

Иможен Эванс, Хэйзел Торнтон, Иэн Чалмерс и Пол Гласзиу

Доказательная Медицина

Книга для врачей и пациентов



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

КНИГА ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ

Как усовершенствовать исследования,
направленные на улучшение здравоохранения

**Иможен Эванс, Хэйзел Торнтон,
Иэн Чалмерс и Пол Гласзиу**

Предисловие
Бена Голдакра

*Мы посвящаем эту книгу
Уильяму Сильверману
(1917–2004),
который постоянно
призывал нас
ставить под сомнение
авторитетные мнения*

TESTING TREATMENTS

Better Research for Better Healthcare

Первое издание 2006 г., Британская библиотека (British Library)

Второе издание 2001 г., Pinter & Martin Ltd

Электронная версия книги **Testing Treatments Interactive:**

www.testingtreatments.org

© 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou

© 2011 Предисловие, Бен Голдакр

© 2006 Предисловие к первому изданию, Ник Росс

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Об авторах | 4 |
| Благодарности | 5 |
| Предисловие Бена Голдакра | 6 |
| Предисловие Ника Росса к первому изданию | 11 |
| От медицинского редактора русского перевода | 14 |
| Вступление | 17 |
| Введение | 19 |
| 1. Новое. Но значит ли это, что оно лучше старого? | 25 |
| 2. ОБМАНУТЫЕ ОЖИДАНИЯ | 39 |
| 3. «БОЛЬШЕ» ЕЩЕ НЕ ЗНАЧИТ «ЛУЧШЕ» | 49 |
| 4. «РАНЬШЕ» ЕЩЕ НЕ ЗНАЧИТ «ЛУЧШЕ» | 61 |
| 5. КАК ПОСТУПАТЬ, ЕСЛИ У ВАС ЕСТЬ СОМНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ | 81 |
| 6. ОБЪЕКТИВНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ | 97 |
| 7. УЧИТЫВАЙТЕ РОЛЬ СЛУЧАЙНОСТИ. | 123 |
| 8. КАК ОЦЕНИВАТЬ ВСЕ ИМЕЮЩИЕСЯ НАДЕЖНЫЕ ДАННЫЕ | 131 |
| 9. ПОМОГАЕТ ЛИ МЕШАЕТ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ? | 146 |
| 10. ИССЛЕДОВАНИЯ: ХОРОШИЕ, ПЛОХИЕ И НЕНУЖНЫЕ | 157 |
| 11. ПРАВИЛЬНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ КАСАЕТСЯ ВСЕХ | 175 |
| 12. КАК УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ? | 189 |
| 13. ИССЛЕДОВАНИЯ С ОБОСНОВАННОЙ ЦЕЛЬЮ: КАК ИХ СДЕЛАТЬ БОЛЕЕ СОВЕРШЕННЫМИ | 209 |
| Библиография. | 220 |
| Дополнительные ресурсы | 237 |
| Список вставок | 241 |
| Основные положения | 248 |

ОБ АВТОРАХ КНИГИ

Иможен Эванс до того, как стать журналистом, освещающим вопросы медицины в журнале *Lancet*, была практикующим врачом и лектором в медицинских университетах в Канаде и Великобритании. В период с 1996 по 2005 годы она работала в Национальном институте медицинских исследований Великобритании; в настоящее время участвует в исследованиях по медицинской этике и представляет правительство Великобритании в Комитете по био-медицинской этике Совета Европы.

Хэйзел Торнтон после того, как прошла рутинное маммографическое обследование, была приглашена участвовать в клиническом испытании, но отказалась, так как не получила адекватной информации. Это привело к тому, что она стала представителем общественности, борющейся за участие в медицинских исследованиях, направленных на получение результатов в интересах пациентов. Она много пишет на эту тему.

Иэн Чалмерс до того, как стал исследователем в области здравоохранения и возглавил Национальный союз перинатальной эпидемиологии Великобритании, а впоследствии и Кокрейновский центр Великобритании, работал практикующим врачом в Великобритании и Палестине. Начиная с 2003 года, он является координатором организации «Инициатива Джеймса Линдта», продвигая идеи улучшения качества контролируемых испытаний в целях улучшения здравоохранения за счет более активного участия в них общественности.

Пол Гласзиу является исследователем в области медицины и врачом общей практики. Наблюдая расхождения между исследованиями и применением их в медицинской практике, он сосредоточил свои усилия на установлении и устранении препятствий к использованию достижений высококачественных исследований в повседневной медицинской практике. Он был редактором Британского медицинского журнала доказательной медицины и директором Оксфордского центра доказательной медицины в период с 2003 по 2010 годы. Он является автором нескольких книг по вопросам практического использования принципов доказательной медицины. В настоящее время он является стипендиатом Национального исследовательского совета Австралии по вопросам медицины и медицинских исследований. Эту должность он занимает в Университете Бонда в Австралии с 2010 г.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы приносим благодарности за ценные замечания и комментарии, которые очень помогли нам в подготовке второго издания книги *Testing Treatments*:

Claire Allen, Dough Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Götzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennet, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jale Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods, and Ke-hu Yang.

Иэн Чалмерс и Пол Глазсиу выражают благодарность Национальному институту здравоохранения Великобритании за поддержку. Пол Глазсиу также выражает благодарность Национальному совету по здоровью и медицинским исследованиям Австралии.

Особую признательность мы выражаем нашему издателю Мартину Вагнеру (издательство Pinter & Martin), который терпеливо, доброжелательно и весело, но в то же время невозмутимо и хладнокровно оказывал нам всяческую поддержку на протяжении работы над вторым изданием книги.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В медицине не должно быть преклонения перед авторитетами, и самый важный вопрос, который вправе задать любой человек в ответ на любое притязание, прост: «Откуда вам это известно?» Эта книга о том, как ответить на этот вопрос.

В области отношений между пациентами и медицинскими работниками произошли огромные изменения. В далеком прошлом «обучение медицинских работников навыкам общения» состояло в том, как не сообщить больному о том, что он (она) умирает от рака.

Сегодня мы учим студентов (это прямая цитата из учебного пособия), как «работать совместно с пациентом для достижения оптимального результата». Современная медицина в лучших ее проявлениях допускает, что пациенты – если они сами этого хотят – участвуют в обсуждении и выборе лечения. Для того, чтобы так было везде, чрезвычайно важно, чтобы все понимали, как узнать, работает ли тот или иной метод лечения, наносит ли он вред больному и как взвесить соотношение пользы и вреда, чтобы определить риски. К сожалению, врачи – как и все люди – в этом деле часто допускают ошибки. Еще огорчительнее то, что множество разных людей буквально выстраивается в очередь, чтобы нас надуть, и в первых рядах этой армии проходимцев находимся мы сами. Мы часто обманываем самих себя. Большинство болезней развивается по определенным циклам: больному периодически становится лучше или хуже, или все происходит само собой, поэтому меры, которые вы принимаете, когда симптомы заболевания проявляются наиболее остро, могут показаться эффективными, а причина тут проста: в любом случае у пациента наступило бы улучшение. Таким же образом работает эффект плацебо. В некоторых случаях больному действительно становится лучше после того, как он принял пустышку (таблетку, в которой нет активных ингредиентов), а он считает, что ему помогло «лечение».

Как написал Роберт М. Пирсиг в книге «Дзен и искусство содержания мотоцикла», «действительная цель научного метода заключается в том, чтобы убедиться, что природа не заставила вас поверить, что вы знаете что-то такое, чего вы на самом деле

не знаете». А еще есть люди, которые размахивают научными исследованиями, как мечом. Главная задача этой книги – мысль, ставшая ее заглавием, *Testing Treatments*, к которой я сам постоянно возвращаюсь, – концепция «честного теста». Не все испытания «рождаются равными», потому что в научных исследованиях есть множество способов подтасовок, в результате которых исследователи могут получить желаемый «правильный» результат. Иногда доказательства бывают неверными из-за рассеянности экспериментатора или в результате самых благих его намерений (если намерения вообще играют какую-то роль). Врачи, больные, медсестры, сотрудники вспомогательных медицинских служб, менеджмент медучреждений могут искренне считать, что некий метод лечения, в который они вложили столько сил, и в самом деле уникален. Иногда данные исследований искажают по менее невинным причинам, но было бы неправильно считать, что существует некий заговор фармацевтов. Это не так. Фармацевтическая промышленность добилась больших успехов и благодаря им спасает жизни множества людей.

Однако в некоторые исследования вложены огромные деньги, и по причинам, которые будут изложены в этой книге, именно фармацевтическая промышленность проводит 90% всех испытаний. В таком случае вероятность того, что исследования, финансируемые фармацевтической промышленностью, дадут положительные результаты, будет в четыре раза выше, чем результаты независимого исследования.

Для того, чтобы на рынок вышел какой-то новый препарат, необходимо вложить до 800 миллионов долларов. Большая часть этих денег тратится до того, как препарат поступает в продажу. Если оказывается, что препарат этот никуда не годится, деньги, вложенные в его разработку, уже потрачены. Когда ставки так высоки, кого заботят идеалы честного тестирования?¹

Также может быть искажен способ подачи данных, и это может ввести людей в заблуждение. Иногда это происходит от неправильной подачи фактов и цифр, и вам сообщают неполные данные, недостатки исследования скрываются, а хорошие данные подаются в качестве «вишенки на торте», и какой-то вид лечения предстает в выгодном свете.

Но в популярной культуре в игру вступают более интересные

процессы. Все мы мечтаем о каких-то чудодейственных средствах, и это по-человечески объяснимо, а исследования порой приводят к куда более скромным результатам: исследователи стараются минимизировать риски и избегают громких заявлений. СМИ слишком часто используют такие оценочные слова, как «уникальное средство (методика)», «чудо», «открытие», «прорыв в медицине» и «жертва».²

В наши дни, когда многие озабочены своим здоровьем и хотят участвовать в принятии решений, печально то, что мы живем в мире, где так много неверной информации, которая только подрывает доверие к медицине. Иногда эта информация касается какого-то лекарства. Презентация герцептина в СМИ Великобритании как чудодейственного средства для лечения рака грудной железы – один из самых ярких примеров такой неправильной подачи информации,³ хотя иногда, продвигая некоторые виды лечения и опровергая данные, говорящие не в их пользу, фанатики и их друзья в СМИ могут нанести еще бóльший вред людям, активно подрывая само понимание ими того, как определить, что приносит им пользу, а что наносит вред.

Гомеопатический сахар оказывается ничуть не лучше таких же сахарных шариков из обычного сахара, когда их сравнивают с помощью честных тестов, но когда гомеопатам предъявляют эти данные, они заявляют, что сама идея тестирования неверна и что по какой-то особой причине их уникальные пилюли нельзя подвергать тестированию. Политики, когда им предъявляют данные о том, что обучающие программы по предотвращению ранней беременности у подростков, провалились, тоже отказываются это признать. В действительности, как будет показано в этой книге, любое заявление о том, что некое медицинское вмешательство имеет положительный эффект, может быть подвергнуто честному и прозрачному тесту.⁴

Иногда эти искажения могут быть еще серьезнее. Недавно проведенный «систематический обзор» всех самых честных и непредвзятых тестов показал, что данных о том, что прием витаминов антиоксидантов способствует долголетию, нет (на самом деле они могут даже сократить жизнь). В этой книге авторы четко и доходчиво объясняют, где искать данные, какие данные можно включать в обзоры и как оценивать их качество.

Но когда систематические обзоры приводят к результату, который ставит под вопрос заявления компаний, производящих антиоксидантные таблетки, в газетах и журналах появляется множество критических статей, заявляющих, что отдельные исследования для включения их в систематические обзоры были подобраны специально по причинам, связанным с политическими интересами или с прямой коррупцией, что данные в пользу их продукции были намеренно проигнорированы, и так далее.⁵

Все это печально. Понятие систематического обзора – охват всего объема данных по какой-то проблеме – одно из самых важных нововведений в медицине, произошедших за последние 30 лет. Защищая свою небольшую площадку ритейла, создавая обществу препятствия на пути к этим идеям, журналисты и компании, выпускающие лекарства и биологические добавки, оказывают нам медвежью услугу.

Вот в чем главная проблема. Эту книгу стоит прочитать по многим причинам. На самом простом уровне она поможет вам научиться принимать гораздо более информированные решения о вашем же здоровье. Если вы медицинский работник, то прочитав ее, вы станете на голову выше, ознакомившись с принципами доказательной медицины. На уровне общества ценность этой книги в том, что если больше людей поймут, как делать честные сравнения, и смогут распознать, почему одно медицинское вмешательство лучше другого, тогда, как заявляют авторы этой книги, вместо того, чтобы бояться участвовать в исследованиях, люди начнут активно принимать в них участие с тем, чтобы минимизировать неопределенность по поводу видов и методов лечения, которые им необходимы.

Но есть и еще одна причина, по которой вас следует прочесть эту книгу, – чтобы лучше узнать о том, как устроена наша профессия, и дело тут не в том, чтобы как-то использовать это знание: дело в том, что написана она интересно, красиво и умно. В этой книге лучше, чем где-нибудь еще, насколько мне известно, изложены принципы медицины доказательств, и это удалось авторам благодаря их опыту, знаниям и способности к эмпатии.

Книга *Testing Treatments* поднимает действительно важные вопросы, обращая их к нуждам человека. Медицина имеет дело с болью, страданиями и смертью. Но она также связана с тем, что

люди, принимающие решения и проводящие исследования, могут проявлять слабости и допускать ошибки, и об этом тоже говорится в историях об отдельных случаях, которые рассказывают авторы, о мотивах, движущих их поступками и решениями, о их сомнениях и о том, как могут меняться их мнения. Эта сторона науки нечасто становится известной общественности, и авторы книги свободно переходят от данных серьезных научных исследований к менее известным фактам из истории медицины, находя бесценные жемчужины под спудом академических работ, комментариев, автобиографий и, казалось бы, второстепенных событий.

Эта книга должна быть в каждом колледже и в каждой приемной врача. Но пока этого не произошло, она у вас в руках. Читайте.

Бен Голдакр
Август 2011 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Читать эту книгу полезно для здоровья. Она проливает свет на то, как принимаются решения о жизни и смерти. Она показывает, как эти решения часто бывают ошибочными, и призывает врачей во всем мире взглянуть на многое по-новому.

Однако делает она это, не устрояя читателя и не запугивая его, и авторы с уважением пишут о многих достижениях современной медицины. Задача книги – не опорочить существующую медицинскую практику, а усовершенствовать ее.

