.
138. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA. 2002 Feb 6;287 (5):612-7.

Заключение: усовершенствованные данные

1. Department of Justice, Office of Public Affairs. GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data. Monday, July 2, 2012.<http://www.justice.gov/opa/pr/2012/July/12-civ842.html>
2. Glaxo executives cited in case now lead Sanofi, Actelion. Bloomberg News, 3/7/12. <http://www.businessweek.com/news/2012/07/03/glaxo-executives-cited-in-case-now-lead->

sanofiactelion

3. Inpharm 4/7/12. GSK ruling: another failing, but will the industry learn? <http://www.inpharm.com/news/173307/gskrulinganother-failing-will-industry-learn>

4. Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement. New York Times, July 2 2012. <http://www.nytimes.com/2012/07/03/business/glaxosmithkline-agrees-to-pay-3-billion-in-fraudsettlement.html>

5. Level playing field push to continue despite setback 8 December 2011. Medicines Australia. <http://medicinesaustralia.com.au/2011/12/08/level-playing-field-push-to-continue-despitesetback/>

6. Drug companies to work with CCGs on care pathways and case finding under DH-backed scheme. Pulse, 28 May 2012, http://www.pulsetoday.co.uk/newsarticle-content/-/article_display_list/14029608/drug-companies-to-work-with-ccgs-oncarepathways-and-case-finding-under-dh-backed-scheme.

7. Bosch X, Esfandiari B, McHenry L. Challenging Medical Ghostwriting in US Courts. PLoS Med. 2012 Jan 24;9(1): e1001163.

Послесловие: что случилось потом?

1. The citation here is, for obvious reasons, ‘personal communication’. The email from the academic continued: ‘From my perspective, I don’t think we should be anything but indignant!’

2. Davis C, Abraham J. Is there a cure for corporate crime in the drug industry? BMJ. 2013;346:f755.

3. Gale EAM. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? BMJ. 2012;344:e3974.

4. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? BMJ. 2012;345:e4348.

5. Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate Outcomes in Clinical Trials: A Cautionary Tale. JAMA Intern Med. 2013;173(8):611612.

6. „JAMA, Integrity, Accessibility, and Social vs. Scientific Peer Review“. Emergency Medicine Literature of Note, Feb 26, 2013.

7. Abbasi, K. Blood on our hands: seeing the evil in inappropriate comparators. J R Soc Med. 2013 January;106(1): 1.

8. Inside Health, BBC Radio 4, January 2013.

9. Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM, de Boer A, Hoes AW, et al. (2013) Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. PLoS Med 10(3): e1001407. doi:10.1371/journal.pmed.1001407

10. Ioannidis JPA. How Many Contemporary Medical Practices Are Worse Than Doing Nothing or Doing Less? Mayo Clinic Proceedings. 2013 Aug;88(8):779-81.

11. Zarin DA, Tse T. Trust but Verify: Trial Registration and Determining Fidelity to the Protocol. Ann Intern Med. 2013;159(1): 65–67.

12. Rosenthal R, Dwan K. Comparison of randomized controlled trial registry entries and content of reports in surgery journals. Ann Surg. 2013 Jun;257(6):1007-15.

13. Zetterqvist AV, Mulinari S (2013) Misleading Advertising for Antidepressants in Sweden: A Failure of Pharmaceutical Industry Self-Regulation. PLoS ONE 8(5): e62609. doi:10.1371/journal.pone.0062609

14. Mintzes B, Lexchin J, Sutherland JM, Beaulieu M-D, Wilkes MS, Durrieu G, et al. Pharmaceutical Sales Representatives and Patient Safety: A Comparative Prospective Study of Information Quality in Canada, France and the United States. J Gen Intern Med. 2013 Apr 5.

15. <http://dailycaller.com/2013/04/27/critics-see-conflict-of-interest-as-obama-admin-advises-doctors-on-prescriptions/>

16. <http://www.propublica.org/article/pay-to-prescribe-twodozendoctors-named-in-novartis-kickback-case>

17. Bosch X, Hernandez C; Pericas JM, Doti P. Ghostwriting Policies in High-Impact Biomedical Journals: A Cross-Sectional Study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):920–921.
18. Nancarrow, CM. Editorial Policies to Ensure Honesty and Transparency: Comment on „Ghostwriting Policies in HighImpact Biomedical Journals: A Cross-Sectional Study“. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):921–922.
19. Persaud N. Questionable content of an industry-supported medical school lecture series: a case study. *J Med Ethics.* doi:10.1136/medethics-2013-101343
20. India’s poor duped into clinical drug trials. *Economic Times*, 7th July 2013.
21. Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in Reporting of Analyses in Internal Company Documents Versus Published Trial Reports: Comparisons in Industry-Sponsored Trials in Off-Label Uses of Gabapentin. *PLoS Med.* 2013 Jan 29;10(1):e1001378.
22. Sample, Ian. Big pharma mobilising patients in battle over drugs trials data. *Guardian*, 21st July 2013.
23. <http://www.alltrials.net/2013/responses-to-leaked-memo/>
24. Huser V, Cimino JJ (2013) Linking ClinicalTrials.gov and PubMed to Track Results of Interventional Human Clinical Trials. *PLoS ONE* 8(7): e68409. doi:10.1371/journal.pone.0068409
25. Schroll JB, Bero L, G0tzsche PC. Searching for unpublished data for Cochrane reviews: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:f2231.
26. Wieseler B, McGauran N, Kerekes MF, Kaiser T. Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing. *Syst Rev.* 2012 Oct 30;1:50.
27. Little RJ, D’Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *N Engl J Med.* 2012; 367:1355–1360.
28. Mathieu S, Chan A-W, Ravaud P (2013) Use of Trial Register Information during the Peer Review Process. *PLoS ONE* 8(4): e59910. doi:10.1371/journal.pone.0059910
29. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR (2012) Data from: Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on Clinical-Trials.gov: cross sectional study. Dryad Digital Repository. doi:10.5061/dryad.j512f21p
30. Simmonds MC, Brown JVE, Heirs MK, Higgins JPT, Mannion RJ, Rodgers MA, et al. Safety and Effectiveness of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Spinal Fusion: A Meta-analysis of Individual-Participant Data. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):877–889.