Сам я впервые обратил внимание на недостатки, глубоко укоренившиеся в медицине, еще в 1980-е годы, когда меня пригласили участвовать в дискуссии по достижению согласия о том, какими методами лечить рак грудной железы. То, что я узнал о применявшихся тогда методиках, повергло меня в шок (и вы это поймете, когда прочитаете главу 3 этой книги). Тогда мы получили данные из лучших исследований и от практикующих врачей и обнаружили, что даже самые именитые консультанты часто действовали наугад или были подвержены предрассудкам, а шансы женщин на выживание и угроза того, что в результате хирургической операции они будут искалечены, часто зависели не столько от компетенции врачей, в руки которых они попадали, сколько от их искренних заблуждений. Одни хирурги ратовали за радикальный подход, уродующий женщину; другие считали, что достаточно удалить саму опухоль; третьи назначали радиационную терапию, и так далее. Было такое впечатление, что эпоха научного подхода прошла мимо них.

На самом деле в отношении многих врачей это так и было. К сожалению, такое случается и в наши дни. И хотя многое изменилось к лучшему, все же следует признать, что часто многие талантливые, честные и квалифицированные практикующие медработники проявляют удивительное невежество в вопросах о том, что можно считать хорошими научными доказательствами. Они делают то, что делают, потому, что так их учили в медицинских институтах или потому, что так поступают другие врачи или потому, что знают из своего опыта, что это работает. Но здесь не надо обольщаться: личный опыт действительно важен, но он же может вас и обмануть – как порой жестко, но с предельной ясностью показано в этой книге.

Некоторые врачи считают, что применять научный подход к лечению индивидуальных пациентов – ненужная роскошь. Медицина, утверждают они, это и наука, и искусство. Но как бы красиво это ни звучало, терминологически это заявление противоречиво. Безусловно, наши знания в области медицины конечны, а сложности, возникающие в процессе лечения каждого отдельного больного, поистине бесконечны, поэтому в практике нельзя ни в чем быть уверенным до конца – в ней всегда присутствует элемент неопределенности. У хорошего врача в его рутинной практике всегда есть место интуиции и догадке. Но в прошлом у врачей эта граница между убедительными данными и действиями, подсказанными догадкой, часто стиралась. Они не принимали в расчет надежные данные исследований, потому что не знали, как их оценивать и применять на практике.

В этой книге нам объясняют различия между личным опытом и более сложными, но и более надежными способами определить, что работает, а что нет, и что безопасно, а что не безопасно для пациента. Насколько это возможно, авторы избегают употреблять слишком много технических терминов и прибегают к простым формулировкам и таким понятиям, как «честное тестирование». Книга предупреждает читателя о том, что в медицине, как и в прочих областях деятельности человека, возможны заблуждения и предвзятые мнения – причиной тут являются и врачебные ошибки, и человеческое тщеславие и, что особенно пагубно в медицине, коммерческие интересы. Но в то же время нам напоминают, что при всем при том все наиболее значительные достижения в познании мира произошли благодаря тщательным научным исследованиям. Врачи и представители СМИ (такие, как я) должны прекратить осуждать клинические испытания, ссылаясь на то, что людей используют в них в качестве «подопытных кроликов». Напротив, продвижение «честного тестирования» и проведение независимых исследований – это нравственный императив для всех практикующих врачей, которые должны поощрять участие своих пациентов в клинических испытаниях.

Это важная книга для всех, кто равнодушен к своему здоровью или к здоровью своих близких, а также к состоянию здравоохранения в своей стране и к политическим решениям, которые принимаются в отношении охраны здоровья людей. Принято

считать пациентов получателями медицинских услуг, а не участниками принятия решений. Эти решения принимаются как для врачей, так и для исследователей, но не в последнюю очередь и для нас, граждан, ради которых и существует медицина, и из чьих кошельков она в конечном счете оплачивается. Если мы будем всего лишь пассивными потребителями медицинских услуг, мы никогда не добьемся повышения стандартов медицинского обслуживания. Если мы хотим получить простые ответы, то мы попадем в объятия шарлатанов и псевдоученых. Если мы не будем продвигать жесткое тестирование лекарств и методов лечения, то наряду с лечением и методами, которые действительно работают, мы будем продолжать получать бесполезное, а порой и опасное лечение.

В этой книге содержится манифест, призывающий к исправлению существующего положения вещей, и в центре этого манифеста – пациент. В идеальном мире эта книга стала бы обязательной для каждого журналиста и доступной каждому пациенту, потому что если научные данные не могут оценить врачи, чего уж тогда ожидать от нас, для кого это часто вопрос жизни и смерти.

Одно я могу обещать: если вопрос о тестировании видов лечения для вас нов, прочитав эту книгу, вы уже никогда не будете относиться к рекомендациям врачей так, как относились к ним прежде.

Ник Росс
Теле- и радиоведущий и журналист
16 ноября 2005 г.

ОТ МЕДИЦИНСКОГО РЕДАКТОРА РУССКОГО ПЕРЕВОДА

У вас появилась уникальная книга. Она для всех – пациентов, школьников старших классов, врачей, ученых, студентов, организаторов медицины, просто пациентов и людей, ищущих ответы на вопросы о медицине и своем здоровье. Прочитав и поняв ее, вы не сможете относиться к медицине и к своему здоровью так, как относились к ним прежде.

Нам, врачам, часто кажется что все проблемы медицины кроются только в недостатке у нас знаний или квалификации, или просто в недостатке средств на здравоохранение, выделяемых государством. Но с возрастом и опытом врача начинают тревожить сомнения: а так ли ты это делаешь? А нужно ли так делать? И – главное – почему то, что ты делаешь, нужно делать именно так? Как часто во врачебных ординаторских и на утренних летучках мы, врачи, слышали высказывание: «На практике это не работает». А почему? В университетах в 1990-е годы студентам отвечали: «Потому что так написано в учебнике» или «Потому что это есть в лекции». А откуда это взялось? Этот вопрос я не задавал, но вопросы остались... Я хочу знать, почему одно лечение работает, а другое нет; почему одно лечение лучше или хуже другого? Почему нужно делать диагностические исследования и скрининг? Мы все мечтаем о гениальном враче который расспросит, осмотрит и сделает нужные назначения, от которых мне станет на самом деле лучше. Возможно ли это в современном мире медицины, где все становится с каждым годом сложнее и непонятнее, и одновременно дороже? Мы часто (если не всегда) слышим о массе необходимых обследований, препаратов или операций. Реклама нас преследует везде. Таблетка – новая норма жизни. Нам предлагают МРТ всего организма, глобальный детокс, не говоря уже о медицине для здоровых, – чего не сделаешь ради красоты, если есть деньги?

Эта книга о том, как доказать, что диагностика и лечение действительно работают. Как выбрать лучшее именно для вас. Что будет, к примеру, без химиотерапии после операции по поводу рака молочной железы 1 стадии? Ответ врачей: «Не будете лечиться – смерть». Это и правда, и неправда, так как

минимум 80 из 100 женщин с диагнозом «рак молочной железы 1-й стадии» после операции выживут и в течение 5–10 лет не будут нуждаться в дополнительной химиотерапии в сравнении с 87 из 100, которые выживут после операции и химиотерапии (абсолютный эффект составляет около 7%), т. е. будет вылечена дополнительно одна из 15 больных, но еще 14 из 15 получают лечение без положительного эффекта. Конечно, всегда есть выбор делать максимум возможного. А вдруг этот максимум и тяжесть самого лечения неприемлемы для пациента? Как быть тогда? Вопрос трудный, но пациенты имеют полное право решать, что лучше именно для них. В этом случае просто необходимо знать, что предложенное вам лечение работает достаточно надежно и не вредит, хотя и не на 100%. Либо, как в вышеприведенном примере, работает только в одном случае из 15. Но всегда остается вопрос: «Как это узнать?» Четкие ответы должны давать исследования. Однако в последнее десятилетие открылась неприятная правда о плохом качестве многих исследований видов и методов лечения, которые часто создают ложную розовую картинку, не отражающую действительности. Остро встал вопрос о том, как проводить и анализировать качественные исследования видов и методов лечения, на результаты которых мы можем полагаться. Назрела необходимость в большой проверке самого лечения. Об этом эта уникальная книга.

Будучи студентом магистратуры по специальности «доказательная медицина» в Оксфордском университете, я познакомился с одним из авторов этой книги – уникальным английским доктором Иэном Чалмерсом (который, к слову, в течение нескольких месяцев каждый год оказывает медицинскую помощь как волонтер в лагерях беженцев). Эта книга была в списке обязательных по курсу «Практика доказательной медицины» и уже заслужила серьезное внимание английского читателя. Узнав в разговоре, что я знаю русский, доктор Чалмерс предложил мне сделать русский перевод книги. Теперь, по прошествии нескольких лет, мы рады добавить русскую версию книги к коллекции уже существующих переводов книги *Testing Treatments* на испанский, турецкий, французский, итальянский, норвежский, шведский, немецкий, португальский, китайский, каталанский, хорватский, арабский, и баскский языки. Несмо-

тря на то, что книга впервые издана в Англии в 2006 году, она не только не устарела, но приобрела новую силу и актуальность. Надеюсь, книга будет интересна русским читателям.

Девиз этой книги – «Во имя более совершенной медицины и более совершенных исследований для блага пациентов». Читайте и принимайте решения о своем здоровье.

Ник Майлз

Профессор патологии и лабораторной медицины
Университет Британской Колумбии, Канада

ВСТУПЛЕНИЕ

Первое издание книги *Testing Treatments*, увидевшее свет в 2006 году, появилось благодаря вопросу: «Как вы можете гарантировать, что исследования медицинских методов лечения или лекарственных средств наилучшим образом отвечают потребностям пациентов?»

Наш коллективный опыт – Иможена Эванса, врача и в прошлом ученого и журналиста, Хейзел Торнтон, пациентки и независимого представителя общественности, отстаивающей высокое качество исследований и стандартов здравоохранения, и Иэна Чалмерса, исследователя в области медицинских услуг – свидетельствовал о том, что далеко не все исследования обращаются к этому главному вопросу. Кроме того, мы вполне осознаем, что множество видов лечения в медицине – как новых, так и старых – не были основаны на убедительных доказательствах, поэтому мы решили написать книгу, чтобы помочь обществу выработать более критическое отношение к оценкам эффектов различных видов лечения или лекарственных средств, призывая к диалогу пациентов и профессионалов в медицине.

Нам придавал уверенности уровень интереса к нашей книге *Testing Treatments* – сначала к опубликованным выходным данным книги в Британской библиотеке, а затем, когда мы предоставили свободный доступ к ней на сайте www.jameslindlibrary.org. Она заинтересовала как профессионалов, так и обычных читателей. Первое издание книги *Testing Treatments* использовалось в качестве учебного пособия в ряде стран. В настоящее время доступны для бесплатного скачивания несколько ее переводов на различные языки на сайте www.testingtreatments.org.

С самого начала мы задумывали книгу *Testing Treatments* как работу, которая будет постоянно совершенствоваться. Сомнения в эффектах лечений – неважно, новых или старых – будут оставаться почти всегда, и поэтому никогда не исчезнет необходимость в том, чтобы все виды лечения проверялись должным образом. Для этого нужно постоянно изучать данные исследований, делать критические и систематические обзоры существующих данных прежде, чем начинать новое исследование, и таким же образом интерпретировать результаты новых исследований в свете уже обновленных систематических обзоров.

Когда мы приступили ко второму изданию книги *Testing Treatments*, нас уже было четверо. К нам присоединился Пол Гласзиу, врач общей практики и исследователь, убежденный в том, что в каждодневной клинической практике нужно опираться на результаты исследований высокого качества. У нас теперь новый издатель (Pinter & Martin, который выпустил репринтное издание в 2010 году), и теперь новый текст доступен, как и предыдущий, бесплатно онлайн: www.testingtreatments.org.

Наш главный посыл остался прежним, но первоначальный текст был существенно исправлен и дополнен с учетом новых данных. Например, мы более подробно рассказали о достоинствах и недостатках скрининговых обследований в отдельной главе (глава 4), под заголовком «Раньше» – еще не значит «Лучше». А в главе 9 («Помогает или мешает регулирование проведения исследований видов лечения?»), мы рассмотрели вопрос о том, как исследования бывают зарегулированы, что только вредит пациентам. В предпоследней главе (глава 12) мы задаем вопрос: как усовершенствовать здравоохранение? И показываем, как все линии данных можно свести в одну таким образом, чтобы все мы почувствовали от этого пользу. В заключение мы предлагаем свой план более светлого будущего и конкретные действия для его осуществления (глава 13).

Мы надеемся, что наша книга укажет путь к более широкому пониманию того, как можно и нужно объективно проверять виды лечения и как каждый из нас может внести свой вклад в осуществление этой задачи. Это не справочник по «наилучшему лечению» для использования в индивидуальных случаях. Скорее мы обозначаем вопросы, которые существенно важны для того, чтобы исследования были хорошо обоснованы, добросовестно проведены, были способны установить различия между полезными и вредными видами лечения и были спланированы так, чтобы в результате можно было получить ответы на вопросы, действительно имеющие значение для пациентов, общества и профессионалов-медиков.

*Иможен Эванс, Хэйзел Торнтон,
Иэн Чалмерс, Пол Гласзиу
Август 2011 г.*

ВВЕДЕНИЕ

«Мы не можем знать, насколько хорошо мы поняли сложные события в окружающем нас мире. Знания имеют предел, – заметил Карл Поппер, – а вот наше невежество пределов не имеет. В медицине мы никогда не можем быть уверены в последствиях своих вмешательств. Все, что мы можем сделать, – лишь сузить область своих сомнений. Это заявление не так уж пессимистично: сопротивление настойчивым и мощным вызовам часто бывает вполне успешным. Такие «рабочие истины» служат строительными блоками, которые ложатся в основание устойчивых структур, на которые опираются наши ежедневные действия у постели больного».

William A. Silverman Where's the evidence?
Oxford: Oxford University Press, 1998, p. 165

Современная медицина достигла больших успехов. Сейчас трудно представить, какой была бы наша жизнь без антибиотиков. Разработка других эффективных лекарственных препаратов сделала революцию в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонии, а также изменила жизнь многих больных шизофренией. Прививки в детском возрасте привели к тому, что во многих странах уже не вспоминают о детском церебральном параличе или дифтерии, а успехи в протезировании принесли облегчение огромному множеству людей, избавив их от боли и немощи. Современные методы диагностики – такие как ультразвуковое обследование, компьютерная томография (КТ) и магнитный резонанс (МРТ) – сделали диагностику более точной, в результате чего больные получают правильное лечение. Раньше многие виды раковых опухолей были смертным приговором; в наши дни онкологические больные живут с этим заболеванием, а не умирают от него. СПИД превратился из быстрого убийцы в хроническое заболевание.

Разумеется, улучшение здоровья людей во многом произошло благодаря совершенствованию системы здравоохранения и достижениям, которые достигнуты благодаря прогрессу, таким как очистка водопроводной воды, гигиена и совершенствование

ние строительства жилья. Даже скептики не могут не признавать значительных успехов современной медицины. За прошедшие полвека эти успехи привели к существенному увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества, особенно для больных хроническими заболеваниями.^{1,2}

Однако триумфы современной медицины могут заслонить от нас множество существующих в ней проблем. Даже в наши дни многие решения, которые принимают в медицине, основаны на недостаточных данных. Все еще существуют слишком много видов лечения, которые наносят вред пациентам; польза от других весьма сомнительна или не доказана, а те, о пользе которых известно во всем мире, применяются недостаточно широко. Как такое происходит, если каждый год исследования, посвященные эффектам видов лечения, генерируют горы результатов? К сожалению, данные часто ненадежны, и, больше того, множество исследований не ставит вопросов, в ответах на которые действительно нуждаются пациенты.

Частично проблема заключается в том, что эффекты видов лечения редко бывают предельно очевидными или яркими. Всегда остаются сомнения в том, насколько хорошо действует то или иное новое лечение или лекарственное средство, и в том, чего от него больше – пользы или вреда. Поэтому для того, чтобы с надежностью определить эффекты видов лечения, необходимы тщательно спланированные объективные («честные») тесты, которые направлены на снижение предвзятости и которые учитывают возможность фактора случайности (см. главу 6).

Невозможность точно предсказать, что случится, когда человек заболевает или получает какое-то лечение, иногда называют «законом Франклина» по имени американского государственного деятеля XVIII века Бенжамина Франклина, которому принадлежит знаменитое высказывание: «В этом мире неизбежны лишь смерть и налоги».³ Однако «закон Франклина» едва ли принято обсуждать в обществе. О неизбежности сомнений недостаточно говорят в школе. Так же мало говорят о прочих фундаментальных концепциях: о том, как получать и интерпретировать данные, или как трактовать информацию о вероятностях и рисках. Как заметил один комментатор: «В школе вас учили о химических веществах в пробирках, уравнениях, описывающих движе-

ние и, возможно, еще кое-что о фотосинтезе. Но, скорее всего, вас никогда не учили о том, что существует смерть, риск, статистика и наука, которая либо вас убьет, либо вылечит». ⁴ И хотя практическая медицина, основанная на убедительных данных, спасла огромное количество жизней, вы с трудом сможете найти хоть один экспонат в любом музее науки, объясняющий основные принципы научного исследования.

НЕ БУДЬТЕ СЛИШКОМ УВЕРЕНЫ

«В ПОИСКАХ МЫ УЧИМСЯ И МОЖЕМ ЛУЧШЕ УЗНАТЬ О КАКИХ-ТО ВЕЩАХ. ЧТО ЖЕ КАСАЕТСЯ ИСТИНЫ, ЕЕ НЕ ПОЗНАЛ НИ ОДИН ЧЕЛОВЕК – ВСЕ, ЧТО ЕМУ ИЗВЕСТНО – ЛИШЬ ПАУТИНА, СОТКАННАЯ ИЗ ДОГАДОК».

КСЕНОФАН, VI ВЕК ДО Н.Э.

«Я ВСЕГДА УВЕРЕН В ТОМ, ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ МНЕНИЕМ»

CHARLIE («PEANUTS») BROWN, 20TH CENTURY CE

«МНОЖЕСТВО НАШИХ ОШИБОК ПОКАЗЫВАЮТ, ЧТО ПРАКТИКА СЛУЧАЙНЫХ УМОЗАКЛЮЧЕНИЙ... ОСТАЕТСЯ ИСКУССТВОМ. НЕСМОТРЯ НА ТО, ЧТО СЕБЕ В ПОМОЩЬ МЫ УСВОИЛИ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ, СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, В КОНЦЕ КОНЦОВ ВЫВОДЫ, К КОТОРЫМ МЫ ПРИХОДИМ, ЗАВИСЯТ ТОЛЬКО ОТ НАШИХ СУЖДЕНИЙ».

*SUSSER M. CASUAL THINKING IN THE HEALTH SCIENCES.
OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1983*

А ведь понятия «неуверенность» и «риск» на самом деле имеют значение. Возьмем, к примеру, логическую невозможность «доказать отрицание», т. е. показать, что что-то действительно не существует или что какое-то лечение не имеет эффекта. Это не всего лишь философский аргумент: это имеет важные практические последствия, как было проиллюстрировано примером со сложной таблеткой «Бендектин» (ее активные ингредиенты – доксиламин и пиридоксин или витамин Б6). Бендектин, который может также называться дебендоксом или диклектином, одно время активно прописывали беременным женщинам при раннем токсикозе для облегчения тошноты. Затем стали поступать жалобы на то, что бендектин вызывает пороки развития плода, за которыми последовал целый шквал судебных исков. Под давлением судебных инстанций в 1983 году производители бендектина отозвали его с рынка лекарственных препаратов. Ряд последующих обзоров всех данных не подтвердил наличия свя-

зи между этим препаратом и пороками развития плода – оказалось, что отсутствие вреда убедительно показать невозможно, но данных о том, что он действительно наносит вред, тоже не было. По иронии судьбы в результате прекращения производства бендектина единственными препаратами, которые назначали при утренней тошноте беременных, остались те, о потенциале которых вызывать пороки развития, известно еще меньше.⁵

Самое большее, что обычно могут сделать исследования, – в какой-то мере устранить неуверенность. Лечение может быть как вредным, так и полезным. Хорошее и четко проведенное исследование может указать на вероятность (или возможность) того, что какое-то лечение некоего заболевания приведет к пользе или вреду по сравнению с каким-то другим лечением или с отсутствием лечения. Поскольку неуверенность будет присутствовать всегда, хорошо, если нам удастся избежать искушения видеть все в черно-белом цвете, а мыслить в терминах вероятностей дает нам возможность что-то сделать⁶. Людям нужно знать, насколько вероятен тот или иной исход при каком-то заболевании: например, вероятность инсульта при повышенном артериальном давлении, факторы, которые могут повлиять на вероятность инсульта, а также о том, есть ли какое-то лечение, которое может изменить шансы наступления инсульта. Если мы располагаем достаточным количеством надежной информации, тогда и пациенты и профессионалы в медицине могут работать вместе для того, чтобы оценить баланс между пользой от лечения и вредом, который оно может нанести пациенту. В этом случае они смогут прийти к решению, которое будет наиболее приемлемым в соответствии с индивидуальными обстоятельствами и предпочтениями пациента.⁷

Наша цель в книге *Testing Treatments* – улучшить коммуникацию между медицинскими работниками и пациентами и укрепить доверие пациентов к профессионалам в сфере здравоохранения, а не подорвать веру в них. Но это произойдет только тогда, когда сами пациенты научатся помогать себе и работникам здравоохранения давать критическую оценку вариантам лечения, которые им предлагают.

В главе 1 мы кратко описываем, почему необходимо объективное тестирование видов лечения или лекарственных пре-

паратов, и как получилось, что у некоторых новых препаратов есть вредные эффекты, которых никто не ожидал. В главе 2 мы описываем, как некоторые виды лечения не дали ожидаемых от них эффектов, и показываем, что многие из стандартно назначаемых видов лечения до сих пор не получили адекватной оценки. В главе 3 мы показываем, почему более интенсивное лечение или более радикальные методы еще не гарантируют того, что они лучше других. Глава 4 объясняет, почему скрининг здоровых людей для обнаружения ранних признаков заболеваний может оказаться как полезным, так и вредным. В главе 5 мы показываем, что почти в каждой области здравоохранения могут возникать сомнения, и объясняем, как с ними поступать. В главах 6, 7 и 8 мы изложили доступным языком некоторые «технические детали». В главе 6 мы предложили основу того, как следует проводить объективное (непредвзятое) исследование лекарственных средств или методов лечения, подчеркивая важность сравнения подобного с подобным. Глава 7 освещает вопрос, почему так важно иметь в виду возможность вмешательства случайности. Глава 8 объясняет, почему необходимо оценивать все релевантные и надежные данные в систематических обзорах.

Глава 9 о том, почему системы, регулирующие исследования эффектов видов лечения с помощью этических комитетов и других организаций, могут ставить препятствия на пути хорошего научного исследования, и объясняет, почему в таком случае регулирование отнюдь не стоит на страже интересов пациентов. Глава 10 сопоставляет основные различия между хорошим, плохим и ненужным исследованием. В ней приводятся случаи того, как исследования часто искажаются в угоду коммерческим или академическим интересам и не обращаются к вопросам, которые действительно могут повлиять на благополучие пациентов.

Глава 11 разъясняет, что могут сделать пациенты и общество для обеспечения лучшей проверки видов лечения. В главе 12 мы рассматриваем способы, с помощью которых достоверные данные, полученные из исследований видов лечения, могут помочь усовершенствовать лечение отдельных пациентов, а в главе 13 мы представили свой план более совершенного будущего, завершая ее конкретной программой действий.

Каждая из глав сопровождается ссылками (в скобках) на ос-

новые опубликованные работы по теме главы. Эти ссылки вы найдете в конце книги в разделе «Библиография», там же есть раздел «Дополнительные ресурсы». Для тех, кто захочет более подробно ознакомиться с темами, затронутыми в книге, хорошим началом будет посещение Библиотеки Джеймса Линда на сайте www.jameslindlibrary.org. Вы найдете бесплатную электронную версию второго издания нашей книги *Testing Treatments* на новом сайте – *Testing treatments Interactive* (www.testingtreatments.org), где мы будем помещать переводы книги на разные языки и другие материалы.

Мы, авторы этой книги, привержены принципу равного доступа к эффективной медицинской помощи, которая отвечает нуждам людей. В свою очередь эта социальная ответственность зависит от наличия надежной и доступной информации об эффектах тестов и видов лечения, полученной из серьезных исследований. Поскольку ресурсы, выделяемые на здравоохранение во всем мире ограничены, виды лечения должны основываться на убедительных данных, а использоваться эффективно и честно, если население в целом заинтересовано в том, чтобы достижения медицинской науки шли ему на пользу. Мы считаем, что безответственно тратить драгоценные ресурсы на виды лечения, польза от которых ничтожна, или отказываться без достаточных оснований от возможности давать оценку видам лечения, о которых мало что известно, поэтому объективное (честное) тестирование лекарственных средств и видов лечения фундаментально важно для того, чтобы обеспечить равные возможности лечения для всех нас.

Мы надеемся, что вы, читатель, прочитав нашу книгу, разделите наше страстное увлечение этой темой и будете продолжать задавать неудобные вопросы о видах и методах лечения, помогать обнаруживать пробелы в медицинских знаниях и участвовать в исследованиях с тем, чтобы найти ответы на вопросы для своего же блага и для блага других людей.

ГЛАВА 1.

НОВОЕ. НО ЗНАЧИТ ЛИ ЭТО, ЧТО ОНО ЛУЧШЕ СТАРОГО?

Почему необходимо объективное тестирование лекарственных препаратов и методов лечения

Если методам лечения не давать честных и беспристрастных оценок, то пациенту могут порекомендовать не только бесполезное, но и вредное лечение, иногда из лучших побуждений – когда врач полагает, что оно принесет пациенту пользу. И напротив, порой врач отказывается от полезных методов, считая, что толку от них мало. Все без исключения методы лечения, независимо от их происхождения – считаются они традиционными или нетрадиционными (альтернативными), – должны подвергаться объективному («честному») тестированию. Какими бы убедительными ни казались теории об эффектах какого-то нового метода лечения, если они не доказаны, одних таких утверждений недостаточно. В одном случае теоретически лечение должно быть эффективным, но объективные наблюдения показали, что это не так. В другом случае – наоборот: в теории лечение не выглядело многообещающим, но исследования показали, что оно действительно работает.

Считается, что раз предложено что-то новое, то само понятие «новое» подразумевает «усовершенствованное». Это похоже на рекламу моющих средств. Если их протестировать, то окажется, что новые моющие средства могут оказаться как лучше, так и хуже уже существующих. Так же естественно считать, что если мы пользуемся чем-то давно, то значит это безопасно и надежно, а стало быть, эффективно. Однако в здравоохранении существует множество методов лечения, применение которых основано не на данных науки, а просто потому, что к ним привыкли, или потому, что в них верят, тогда как многие из них не приносят никакой пользы, а иногда наносят существенный вред.

Идея необходимости объективного тестирования не нова. Еще в XVIII веке Джеймс Линд применил объективное тестирование для сравнения шести препаратов, которые тогда использовали для лечения цинги – болезни, от которой погибали моряки в дальних плаваниях. Он показал, что очень

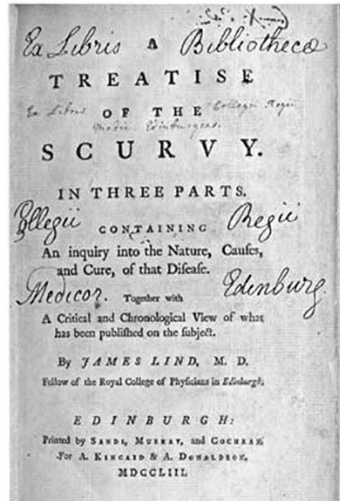
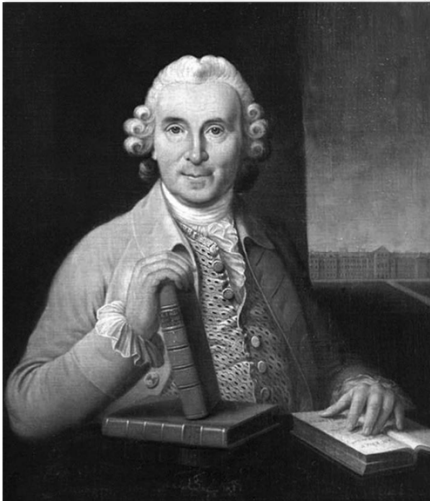


Рис. 1. Джеймс Линд (1716–1794). Шотландский морской врач-хирург, изображенный со своими трудами; и титульная страница самого знаменитого из них, в котором он сообщает о контролируемом испытании 1747 г., впервые показавшего, что лимоны и апельсины более эффективны в лечении цинги, чем 5 других методов лечения (см. ссылку: www.jameslindlibrary.org).

эффективным оказалось включение в рацион моряков цитрусовых (апельсинов и лимонов), которые, как нам сейчас известно, содержат витамин С.

В 1747 году Линд, в должности корабельного врача на борту корабля «Сэлisbury» флота Ее Величества, собрал 12 моряков из числа заболевших цингой и находящихся в разных стадиях ее развития, разместил их в одном отсеке корабля и прописал всем одну и ту же базовую диету. Это решение было принципиальным, так как создавало равные условия для всех (см. главу 6 и рамку в главе 3).

По два моряка из этой группы больных должны были принимать одно из средств, которые в то время применяли для лечения цинги: сидр, серную кислоту, уксус, морскую воду, мускатный орех или два апельсина и один лимон. Цитрусовые одержали безоговорочную победу. Впоследствии Адмиралтейство распорядилось включить лимонный сок в рацион всех судов

Британского флота. В результате к концу XVIII века с этой страшной болезнью в королевском флоте удалось покончить.

ИСТОРИИ – ЭТО ВСЕГО ЛИШЬ ИСТОРИИ

«Наш мозг хорошо воспринимает рассказы, и лучше всего мы усваиваем информацию из интересных историй, но меня поражает, какое количество людей, включая моих хороших знакомых, попадают в ловушки такого подхода. Науке известно, что анекдоты и личные истории или просто «байки» («Это случилось со мной или с кем-то из моих знакомых») могут ввести вас в роковое заблуждение. Науке требуются результаты, которые могут быть проверены и которые можно повторить. С другой стороны, медицина может довериться науке только до определенной границы. Дело в том, что когда речь идет о конкретных больных, в игру вступает слишком много разных факторов, потому что в медицине большую роль играет интуиция. Но тут необходимо четко очертить границы, потому что если мы от них отклонимся, то быстро предадим саму сущность науки: среза острые углы, можно так запутаться во множестве мнений, что мы с трудом сможем их различить.»

ROSS N. FOREWORD, IN: *ERNST E*, ED. HEALING, HYPE, OR HARM?
A CRITICAL ANALYSIS OF COMPLEMENTARY OR ALTERNATIVE MEDICINE.
EXTER: SOCIETAS, 2008: VI–VII

Из средств, которые сравнивал Линд, Королевский колледж медиков предпочитал серную кислоту, а Адмиралтейство – уксус, но Линд доказал, что оба учреждения ошибались. Это может показаться невероятным, но авторитетные и влиятельные учреждения могут ошибаться довольно часто. Доверие к принятому мнению, привычке или прецеденту, а не к результатам объективных проверок по сей день продолжает вызывать серьезные проблемы в здравоохранении (см. ниже и главу 2).

В наше время неопределенность в отношении к эффектам различных лекарственных препаратов и методов лечения часто возникает, когда мнения врачей и медицинских работников по поводу лечения какой-то болезни расходятся (см. главу 5). Для того, чтобы разобраться в этой неопределенности, необходимы усилия врачей, пациентов и общества в целом. Исследования методов лечения должны быть доказательными. Это в интересах как профессионалов-медиков, так и пациентов. В той же мере, в какой медики должны быть уверены в том, что лечение, которое

они рекомендуют пациенту, основано на достоверных данных, пациенты, в свою очередь, должны требовать этого от них. Только выстроив партнерство, основанное на критическом подходе, люди могут доверять тому, что им предлагает современная медицина (см. Главы 11, 12 и 13).

Неожиданные тяжелые последствия

Талидомидовая трагедия

Талидомид является особенно показательным примером внедрения нового лекарственного препарата, вред от которого превысил пользу от его применения.¹ Это снотворное было введено в медицинскую практику в 1950-х годах как относительно более безопасное средство, чем барбитураты, которые тогда назначали пациентам. В отличие от барбитуратов, передозировка талидомида не приводила к коме. Особенно его рекомендовали беременным женщинам: считалось, что, помимо оказания успокаивающего и снотворного эффекта, он облегчает симптомы утреннего недомогания.

ТРАГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИЯ СЛЕПОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

«Сразу после Второй Мировой войны появилось много средств для улучшения внешнего вида недоношенных младенцев. В течение нескольких последующих лет стало очевидно, что нововведения в уходе за новорожденными привели к неожиданным тяжелым последствиям. Самым заметным из них была эпидемия «слепоты» (ретролентальная фиброплазия) в период между 1942–1954 годами. Оказалось, что это заболевание связано с тем способом, которым недоношенным младенцам подавали кислород. Двенадцать лет борьбы с этой эпидемией продемонстрировали необходимость планирования оценки всех медицинских нововведений еще до их введения в практику.»

SILVERMAN W.A. HUMAN EXPERIMENTATION: A GUIDED STEP INTO THE UNKNOWN.
OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1985 VII–VIII

Затем, в начале 1960-х годов, акушеры забили тревогу, так как резко возросло число врожденных деформаций конечностей у новорожденных. Это заболевание, которое до того встречалось очень редко, выражается в том, что конечности у детей очень укорочены, и кажется, что кисти рук и стопы ног растут прямо

из торса. Врачи в Германии и Австралии связали эти аномалии новорожденных с тем, что их матери на ранних сроках беременности принимали талидомид.²

В конце 1961 года производитель талидомида прекратил его производство. Много лет спустя, после кампаний, которые вела общественность в помощь жертвам талидомида, а также в результате подачи судебных исков, люди, пострадавшие от этого препарата, стали получать компенсации. Последствия этих трагических аномалий были огромными – в сорока шести странах, где женщинам прописывали талидомид (а в некоторых его даже продавали без рецепта), пострадали тысячи детей. Талидомидовая трагедия потрясла врачей, фармацевтическую промышленность и пациентов и привела к переоценке процесса разработки и лицензирования лекарственных препаратов во всем мире.³

Болеутоляющий препарат вайокс

Несмотря на то, что правила тестирования лекарственных препаратов стали существенно строже, даже с введением усовершенствованных методов тестирования нельзя быть абсолютно уверенными в безвредности того или иного лекарственного препарата. Яркий пример того, почему по отношению к лекарствам нужна бдительность – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, NSAID).

Обычно НПВП принимают для снятия боли и воспаления при различных заболеваниях. (например, при артрите), а также для того, чтобы сбить температуру при простуде. К «традиционным» НПВП относятся многие лекарства, которые продаются без рецептов, – такие, как аспирин и ибупрофен. Их побочные действия хорошо известны: они вызывают раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника, могут привести к диспепсии (расстройству желудка), иногда к кровотечению и даже к язве желудка. Следовательно, у фармацевтических компаний были веские причины разработать лекарственные препараты, которые не вызывают таких осложнений.

Рофекоксиб (лучше известный под торговой маркой Вайокс, но также под названиями Сеох и Сееохх) был выпущен в 1999 г. в качестве более щадящей альтернативы старым препаратам.

Вскоре его стали назначать повсеместно. Через пять с лишним лет производитель удалил вайокс с рынка из-за возросшего риска сердечно-сосудистых осложнений – таких, как инфаркт миокарда и инсульт. Так что же случилось?

В 1999 году вайокс получил одобрение FDA (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов https://ru.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration – cite_note-3 США) как препарат, вызывающий «облегчение симптомов остеоартрита, снимающий острую боль у взрослых и облегчающий боль при менструации». Впоследствии он получил одобрение, так как снимал признаки и симптомы ревматоидного артрита у взрослых и детей. В процессе разработки препарата вайокс исследователи, работающие в этой фармацевтической компании, убедились в том, что он потенциально опасен, так как может оказывать вредное влияние на механизмы образования сгустков крови. Однако небольшие исследования, которые были представлены для одобрения FDA, концентрировались на его противовоспалительных свойствах и были разработаны так, что не рассматривали осложнения, которые он может вызвать.

Еще до получения одобрения FDA фармацевтическая компания уже начала большое исследование, направленное главным образом на сравнение побочных эффектов на желудок этого препарата и другого НПВП (напроксена) у больных ревматоидным артритом. К числу недостатков исследования следует отнести и то, что оно было спланировано так, что не давало возможности обнаружить осложнения на сердечно-сосудистую систему. Более того, впоследствии возникли вопросы в связи с тем, что данные, полученные от участников исследования, и данные комитета по мониторингу безопасности исследования не совпадали – возможно, имелся конфликт интересов (такие органы, как этот комитет, обычно проводят мониторинг результатов исследования по мере их накопления с тем, чтобы определить, имеются ли причины для приостановки исследования).

Несмотря на эти недостатки, результаты, показавшие, что в группе пациентов, принимавших вайокс, действительно было меньше эпизодов язвы желудка и желудочных кровотечений,

чем у пациентов, принимавших напроксен, все-таки отметили большее количество инфарктов в группе пациентов, принимавших вайокс. Уже тогда отчет об исследовании, опубликованный в солидном медицинском журнале, подвергся жесткой критике. Среди отмеченных недостатков было и то, что результаты исследования были проанализированы и представлены так, что серьезность сердечно-сосудистых осложнений была явно приуменьшена. Редактор журнала впоследствии жаловался, что исследователи скрывали важные данные об этих побочных эффектах. Однако результаты, представленные в 2000 году в FDA и обсужденные в 2001 году в его Консультативном комитете по артриту, в конечном счете привели к тому, что FDA изменило информацию о безопасности препарата и вынуждено было в 2002 году включить информацию о повышенном риске инфаркта миокарда и инсульта.

Фармацевтическая компания продолжала исследования, посвященные возможности применения препарата в другой области, и в 2000 году начала исследование с целью установить, помогает ли он предотвращению полипов прямой кишки (небольших доброкачественных опухолей, которые могут развиться в рак прямой кишки). Это исследование, которое было приостановлено на раннем этапе, когда результаты, полученные на тот момент, показали, что прием препарата связан с риском сердечно-сосудистых осложнений, привело к тому, что в 2004 году препарат был отозван с рынка. В опубликованном отчете авторы исследования (либо приглашенные самим производителем, либо в ответ на гонорары, полученные за консультацию) заявили, что эти осложнения появляются лишь после длительного приема препарата на протяжении 18 месяцев. Это заявление основывалось на ошибочном анализе и позднее было формально откорректировано журналом, опубликовавшим этот отчет.⁴ Несмотря на многочисленные судебные иски, поданные пациентами, производитель продолжал заявлять, что он всегда поступал ответственно, начиная со стадий, когда препарат еще не получил одобрения и заканчивая периодом мониторинга, когда вайокс уже производился. Он вновь подтвердил, что уверен: данные исследований в конце концов покажут, что причиной сердечно-сосудистых осложнений был не прием вайокса, а

факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, которые уже имелись у больных на тот момент, когда они начали принимать препарат.⁵

Скандал, связанный с препаратом вайокс, показывает, что спустя полвека после талидомидового скандала, еще предстоит сделать многое для того, чтобы гарантировать, что исследования проводятся добросовестно, что они прозрачны, а опубликованные данные достоверны. Как сформулировала одна группа комментаторов: «Наша система зависит от того, ставим ли мы во главу угла интересы больных». Для того, чтобы люди знали больше, а система здравоохранения совершенствовалась, необходимо взаимодействие между учеными, практикующими врачами, фармацевтической индустрией и медицинскими журналами. Есть только один способ извлечь урок из этой неблагоприятной истории – вновь осознать важность этой задачи всеми заинтересованными сторонами.⁴

Авандия

В 2010 году появился новый препарат, росиглитазон, лучше известный под торговой маркой «Авандия», который побил все рекорды по наличию неблагоприятных эффектов, в том числе на сердечно-сосудистую систему. За десять лет до того авандия была лицензирована регуляторами в Европе и США как новое средство для лечения сахарного диабета II типа. Этот вид диабета связан с тем, что организм больного не вырабатывает нужное количество инсулина, или с тем, что клетки тела не реагируют на инсулин. Он встречается намного чаще, чем сахарный диабет I типа, при котором организм больного вообще не вырабатывает инсулин. Отдаленные последствия диабета II типа – это повышенный риск инфаркта и инсульта; основная задача лечения – снизить риск этих осложнений.

Авандия продвигалась на фармацевтическом рынке как препарат, действующий по-новому, помогая собственному инсулину в организме больного действовать более эффективно. Утверждалось, что он лучше других препаратов контролирует уровни сахара в крови. В центре внимания был сахар в крови, а не серьезные осложнения, которые вызывают страдания пациента и, в конечном счете, приводят к его гибели.

Когда авандия получила лицензию, данных о ее эффективности было немного, а данных о ее воздействии на сердечно-сосудистую систему и на вероятность инсультов не было вообще. Регуляторы попросили производителя провести дополнительные испытания, но тем временем авандию стали прописывать больным во всем мире. Стали появляться и множиться сообщения о ее нежелательном воздействии на сердечно-сосудистую систему: к 2004 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была весьма озабочена и потребовала от производителя вновь изучить данные об этих осложнениях. Данные были изучены, и оказалось, что риск таких осложнений действительно существует.⁶

Однако понадобилось еще шесть лет, чтобы регуляторы тщательно изучили данные исследований и приняли соответствующие меры. В сентябре 2010 года надзорное ведомство заявило, что оно строго ограничивает назначение авандии больным, которым не удается контролировать диабет II типа с помощью других препаратов. В том же месяце Европейское медицинское агентство порекомендовало отозвать авандию с рынка в течение двух месяцев. Оба регулятора, обосновывая свое решение, ссылались на повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта. Тем временем независимые исследователи обнаружили, что были приняты далеко не все меры, и настаивали на том, чтобы регуляторы и врачи «потребовали более основательных доказательств, прежде чем приступать к массовому назначению какого бы то ни было препарата большой группе пациентов, которые обращаются за советом и лечением».⁷

Искусственные клапаны сердца

Лекарственные средства – не единственные методы лечения, которые могут вызвать неблагоприятные последствия. Серьезные риски могут быть связаны также с нелекарственными методами лечения. В наше время установка искусственных клапанов сердца является стандартной процедурой для пациентов с тяжелыми патологиями сердечных клапанов. За последние годы дизайн этих искусственных клапанов был значительно усовершенствован, однако опыт использования одной модели искусственного клапана показал, как попытка улучшить дизайн может привести к драматическим последствиям. В начале 1970-х годов появилось

устройство, известное как искусственный клапан сердца Бьорка-Шайли, но оказалось, что установка первых моделей этого клапана угрожала тромбозом (образованием сгустков крови). Чтобы исправить этот недостаток, в конце 1970-х годов дизайн искусственных клапанов был модифицирован с целью снижения вероятности образования тромбов.

В новой модификации появился диск, который закрепляли с помощью двух металлических распорок, и в мире было установлено несколько тысяч таких устройств. К несчастью, пострадала структура самих клапанов: у одной распорки появилась тенденция захлопываться, получившая название «перелом распорки», что приводило к серьезным, а порой катастрофическим дисфункциям клапанов.

Оказалось, что перелом распорки был идентифицирован как проблема еще в процессе домаркетингового тестирования устройства, но тогда это было отнесено на счет ошибки при сварке, и причину как следует не исследовали. Тем не менее, FDA приняло эти объяснения, наряду с заверениями производителя в том, что снижение риска тромбоза с лихвой перевешивает риск повреждения распорки клапана. Когда стали слишком очевидны данные о серьезном дефекте клапанов, FDA было вынуждено обратить на это внимание, и в 1986 году потребовало отозвать клапаны с рынка, но это произошло только после того, как погибли сотни пациентов. И хотя сейчас системы, регулирующие производство медицинских устройств, усовершенствованы и включают более тщательный постмаркетинговый мониторинг пациентов и более полные данные о них, тем не менее, это не снимает необходимости бóльшей прозрачности при внедрении любого нового метода.⁸

Слишком хорошо, чтобы быть правдой

Герцептин

Торговые компании – не единственные, кто громко заявляет о пользе от применения новых лекарственных препаратов или методов лечения, затушевывая при этом их недостатки. Известную роль в выпячивании достоинств и замалчивании недостатков новых методов играют профессиональные лоббисты

и СМИ, которые с большим энтузиазмом подают информацию о «прорывах» в медицине, тогда как в числе недостатков бывают не только опасные побочные эффекты, но также трудности, могущие возникнуть при диагностике заболеваний, как показали события, связанные с применением препарата трастузумаб, лучше известного под торговой маркой «Герцептин», который применяется при раке молочной железы (см. также главу 3).

В начале 2006 года настойчивые требования объединившихся пациенток и профессионалов, поощряемых фармацевтической промышленностью и СМИ, привели к тому, что Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS) стала рекомендовать герцептин пациенткам на ранней стадии рака молочной железы. Настойчивость пациенток, требующих внедрения герцептина в медицинскую практику, привела к тому, что в общественном мнении герцептин стал считаться чудодейственным средством от этого вида рака (см. главу 11).

Но тогда герцептин был лицензирован только лишь как препарат, рекомендованный для лечения метастазирующего (местно-распространенного) рака молочной железы, а его действие на начальных стадиях этого заболевания еще не было тщательно исследовано. Тогда производители обратились за лицензией для его применения на ранних стадиях заболевания, подкрепив свое обращение исследованием, проведенным в очень немногочисленной группе испытуемых женщин, у которых были позитивные показатели белка HER2 в клетках опухоли. Оказалось, что этот генетический профиль встречается лишь у одной пациентки из пяти. Однако о трудностях, связанных с определением этого параметра, о стоимости этого теста, а также о вероятности того, что диагноз может быть поставлен некорректно, и, следовательно, лечение будет назначено неправильно и даст так называемый «ложнопозитивный» результат, падкая на сенсации и неразборчивая пресса не сообщала. И конечно, в публикациях в прессе ничего не говорилось о том, что четыре женщины из пяти с диагнозом «рак молочной железы» не являются HER2-позитивными.^{9, 10, 11, 12}

Позже, в том же 2006 году, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) – организация, задача которой – поиски беспристрастных данных и выработка

О ТОМ, КАК ЧЕЛОВЕКА МОЖЕТ ЗАТЯНУТЬ В ВОРОНКУ

В 2006 году одну англичанку с медицинским образованием, фигурально говоря, затянуло в «воронку герцептина». Годом раньше ей поставили диагноз «HER2-позитивный рак молочной железы».

«До того, как мне поставили этот диагноз, я почти ничего не знала о современных методах лечения рака молочной железы и, как большинство людей, доверилась Интернету. На сайте, посвященном лечению рака молочной железы, шла кампания за то, чтобы женщинам с HER2-позитивным раком молочной железы назначали герцептин, и я поставила там свою подпись. Я просто не понимала, изучив данные, опубликованные на этом сайте и в СМИ, почему женщинам отказывают в приеме такого эффективного препарата сейчас, если все равно его назначат позже, когда им станет хуже. Мне стало страшно, что если я не начну немедленно принимать герцептин, у меня не будет шансов выжить. К тому же со мной связалась газета SUN, в которой шла кампания в защиту этого препарата. Я их интересовала как «жертва рака», которая к тому же еще и врач.

По завершении курса химиотерапии я поговорила со своим онкологом о возможности назначения мне герцептина. Он высказал опасения относительно неблагоприятных последствий, которые в будущем могут выразиться в его влиянии на сердечно-сосудистую систему. Об этих последствиях почти не говорилось ни в средствах массовой информации, ни на сайте – в частности, потому, что его назначали женщинам, у которых, кроме рака молочной железы, не было никаких сопутствующих заболеваний. Кроме того, более тщательный анализ «50%-го успеха», о котором громко заявляли и который отложился в моем сознании, показал, что пользу от приема этого препарата на самом деле получают всего лишь 4%–5% больных, и она не стоит того, чтобы потом получить осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому я предпочла не принимать его, даже если у меня случится рецидив.

Мой случай показывает, как даже женщины с медицинским образованием и обычно рациональным складом ума становятся доверчивыми, когда им диагностируют заболевание, которое потенциально несет угрозу их жизни. Значительная часть информации о положительных эффектах герцептина на ранних стадиях рака молочной железы была искусственно раздута средствами массовой информации и фармацевтическими компаниями, которые использовали для этого такие случаи, как мой».

*COOPER J. HERCEPTIN (RAPID RESPONSE). BMJ.
POSTED 29 NOVEMBER 2006 AT WWW.BMJ.COM*

рекомендаций, счел возможным рекомендовать герцептин как один из вариантов лечения HER2-позитивных женщин, больных раком молочной железы на ранней стадии. Но даже тогда институт сопроводил свои рекомендации важной оговоркой. Ввиду того, что увеличивалось количество данных о том, что герцептин может оказывать неблагоприятный эффект на работу сердца, прежде, чем назначать его пациенткам, рекомендовалось оценить функцию сердца и не назначать его женщинам с различными заболеваниями сердца – такими, как стенокардия и нарушения сердечного ритма. Институт предупреждал, что необходима осторожность, так как препарат может в ближайшей перспективе привести к осложнениям, некоторые из которых весьма серьезные. Что же касается его эффектов в длительной перспективе (как благоприятных, так и неблагоприятных), для того, чтобы их установить, потребуется время.¹³

Сходные ограничения для приема этого препарата были приняты и в других странах: например, в Новой Зеландии группы поддержки пациентов, СМИ, фармацевтические компании и политики потребовали, чтобы женщинам с раком молочной железы выписывали герцептин. Фармацевтическое агентство Новой Зеландии по надзору за фармацевтической индустрией (PHARMAC), функции которого во многом совпадают с функциями NICE в Великобритании, также сделало обзор данных по применению герцептина на ранних стадиях рака молочной железы. В июне 2007 года, основываясь на данных этого обзора, агентство PHARMAC постановило, что пациенткам на ранней стадии рака молочной железы можно принимать герцептин в течение девяти недель и только одновременно в сочетании с другими противораковыми препаратами, но назначать их последовательно нельзя.

Тогда во всем мире это был один из трех вариантов лечения, которые подвергали тестированию. Агентство PHARMAC также приняло решение финансировать международное исследование, которое должно было установить идеальную продолжительность приема герцептина для лечения этого заболевания. Однако в ноябре 2008 года новоизбранное правительство Новой Зеландии проигнорировало решение PHARMAC, основанное на доказательных данных и заявило о государственной программе финан-

сирования приема этого препарата в течение 12 недель.¹⁴

В отношении герцептина остается много неопределенностей. Когда назначать этот препарат? Как долго следует его принимать? перевешивают ли у некоторых женщин неблагоприятные последствия в дальней перспективе его положительный эффект в короткой? Может ли этот препарат предотвратить или отложить рецидив рака? Кроме того, возникло еще одно опасение: когда герцептин принимают в сочетании с другими препаратами, назначаемыми при раке молочной железы, такими, как антрациклины и циклофосфамид, это может повысить риск возникновения у пациенток неблагоприятного эффекта препарата на работу сердца; при этом их количество увеличится от 4 из 100 до 27 из 100!¹⁵

ГЛАВНОЕ

1. Тестирование новых лекарственных препаратов и новых методов лечения необходимо потому, что новые могут быть как лучше, так и хуже уже существующих.

2. Предвзятые (необъективные) исследования лекарственных препаратов и методов лечения могут привести к страданиям и смерти пациента.

3. Тот факт, что какой-то препарат имеет лицензию, еще не значит, что он безопасен.

4. Побочные эффекты препарата иногда проявляются далеко не сразу.

5. Польза от новых препаратов часто преувеличивается, а неблагоприятные эффекты, напротив, преуменьшаются.

ГЛАВА 2.

ОБМАНУТЫЕ ОЖИДАНИЯ

Некоторые методы лечения применяют в течение длительного времени, и только потом оказывается, что вреда от них больше, чем пользы. Ожидавшиеся эффекты могут не материализоваться. В этой главе мы постараемся объяснить, как это происходит.

Рекомендации относительно положения, в котором должен засыпать младенец

Не думайте, что нанести вред могут только лекарства. Многие слышали об американском педиатре докторе Бенжамине Споке, авторе бестселлера «Ребенок и уход за ним». На протяжении нескольких десятилетий эта книга была библией и для специалистов-медиков, и для родителей, особенно в США и Великобритании. Однако один из советов доктора Спока, который он предложил от чистого сердца, оказался очень вредным. С внешне убедительной логикой и ссылаясь на свою богатую практику, доктор Спок в изданиях своей книги, начиная с 1956 года до конца 1970-х, утверждал: «Есть две причины, по которым младенец не должен засыпать, лежа на спине. Во-первых, если он срыгнет, он может захлебнуться. Во-вторых, лежа на спине, он всегда поворачивает голову в одну сторону, и следовательно, его голова может сплющиться. ...Я считаю, что лучше с самого рождения приучать младенца спать на груди».

Положение младенца, в котором он засыпал, лежа на груди, стало стандартной практикой, принятой в родильных домах, а затем это правило выполняли миллионы родителей и дома. Но сейчас мы знаем, что эта практика, которая тогда не получила строгой оценки, привела к тому, что десятков тысяч младенцев постигла так называемая «смерть в колыбели», которой можно было избежать.¹

Как со временем менялись рекомендации по положению, в котором должен засыпать младенец

1. В издании 1948 года доктор Спок рекомендует укладывать младенцев спать на спине.



Рис. 2. КАК СО ВРЕМЕНЕМ МЕНЯЛИСЬ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УКЛАДЫВАНИЮ ДЕТЕЙ СПАТЬ.

2. В издании 1956 года рекомендация изменилась: ребенка следует укладывать спать на груди вниз лицом.

3. 1960-е: появление первого исследования, в котором говорится о вреде такой позы.

4. 1970-е: второе издание книги Спока, в котором уже сообщается о вреде такой позы.

5. Между 1980-ми и 1990-ми: появление новых исследований, в которых говорится о вреде этой позы.

5. Середина 1990-х: проведение кампаний за возвращение к положению лежа на спине (Back to Sleep) в США.

6. Середина нулевых: опубликован систематический обзор статей на эту тему.

Несмотря на то, что все случаи смертельных исходов нельзя связывать со злосчастной рекомендацией доктора Спока, все же когда от этой практики отказались и стали рекомендовать укладывать младенцев спать на спине; количество смертей заметно сократилось. Когда в 1980-х годах были опубликованы

достоверные данные об опасности положения лежа на груди, в котором засыпает младенец, а педиатры и СМИ стали предупреждать об опасности такой практики, показатели «смерти в колыбели» стали резко снижаться. Этот посыл впоследствии подкреплялся целым рядом кампаний за возвращение положения младенца лежа на спине, в котором он засыпает. Их целью было раз и навсегда покончить с вредом, который нанес губительный совет доктора Спока.

Препараты, направленные на коррекцию аномалий сердечногортмау пациентов с инфарктом миокарда

Конечно, в рекомендации доктора Спока можно было усмотреть какую-то логику, но она исходила из непроверенной теории. Подобные примеры найти несложно. После инфаркта миокарда у некоторых пациентов развиваются аномалии сердечного ритма – аритмии. У людей, у которых они развиваются, риск смерти выше, чем у тех, у кого их нет. Поскольку есть препараты, которые подавляют эти аритмии, казалось логичным считать, что эти препараты также снижают риск смерти после инфаркта. На самом же деле эти препараты оказывают обратный эффект. Они прошли клинические испытания, но задача, поставленная в них, была установить только одно: снижают ли они аномалии сердечного ритма. Когда же в 1983 году впервые были систематически проанализированы данные, накопившиеся в результате таких испытаний, свидетельств о том, что они снижают показатель смертности, не было.²

Тем не менее, эти препараты продолжали применять, а они продолжали убивать людей, и так продолжалось почти десятки лет. На пике их использования в конце 1980-х годов стал очевидным один показатель: только в США они привели к десяткам тысяч смертей в год. Ежегодно они убивали больше американцев, чем их было убито за всю войну во Вьетнаме.³ Впоследствии стало известно, что по коммерческим соображениям некоторые исследования, в которых утверждалось, что эти препараты смертельны, не были обнародованы.⁴

Диэтилстилбоэстрол

Одно время врачи не были уверены в том, что беременным женщинам, у которых до того были выкидыши или рождались мертвые дети, может помочь синтетический (ненатуральный) эстроген диэтилстилбоэстерол (DES). Одни врачи прописывали его женщинам, другие – нет. В конце 1950-х годов DES стал популярным. Считалось, что он уменьшает дисфункцию плаценты, которая, как тогда полагали, является причиной этих проблем. Его назначали женщинам, ссылаясь на неподтвержденные случаи, в которых женщины с опытом предыдущих выкидышей и мертворождений после лечения DES вынашивали и рожали живых детей.

Например, один британский акушер, среди пациентов которого была женщина, родившая до приема DES двух мертвых младенцев, прописал ей этот препарат на раннем сроке беременности, и она родила живого ребенка. Полагая, что у этой женщины восстановилась «естественная» способность плаценты к успешному вынашиванию плода, врач отменил препарат во время ее четвертой беременности, но на этот раз ребенок погиб в материнском чреве от «дисфункции плаценты». Поэтому в пятую и шестую беременности оба (и врач, и пациентка) решили, что ей необходимо вновь принимать DES. Обе беременности завершились рождением живых детей, из чего акушер и женщина заключили, что DES – полезный препарат. Этот вывод, сделанный на основании личного опыта, не был подтвержден объективными испытаниями. В то время, когда женщина наблюдалась у врача, в Великобритании проводились объективные испытания, которые не установили, что DES оказывает благоприятные эффекты.⁵

Несмотря на то, что данных, полученных в результате объективных исследований, о том, что DES способствует предотвращению мертворождений, не было, история на этом не закончилась. Двадцать лет спустя стали поступать сведения о его вредоносных побочных эффектах, когда мать молодой женщины с редким типом рака влагалища сделала одно очень важное наблюдение. Во время беременности матери ей назначили DES, и она предположила, что рак, впоследствии развившийся у ее дочери, связан с этим.⁶ На этот раз наблюдение оказалось пра-

вильным, но важнее то, что было показано, что оно правильное. С тех пор в многочисленных исследованиях было выявлено, что DES дает целый спектр побочных эффектов как у женщин, так и у мужчин, которые подвергались его воздействию еще во внутриутробном состоянии. Среди этих эффектов – не только возросший показатель редких онкологических заболеваний, но также аномалии со стороны репродуктивной системы.

К тому времени, как было официально заявлено, что DES не следует принимать во время беременности, воздействию препарата подверглись семь миллионов женщин. Если бы тогда врачи обладали нашими теперешними знаниями и опирались на данные объективных исследований (которые не были доступны в 1950-х годах), они назначали бы его гораздо реже, так как никогда на самом деле не было доказано, что DES эффективен для лечения заболевания, при котором его назначали в первую очередь. Трагедия произошла потому, что это отсутствие благоприятного эффекта в свое время проглядели.⁷

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Во время менопаузы у женщин очень эффективна заместительная гормонотерапия (ЗГТ). Она снижает неприятные приливы; кроме того, по некоторым данным она может защитить от развития остеопороза (истончения костей). Постепенно появлялось все больше сообщений о благоприятных эффектах ЗГТ. В их числе отмечалась профилактика инфаркта и инсульта. И миллионы женщин, по совету своего врача, принимали ЗГТ годами, уверовав в утверждения об этих и других благоприятных эффектах. Однако, оказалось, что эти утверждения покоились на зыбком основании.

Возьмем, к примеру, только инфаркты. На протяжении 20 лет женщин уверяли в том, что ЗГТ снижает риск этого серьезного заболевания. Однако это утверждение на самом деле основывалось на результатах предвзятых (недобросовестных, «нечестных») исследований (см. главу 1 и главу 6). Затем, в 1997 году появилось предупреждение о том, что эти рекомендации могут быть неверными: исследователи в Финляндии и Великобритании

Неудивительно, что она запуталась...

В январе 2004 года женщина, которой сделали гистеректомию, написала письмо в журнал «Ланцет»:

«В 1996 году мне сделали гистеректомию (хирургическое удаление матки) по поводу фиброза матки. Кроме того, хирург удалил мне яичники и обнаружил, что у меня был также эндометриоз. Тогда мне было всего 45 лет, и в результате операции у меня должна была наступить менопауза. Врач назначил мне гормонозаместительную терапию (ЗГТ). В течение первого года я принимала конъюгированные эстрогены (премарин), но, начиная с 1998 года и до 2001 года, каждые 6 месяцев мне вводили импланты эстрогена. Эту процедуру мне делал тот же хирург, который меня оперировал. К лечению я относилась с некоторым недоверием, так как чувствовала, что не могу контролировать установку имплантов. К тому же через несколько лет у меня начались головные боли. В остальном же я чувствовала себя вполне здоровой.

Однако мой хирург убедил меня в том, что ЗГТ имеет много преимуществ и что мне она подходит, с чем я не могла не согласиться. Шло время, и появлялись сообщения о том, что ЗГТ имеет все больше положительных характеристик и что это уже не какой-то косметический препарат, как считалось в первые годы его применения, а что он также полезен для сердца, защищает от остеопороза и в какой-то мере еще и от инсульта. Всякий раз на приеме у своего хирурга я узнавала о новых данных, свидетельствующих о благоприятных свойствах ЗГТ. В 2001 году мой хирург вышел на пенсию, и я обратилась к врачу, который работал в Национальной системе здравоохранения. И тут меня ожидал шок! То, что он сказал мне, было прямой противоположностью того, что раньше говорил хирург в частной клинике: что надо прекратить ЗГТ, так как это может привести к увеличению риска заболеваний сердца, инсульта и раку молочной железы. И что эта терапия является причиной моих головных болей. Все же мне сделали еще один имплант эстрогена, а затем я какое-то время принимала премарин. Но потом я не получала ЗГТ в течение восьми месяцев. Мой врач сказал, что я должна решить сама, продолжать ее или нет. В результате я совсем запуталась. Я не понимаю, как оказалось, что ЗГТ и все чудеса, о которых мне говорили раньше, за такое короткое время оказались неправдой и, больше того, что эффекты этой терапии просто противоположные. Как неспециалист вроде меня может принять правильное решение? Много времени я провела в раздумьях и спорах, пытаясь принять решение: продолжать мне ЗГТ или прекратить, хотя пока я не ощущаю на себе ее нежелательных эффектов. Все это очень озадачивает меня и – я уверена – многих женщин».

HUNTINGFORD C.A. CONFUSION OVER BENEFITS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY. LANCET 2004; 363: 332.

провели систематический анализ результатов хорошо спланированных и проведенных объективных исследований.⁸ Они обнаружили, что ЗГТ отнюдь не снижает вероятность заболеваний сердечно-сосудистой системы: напротив, она может ее повысить. Некоторые известные ученые пренебрегли этим выводом, но результаты исследований впоследствии получили подтверждение в двух крупномасштабных хорошо проведенных исследованиях. Если бы эффекты ЗГТ были надлежащим образом оценены тогда, когда эта терапия появилась впервые, женщины не были бы дезинформированы, и многие не умерли бы преждевременно. Что еще хуже, сейчас нам известно, что ЗГТ повышает риск инсульта и рака молочной железы.⁹

Некоторая польза для женщин от ЗГТ все же есть: она действительно снимает симптомы постменопаузы.¹⁰ Однако прискорбно то, что при энергичном продвижении этого метода акцент делался на то, что он снижает вероятность инфаркта и инсульта. Несмотря на то, что процент возрастания риска этих серьезных осложнений относительно небольшой, общее количество пострадавших женщин очень велико, а все потому, что ЗГТ так широко рекомендовали и прописывали.

Масло вечерней примулы (вечерней розы или гибискуса) при экземе

Даже тогда, когда неадекватно оцененные методы лечения не убивают и не наносят явного вреда, они могут просто ударить по вашему кошельку. Экзема – неприятная кожная болезнь, встречающаяся как у взрослых, так и у детей. Пятна и бугорки, высыпающие на коже, неэстетичны, к тому же они вызывают зуд. Хотя при этом заболевании помогают стероидные мази, высказывались опасения относительно их побочных эффектов: например, они могут привести к истончению кожи.

В начале 1980-х годов появилась альтернатива – экстракт растительного происхождения, масло вечерней примулы.¹¹ Масло вечерней примулы содержит эссенциальную жирную кислоту, которая называется гамма-линоленовая кислота (ГЛК), и производители нашли веские основания для ее использования. Например, считалось, что у пациентов с экземой нарушен механизм, с помощью которого ГЛК трансформируется

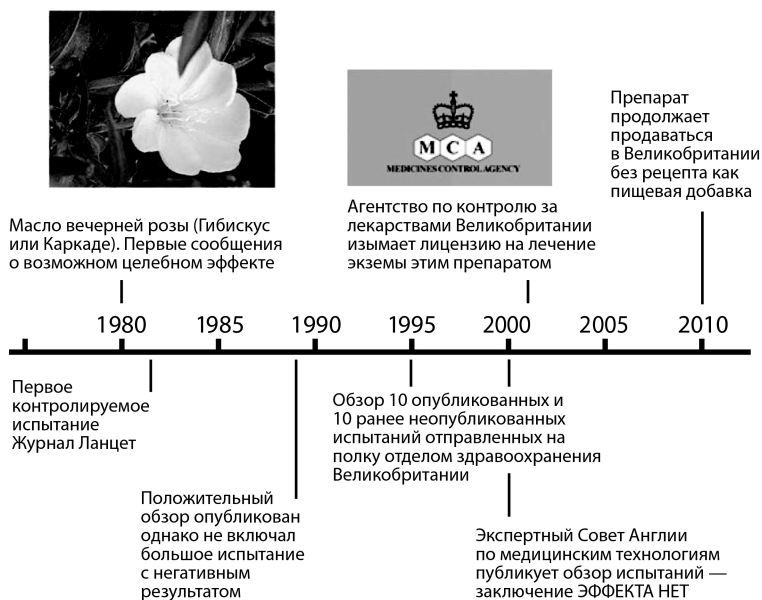


Рис. 3. Хронология появления данных о масле вечерней примулы и его применении при экземе

(метаболизируется) в организме, поэтому теоретически прием добавок ГЛК должен был помочь. Бурачниковое масло содержит намного больше ГЛК, и его тоже рекомендовали как средство для лечения экземы.

Считалось, что ГЛК безвредна, но эффективна ли она? Были проведены многочисленные исследования, но они дали противоречивые результаты. А на опубликованные данные очень повлияли исследования, спонсированные компаниями, изготавливающими эту биологическую добавку (БАД). В 1995 г. Департамент здравоохранения Великобритании обратился к исследователям, не связанным с производителями маслa вечерней примулы, с просьбой написать рецензию на 20 опубликованных и неопубликованных исследований. В результате данных о благоприятном эффекте этого масла обнаружено не было. Департамент не опубликовал этот отчет, потому что против его опубликования возражал производитель. Но еще через пять лет систематический обзор эффектов применения масла вечерней примулы и бурачникового масла, сделанный этими же исследователями, на этот раз был опубликован и показал, что самые большие и наиболее полные исследования не содержат убедительных данных в пользу того, что это лечение работает.¹²

Была, впрочем, одна оговорка: возможно ГЛК помогает, но в очень высоких дозах. Однако в 2003 году даже это утверждение было разбито в пух и прах после того, как было проведено тщательное объективное исследование.¹³ По иронии судьбы к тому времени, когда были опубликованы эти результаты, Агентство по контролю за лекарственными средствами Великобритании (MCA), впоследствии переименованное в Агентство по регулированию производства лекарственных средств и продуктов для здравоохранения (MHRA), окончательно отозвало лицензии на производство двух препаратов масла вечерней розы, так как данных об их эффективности не было.

Несмотря на это, поскольку ничего не было сказано о вредности этого БАДа, он по-прежнему доступен в свободной продаже как «диетическая добавка» для лечения различных заболеваний. Что же касается его применения при экземе, заявления о его эффективности облечены в весьма уклончивые выражения, такие как: «люди с экземой могут испытать облегчение» или «масло

имеет медицинские свойства, которые могут действовать как противовоспалительные при таких заболеваниях, как экзема».

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

1. Ни какая-то теория, ни мнение профессионала не является надежным руководством к безопасному и эффективному лечению.

2. Только лишь потому, что какое-то лечение считается «признанным», это не означает, что от него больше пользы, чем вреда.

3. Даже если пациенты не страдают от неадекватно протестированных методов лечения или лекарств, их применение может нанести вред вашему бюджету и бюджету общества (например, городскому бюджету, из которого финансируются бесплатные лекарства для некоторых групп населения).

ГЛАВА 3.

«БОЛЬШЕ» ЕЩЕ НЕ ЗНАЧИТ «ЛУЧШЕ»

Типичное заблуждение: если лечение хорошее, значит, если его будет больше, то пациенту станет легче.

Это не так. На самом деле избыточное лечение может оказаться «хуже». Главное в любом лечении – найти правильную дозировку, когда благоприятный эффект максимален, а неблагоприятные (побочные) эффекты минимальны. По мере возрастания дозы благоприятные эффекты достигают плато (т.е. у пациента наступает толерантность к препарату, и его благоприятные эффекты начинают исчезать), но вместе с тем возрастают и неблагоприятные эффекты. Следовательно, избыточное лечение может снизить реальную пользу лекарственного препарата или вида лечения и даже нанести реальный вред больному.

Яркий пример такого перебора – диуретики (мочегонные средства). В малых дозах они понижают артериальное давление и не оказывают сильных неблагоприятных эффектов. Однако более высокая доза не способствует дальнейшему снижению артериального давления, но определенно приводит к нежелательным эффектам, таким как учащенное мочеиспускание, импотенция и повышенный уровень сахара в крови. Таким же образом аспирин в низких дозах – четверть или половина стандартной таблетки в день – помогает для профилактики инсульта и оказывает лишь незначительные неблагоприятные эффекты. Однако несмотря на то, что прием нескольких таблеток аспирина в день может снять головную боль, от инсульта он уберезет не лучше малых доз, а вот привести к язве желудка может. Принцип «правильной дозировки» относится не только к лекарственным препаратам; он распространяется и на другие методы лечения – к примеру, на хирургические.

Интенсивные формы хирургии по лечению рака молочной железы

Особенно поучительными примерами того, насколько опасны представления о том, что более интенсивные методики непременно являются более эффективными, могут послужить методы

лечения рака молочной железы, о которых часто заявляют как о новых.

Мы делаем это потому, что...

«Мы (врачи) поступаем так потому, что так поступают другие врачи, а мы не хотим от них отставать. Или же потому, что нас так учили (наши учителя, коллеги и ординаторы); или потому, что на нас оказывали давление (наши учителя, администраторы, регулирующие органы, разработчики методик); или потому, что на этом настаивают наши пациенты, и мы не можем им отказать; или потому, что имеется больше возможностей получить гонорар (от ненужных тестов – в особенности их любят специалисты – приверженцы процедур обследования или лишних посещений врача); или потому, что нами руководит страх (судебного преследования или аудитов), и мы поступаем так, чтобы застраховаться или же потому, что нам нужно время, чтобы все произошло само собой. Наконец – и так бывает чаще всего – потому, что надо же что-то делать, потому что ты врач! И мы что-то делаем, но уже вопреки здравому смыслу».

*PARMAR MS. WE DO THINGS BECAUSE (RAPID RESPONSE).
BMJ. POSTED 2004 AT WWW.BMJ.COM.*

На протяжении всего XX века вплоть до начала XXI женщины с раком молочной железы не только требовали некоторых избыточных жестоких и неприятных методов лечения, но и страдали от них. Некоторые из этих методов – как хирургические, так и медикаментозные – намного превышали меры, на самом деле необходимые для того, чтобы остановить болезнь. В то же время эти методы были весьма популярными как у некоторых пациенток, так и у их врачей. Пациентки были убеждены в том, что чем радикальнее или токсичнее лечение, тем больше шансов на то, что болезнь будет «побеждена». Врачам и пациенткам, которые сомневались в необходимости столь радикального подхода, потребовались годы на то, чтобы изменить это неверное представление. Им понадобилось не только предоставить объективные данные для того, чтобы изгнать из врачебного обихода миф «чем больше, тем лучше», но также пришлось сносить насмешки и поношения коллег, а также сопротивление известных практикующих врачей.

В наши дни вкупе с все еще бытующим представлением о том, что «чем больше, тем лучше», выбором лечения все еще

руководит страх даже тогда, когда данных о преимуществах такого подхода над более простыми решениями нет или когда имеются данные о неблагоприятных эффектах, в числе которых возможен смертельный исход от самого лечения. Например, такое заблуждение все еще побуждает пациенток и их лечащих врачей требовать «традиционное» инвалидизирующее (калечащее) хирургическое решение. Некоторые врачи предпочитают высокодозную химиотерапию, неприятные и болезненные побочные эффекты которой уже хорошо известны, или назначают уже упоминавшийся герцептин, который приводит к тяжелым осложнениям на сердце (см. главу 1), и это при том, что более простые методы весьма эффективны. Как такое происходит?

РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕ ВСЕГДА ЛУЧШЕЕ

«Тем из нас, кто лечит рак, очень легко думать, что чем радикальнее лечение, тем лучше будут результаты. Рандомизированные испытания, в которых проводились сравнения между радикальными подходами и менее радикальными, крайне важны для того, чтобы пациенты не подвергались ненужному риску или испытывали сразу или впоследствии побочные эффекты от неоправданного радикального лечения. Это сравнение находится в сфере этики, потому что те пациенты, которым отказывают в лечении, могущем пойти им на пользу, в то же время получают защиту от неоправданного вреда, который такое лечение может им нанести, и никто не знает, что в конце концов перевесит».

BREWIN T IN REES G, ED. THE FRIENDLY PROFESSIONAL SELECTED WRITINGS OF THURSTAN BREWIN, BOGNOR REGIS: EUROCOMMUNICA, 1996

Инвалидизирующая (калечащая) хирургия

Вплоть до середины XX века главным методом лечения рака молочной железы было хирургическое вмешательство. В основе этого подхода лежало убеждение в том, что рак развивается медленно и последовательно: например, что сначала он распространяется из опухоли в молочной железе на локальные лимфатические узлы в подмышечной области. Следовательно, делался вывод, что чем скорее и радикальнее хирургическое вмешательство, тем выше вероятность того, что распространение раковой опухоли удастся остановить. Применялась обширная «местная» хирургия, т. е. хирургия на молочной железе или

вблизи нее. Хотя она и называлась «местной», вряд ли так можно назвать радикальную мастэктомию (полное удаление груди), потому что она включала удаление больших участков грудных мышц и большого количества ткани лимфатических узлов из подмышечной области и всей груди.

КЛАССИЧЕСКАЯ РАДИКАЛЬНАЯ МАСТЭКТОМИЯ ПО ХОЛСТЕДУ

Радикальная мастэктомия, предложенная в конце XIX столетия Уильямом Холстедом, была стандартной операцией, которую делали по поводу рака молочной железы вплоть до третьей четверти XX века. Помимо того, что пациентке полностью удаляли пораженную молочную железу, хирург удалял также большую грудную мышцу и малые грудные мышцы, чтобы облегчить доступ к подмышечной области (АХИЛЛА) и чтобы «вычистить» лимфатические узлы и жировую клетчатку.

РАСШИРЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ МАСТЭКТОМИЯ

Девиз «чем больше, тем лучше» привел хирургов-сторонников этого радикального подхода к тому, что они стали делать еще более обширные операции, при которых удалялись также лимфатические узлы в подключичной области и лимфатические узлы, лежащие с внутренней стороны грудины. Для доступа к внутренним узлам вскрывали грудную клетку и удаляли несколько ребер. Некоторые хирурги не останавливались и на этом и доходили до того, что удаляли руку на пораженной стороне. Кроме того, они удаляли различные железы (надпочечники, гипофиз и яичники) с целью подавления выработки гормонов, которые, как они считали, «питают» распространение опухоли.

Если женщине после таких операций удавалось выжить, в результате она оставалась с сильно поврежденной грудной клеткой, что было невозможно скрыть даже под одеждой. Если хирургическую операцию делали слева, сердце прикрывал только тонкий слой кожи.

Адаптировано из работы *LERNER B.H., THE BREAST CANCER WARS: HOPE, FEAR AND THE PURSUIT OF A CURE IN TWENTIETH-CENTURY AMERICA. NEW YORK; OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2003*

Несмотря на это, некоторые думающие специалисты в области рака молочной железы заметили, что такие травматичные операции с увеличением объема не оказывают никакого эффекта на показатели смертности от этого вида рака. Поэтому они вы-

двинули новую теорию: рак молочной железы, распространяется не от молочной железы через близлежащие лимфатические узлы, а с самого начала является системным (т.е. распространенным по всему организму) заболеванием. Другими словами, они сделали вывод, что в момент диагностирования уплотнения ткани в молочной железе раковые клетки уже присутствуют в других частях тела. А если это так, предположили они, то более щадящим и ничуть не менее эффективным, чем радикальная хирургия, было бы удаление только самой опухоли и небольшого объема здоровой ткани с последующим курсом местной радиотерапии. С опорой на эту новую теорию о распространении рака молочной железы примерно в то же время были введены «системные методы лечения» – методы, которые, как считалось, воздействуют на выработку или развитие раковых клеток в каких-то других частях тела (химиотерапия).

Как прямое следствие этого нового мышления был предложен новый более щадящий метод оперативного удаления опухоли молочной железы (лампэктомия), когда удаляется лишь часть молочной железы, в которой находится опухоль и небольшой объем здоровой ткани. Однако сторонники лампэктомии встретили яростное сопротивление. Некоторые врачи все еще оставались приверженцами радикального метода. К тому же некоторые пациентки настоятельно требовали, чтобы к ним применяли первый метод, а некоторые, напротив, настаивали на втором. Все это тормозило получение важных данных о достоинствах и недостатках предложенного нового метода лечения.

Несмотря на все сложности, расширенная радикальная хирургия была в конечном счете поставлена под вопрос – как хирургами, которые не хотели продолжать делать травматичные операции, так и решительными пациентками, которые отказывались подвергаться калечащим их операциям.

В середине 1950-х годов американский хирург Джордж Крайл выступил с публичным заявлением о вреде подхода «чем больше – тем лучше». Считая, что иначе не заставишь врачей критически относиться к общепризнанному в то время подходу, он обратился к ним на страницах популярного журнала *Life*.¹

Статья Джорджа Крайла попала в цель: теперь дискуссии, которые прежде велись только в академических кругах, стали

достоянием широкой общественности. Затем еще один американский хирург, Бернард Фишер, который работал с коллегами, специализирующимися в других областях, спланировал ряд научных экспериментов, направленных на исследование биологии рака. Согласно полученным ими результатам, раковые клетки действительно могут быстро перемещаться в кровотоке еще до того, как диагностирован первичный рак, поэтому радикальная агрессивная хирургия мало что дает, если рак к тому моменту уже присутствовал в каком-то другом участке организма.

РАНДОМИЗАЦИЯ – ПРОСТОЕ ОБЪЯСНЕНИЕ

«Рандомизация нужна для того, чтобы минимизировать предвзятый подход и гарантировать, что пациенты в каждой группе имеют как можно больше сходных характеристик по всем известным и неизвестным параметрам. Это будет гарантией того, что любые различия, которые будут установлены между группами в результате испытания, были вызваны эффектами лечения, а не другими какими-то различиями между самими пациентами.

Это снижает вероятность того, что клиницист – на основе личных суждений или даже бессознательно – может назначить один вид лечения одним пациентам, а другой – другим по своему усмотрению, или от того, что один пациент сам выберет определенный вид лечения, а другой пациент выберет другой».

*HARRISON J. PRESENTATION OF CONSUMER'S
ADVISORY GROUP FOR CLINICAL TRIALS. 1995*

Для защиты менее радикальных методов Джордж Крайл опирался на свой клинический опыт. Бернард Фишер и растущее число исследователей работали, используя более точный и формальный подход. Их задачей было доказать или опровергнуть значение радикальной хирургии с помощью лучшего из существующих объективных методов исследования – рандомизированных контролируемых испытаний (см. главу 6). Они полагали, что с помощью таких испытаний удастся убедить как профессиональное медицинское сообщество, так и широкую общественность. В 1971 году Фишер, который настаивал на своем мнении, заявил также, что хирурги обязаны проверять свои теории с помощью независимых исследований, поскольку это – проблема нравственная и этическая, и хирурги в ответе

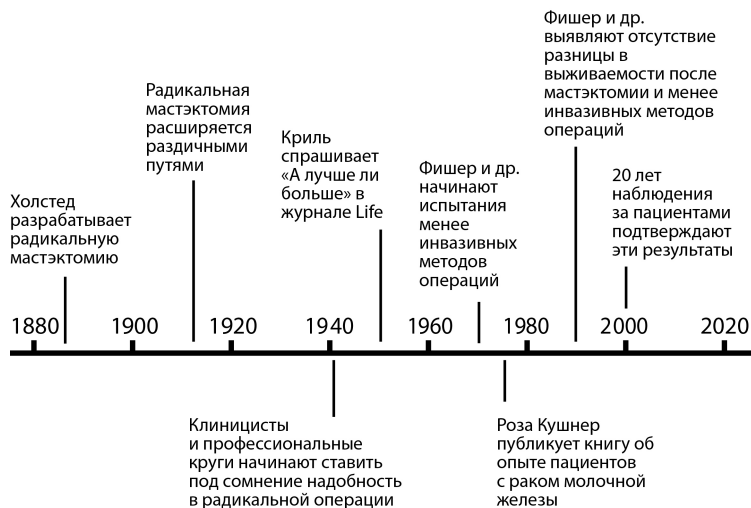


Рис. 4. Динамика пересмотра подхода «ЧЕМ БОЛЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ» В ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

перед своими пациентками. Действительно, последующие наблюдения на протяжении двадцати лет за результатами испытаний, проведенных Фишером, показали, что радикальная мастэктомия в сравнении с органосохраняющей лампэктомией с последующей радиотерапией, не демонстрирует положительных результатов, при том, что смертность одинакова (поэтому часто нет надобности в тяжелых калечащих операциях, *прим. ред.*).²

Пересмотр подхода «чем больше – тем лучше» в хирургическом лечении рака молочной железы

Рандомизированные испытания (см. главу 6) проводили и в других странах с целью сравнить результаты органосохраняющей терапии с результатами радикальной хирургии. Например, в Великобритании их проводили Хедли Эткинс с коллегами, а затем в Италии – Веронезе с коллегами. Общая картина подтвердила результаты исследований Фишера: радикальная мастэктомия не приводит к более высоким показателям выживаемости даже после 20-тилетних наблюдений.³ Другие рандомизированные испытания проводили в Италии, Швеции, а также в Великобритании и США с целью сравнить результаты многих прочих методов лечения – например, хирургию с последующей радиационной терапией и только одну хирургию, а также кратковременную химиотерапию с длительной.

В целом результаты этих ранних испытаний, а также обстоятельные лабораторные исследования подтвердили теорию, согласно которой рак молочной железы действительно является системным заболеванием, при котором зараженные клетки распространяются в кровотоке еще до того, как диагностирован рак молочной железы.⁴ Растущий объем доказательств привел к тому, что все больше врачей в мире убеждались в том, что от радикальной хирургии больше вреда, чем пользы. К концу XX века стало также меняться отношение к ней самих пациенток и общества. Вдохновленные усилиями активисток среди женщин, которым был поставлен диагноз «рак молочной железы», таких, как Роза Кушнер (см. главу 11), хорошо информированные пациентки в США и других странах стали объединяться в группы и выдвигать требования пересмотра подхода «Чем

больше, тем лучше». Они также проявили решимость в том, чтобы противостоять патернализму, нередко сопутствующему этому подходу.

Активная позиция самих пациенток и работников здравоохранения заметно повлияла на хирургический радикализм, который был нормой в прошлом. Однако – хотя в это трудно поверить – и в наши дни появляются сообщения о том, что инвалидизирующее и избыточное обширное оперативное вмешательство при раке молочной железы применяется все еще довольно широко. В 2003 году только в Японии было сделано свыше 150 радикальных операций.⁵ К 1985 году ввиду накопившегося огромного объема исследований, посвященных всем видам лечения рака молочной железы, стало трудно отслеживать их результаты. К этой проблеме обратился Ричард Пето с коллегами, которые работали в Оксфорде. Они свели воедино результаты всех исследований в обзоре, ставшем первым в серии систематических обзоров (см. главу 8), проанализировав всю информацию обо всех женщинах, которые участвовали в огромном количестве испытаний.⁶ С тех пор систематические обзоры, посвященные современным методам лечения рака молочной железы, регулярно обновляются и публикуются.^{7,8}

Трансплантация костного мозга для лечения рака молочной железы

Однако отказ от травматичного и инвалидизирующего оперативного вмешательства еще не означал, что философия «Чем больше, тем лучше» умерла. Как бы не так! В течение двух последних десятилетий XX века внедрялся новый метод лечения рака молочной железы: высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга или стволовых клеток. В обзоре, опубликованном в газете Нью-Йорк Таймс в 1999 году, излагалось обоснование этого метода: «У пациентки удаляют некоторое количество костного мозга или красных кровяных телец, а затем она получает большую дозу химиотерапии, которая разрушает костный мозг. Есть надежда, что такие высокие дозы химиотерапии уничтожат рак, затем женщине введут донорский трансплантат (который взяли у нее до курса химио-

терапии), который должен быстро восстановить костный мозг, и таким образом женщина не погибнет от инфекции в результате отсутствия иммунитета (*прим. ред.*) Одна из версий этой процедуры, использование донорского костного мозга, уже давно считалась эффективным лечением лейкоза, но исключительно потому, что раковые клетки были в костном мозге, который был заменен трансплантатом. Однако применение этого метода лечения рака молочной железы основывалось на других, не проверенных представлениях». ⁹ В США тысячи отчаявшихся женщин под влиянием авторитета врачей и некоторых частных клиник подвергались этой очень опасной процедуре, несмотря на то, что пять пациенток из ста, леченных этим методом, умирали от последствий самого этого метода. На эту процедуру был потрачен не один миллион долларов, в том числе и из кошельков пациенток. В конце концов, некоторые женщины все же получили компенсации от страховых компаний, также попавших под влияние врачей, несмотря на то, что данных об эффективности этого метода так и не получили. Тем не менее, на этом виде лечения разбогатело множество клиник. В 1998 году одна медицинская корпорация заработала на нем 128 миллионов долларов. Деньги в основном поступали от лабораторий, которые обеспечивали клиники костным мозгом для трансплантаций. Для американских врачей это было прибыльно и престижно. Кроме того, о них писали в прессе. Настойчивые требования пациенток, узнавших о новом методе, тоже подогревали к нему интерес. Частные клиники конкурировали между собой за пациенток и то и дело объявляли о скидках. В 1990-е годы даже академические центры в США, которые искали пациенток для участия в клинических испытаниях, предлагали им новый метод лечения. Эти программы, вызывающие множество вопросов, стали поистине «дойными ковами» для медицинских учреждений, где проводили исследования рака. Доступность таких непроверенных методов лечения имела еще один серьезный недостаток: пациенток, которые могли бы принять участие в испытаниях с целью сравнить эффективность нового метода со стандартными способами лечения, было мало. Таким образом на получение достоверных результатов ушло больше времени, чем думали. Но несмотря на трудности, связанные с получением

объективных данных в условиях такого давления, все же удалось провести несколько клинических испытаний, а также критически проанализировать и другие имеющиеся данные, и к 2004 году был опубликован систематический обзор накопленных данных о результатах традиционной химиотерапии в сравнении с высокодозной химиотерапией с последующей трансплантацией костного мозга для лечения рака молочной железы. Этот обзор показал, что никаких убедительных данных об эффективности последнего метода нет.^{10, 11}

БОРЬБА ЗА ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ

«Ученые полагали, что для того, чтобы набрать 1000 женщин для участия в двух испытаниях, понадобится три года. Но на их поиски ушло семь лет.... Это не удивительно... Обычно пациенты, принимающие участие в клинических испытаниях, должны подписать протокол, в котором констатируется их тяжелый диагноз и в котором сообщается, что данных о том, что трансплантация костного мозга лучше, чем стандартные методы лечения, еще нет. Чтобы принять участие в испытании, вы должны все это осознать, а это нелегко. Но если пациентке предлагают сделать трансплантацию вне такого исследования (т. е. без объективного сравнения с контрольной группой пациентов), врачи-энтузиасты могут пообещать ей, что трансплантация может спасти ей жизнь. Хотя пациенты имеют право знать правду, их тоже можно понять: они идут к врачам не затем, чтобы расстаться с надеждой.»

Из книги *KOLATA G., EICHENWALD K. HEALTH BUSINESS THRIVES ON UNPROVEN TREATMENT, LEAVING SCIENCE BEHIND. NEW YORK TIMES SPECIAL REPORT, 2 OCTOBER 1999*

Не бойтесь сделать меньше

Итак, идея о том, что «больше» – еще не значит «лучше», не теряет своей актуальности. В наши дни женщины с метастатическим (распространенным) раком молочной железы с большим энтузиазмом относятся к таким методам лечения, как прием герцептина (см. выше главу 1). Однако герцептин в лучшем случае дает этим женщинам маленький шанс ненадолго продлить жизнь – это продление порой измеряется несколькими неделями или даже днями – и при этом есть угроза серьезных побочных эффектов, а иногда и смерти от самого лечения.^{12, 13}

Например, избыточные и часто ненужные методы лечения применяют к женщинам с протоковой карциномой *in situ* – формой неинвазивного рака молочной железы (т.е. рака, который не распространяется на нормальные ткани молочной железы), обнаруженной путем скрининга (массового обследования) (см. главу 4). В этом случае рак может никогда не распространиться и не причинит женщине большого вреда, если его оставить в покое. В настоящее время также подвергается сомнению необходимость рутинного хирургического вмешательства для удаления лимфатических узлов в подмышечной области, которое могут привести к такому неприятному осложнению, как лимфедема (отек тканей, см. главу 5), и, как выяснилось, добавление этой меры к другим методам лечения никак не влияет на выживание.¹⁴

ГЛАВНОЕ

Более интенсивное лечение не обязательно пойдет пациенту на пользу, а иногда причинит больше вреда, чем пользы.

ГЛАВА 4.

«РАНЬШЕ» – ЕЩЕ НЕ ЗНАЧИТ «ЛУЧШЕ»

В первых трех главах мы показали, как недостаточно проверенное лечение может нанести вред пациенту. В этой главе мы обращаемся к теме скрининга (массового обследования населения), к которому привлекают практически здоровых людей для выявления у них ранних признаков заболеваний. На первый взгляд это – разумная мера: что может быть лучше ранней диагностики для того, чтобы предотвратить серьезные последствия и сохранить здоровье? Но если скрининговые методы обследования помогают при одних заболеваниях, в других случаях они могут скорее навредить, чем помочь.

КАК ЗДОРОВЫЙ ЧЕЛОВЕК МОЖЕТ ПРЕВРАТИТЬСЯ В БОЛЬНОГО

Скрининг неизбежно превращает здоровых людей – тех, кто получает ялык «положительный» – в пациентов. К такой трансформации нельзя относиться легкомысленно. «Если пациент обращается к врачу за помощью, врач старается сделать все, что в его силах, чтобы ему помочь. Врач не несет ответственности за ошибки в состоянии медицинской науки на этот день и час. Однако если практикующий врач назначает скрининговые процедуры, он оказывается в трудной ситуации. По нашему мнению у врача должны быть убедительные данные о том, что у значительного количества людей скрининг может изменить естественный ход болезни (если она действительно существует)».

*COCHRANE AL, HOLLAND WW. VALIDATION OF SCREENING PROCEDURES.
BRITISH MEDICAL BULLETIN 1971; 27: 3–8*

В этой главе мы приводим примеры различных заболеваний, чтобы показать, почему ранняя диагностика может быть полезной, однако не всегда; почему польза от некоторых видов скрининга иногда сомнительная, а в некоторых случаях – нулевая; и о том, как некоторые виды скрининга часто превозносились, тогда как вред от них затушевывался или вообще замалчивался.

К скринингу здоровых людей не следует относиться легкомысленно; в этом обследовании есть важные недостатки, которые не могут не настораживать. Скрининг – это серьезное медицинское вмешательство. И дело не только в этом. Предложение при-

нять участие в скрининговом обследовании само по себе является вмешательством в жизнь человека. Даже в тех случаях, когда человек отказался от участия в скрининге, у него в голове поселяется сомнение в том, что его решение отказаться от скрининга было «правильным», – это свойственно людям. Совсем другое дело, если вам не предложили участвовать в скрининговом обследовании.

В идеале скрининг следует предлагать только здоровым людям, чтобы подтвердить, что они здоровы, или для того, чтобы они начали лечиться, если имеются убедительные данные о том, что: а) скрининг принесет больше пользы, чем вреда, и стоимость его будет доступна человеку и б) скрининг будет предложен в виде хорошо организованной государственной программы высокого качества и к тому же бесплатной для ее участников (см. ниже).¹

Скрининг – это нечто большее, чем разовая проверка. Если вас приглашают принять участие в скрининговом обследовании, вам должны предоставить полную, объективную и грамотную информацию, чтобы вы могли сами решить, стоит ли вам принимать участие в обследовании. Вы должны четко знать, на что вы даете согласие.²

По определению скрининг – это обследование ПЛЮС эффективная стратегия лечения.

Уроки, которые нужно извлечь из скрининга нейробластомы

История скрининга нейробластомы, редкого вида рака, встречающегося у детей раннего возраста, поучительна по нескольким причинам. Опухоль поражает нервные клетки в тканях симпатической нервной системы. Показатели выживаемости детей с этим заболеванием зависят от того, в какой части тела находится опухоль, насколько она распространилась в момент обнаружения, а также от возраста ребенка. Общий процент выживаемости детей, которым этот диагноз был поставлен в возрасте от двух до четырех лет, полученный за пятилетний период наблюдений, – около 55%.³ Специфической чертой нейробластомы является то, что это – один из немногих видов рака, который иногда может самопроизвольно регрессировать, т. е. исчезнуть без какого лечения. Это явление называется *спонтанной регрессией*.⁴

Необходимость скрининга нейробластомы оправдывалась четырьмя причинами: 1) известно, что у младенцев, которым этот диагноз поставлен в возрасте до года, шансов на благоприятный исход больше, чем у детей, диагноз которым поставлен в более позднем возрасте; 2) дети с запущенной стадией этого заболевания имеют намного меньше шансов выжить, чем те, у которых заболевание находится на ранней стадии; 3) есть простой и недорогой скрининговый тест, который можно сделать, опустив бумажную полоску в пробу мочи; 4) благодаря этому тесту удается поставить правильный диагноз «нейробластома» девяти младенцам из десяти.⁵

Массовый скрининг нейробластомы у младенцев в возрасте шести месяцев был впервые проведен в Японии в 1985 году, когда еще не было объективных научных данных из клинических испытаний (т. е. скрининг был основан на идее без научных доказательств). За первые три года национальной программы скрининга было диагностировано свыше 337 детей раннего возраста. Из них после лечения в 1990 году выжили 97% детей. Однако спустя 20 лет данных о том, что скрининг нейробластомы снизил показатель смертности детей от этого вида рака, не было. Как такое могло случиться?

После того, как были критически изучены данные, на основании которых в Японии этот скрининг был введен в обращение и продвигался, оказалось, что в них были серьезные системные ошибки, однако это легко объяснялось. Впечатляющий 97%-ный показатель выживаемости иллюстрирует эффект того, что имеет техническое название «length-time bias» или «игра на опережение», смысл которого в том, что скрининг лучше всего срабатывает для определения медленно развивающихся заболеваний (в данном случае это – опухоли с медленным течением). И напротив, опухоли с агрессивным течением с меньшей вероятностью определяются с помощью скрининга, но именно они могут привести к клиническим проявлениям у младенцев – например, к развитию опухоли забрюшинного пространства, которая потребует немедленного вмешательства врача. Однако опухоли с агрессивным течением потенциально намного опаснее, чем опухоли с медленным течением. Нейробластомы с медленным течением обычно имеют благоприятный прогноз и

могут самопроизвольно регрессировать, т. е. «самоизлечиться» (см. *выше*).⁶

Следовательно, из 337 случаев заболевания, диагностированных с помощью скрининга, большинство и так имели бы благополучный исход, и в это число как раз не вошли бы младенцы с потенциально наихудшим прогнозом. И конечно, в скрининг попали бы некоторые варианты нейробластомы, которые исчезли бы естественным путем, без всякого лечения. Если бы не было скрининга, никто не узнал бы о существовании таких опухолей. Скрининг, ставивший этот гипердиагноз, превращал младенцев с нейробластомой в пациентов, которым затем наносили вред ненужным лечением.

В дополнение к вышесказанному оптимистические результаты небольших начальных исследований, которые привели к тотальному скринингу новорожденных в Японии, были тогда проанализированы не в зависимости от длительности выживаемости, начиная от момента рождения, а от длительности выживаемости, начиная с момента постановки диагноза «нейробластома». Это важно знать, потому что когда диагноз поставлен раньше, это не приводит автоматически к тому, что пациенты будут жить дольше: просто они живут дольше с уже поставленным диагнозом. Другими словами, выживание кажется более длительным потому, что «хронометр болезни» был запущен раньше. Это – еще один пример систематической ошибки, известной как «систематическая ошибка на опережение», и ее можно избежать, проанализировав результаты, начиная от даты рождения ребенка, а не от даты постановки диагноза.

Позже клинические испытания с участием около трех миллионов детей, проведенные в Канаде и Германии, не смогли выявить никаких достоинств скрининга, а вот вред от него безусловно был:⁷ это – и неоправданные хирургические операции, и химиотерапия, которая приводит к побочным эффектам. В свете этих данных в 2004 году в Японии было принято решение полностью отказаться от скрининга нейробластомы у младенцев.

Вслед за этим под влиянием оптимистических результатов ранних исследований в Японии, Новом Южном Уэльсе в Австралии большинству младенцев удалось избежать скрининга нейробластомы, запланированного еще в 1980-х годах.

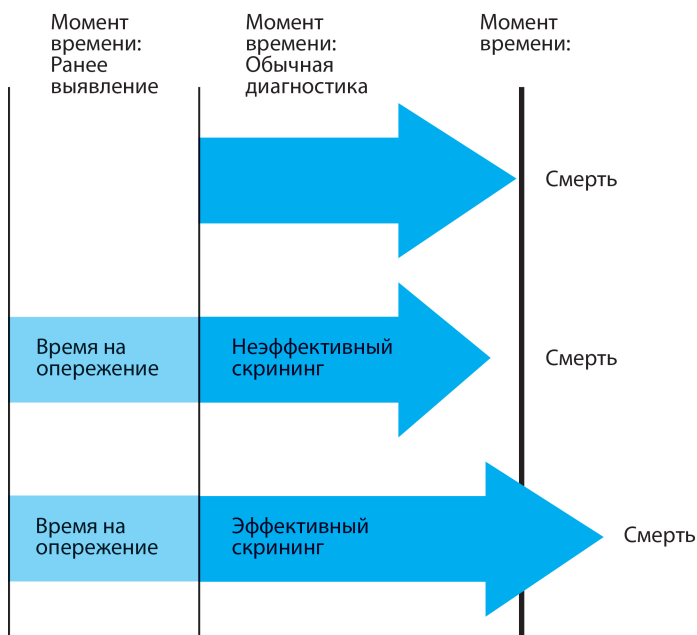


Рис. 5. Жить дольше с ярлыком болезни.

ВСЕГДА ЛИ ПОЛЕЗНА РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

«Скрининг нейробластомы показывает, как легко можно попасть в ловушку, полагая, что из-за того, что болезнь можно заметить рано, скрининг – полезное обследование... Два исследования демонстрируют, как скрининг нейробластомы не только не полезен, но может также привести к гипердиагностике: т. е. позволит обнаружить опухоли, которые в будущем самостоятельно регрессируют («рассосутся» сами). В обоих исследованиях упоминалось, что дети в группе, которая подверглась скринингу, страдали от тяжелых последствий, вызванных ненужным лечением...

Хорошо бы, чтобы эти уроки были усвоены при внедрении и других скрининговых программ – например, скрининга рака простаты».

MORRIS JK. SCREENING FOR NEUROBLASTOMA IN CHILDREN. JOURNAL OF MEDICAL SCREENING 2002; 9: 56.

Однако было замечено, что результаты, полученные в Японии, основывались на измерении времени выживаемости от момента постановки диагноза с помощью скрининга, а не от момента рождения. Тогда вмешался один специалист из Австралии и проанализировал японские данные, взяв за точку отсчета дату рождения, а не дату постановки диагноза, и его анализ не выявил никаких различий в показателях выживаемости между младенцами, которым делали скрининг, и младенцами, которым скрининга не делали. Это убедило медицинское руководство Нового Уэльса отказаться от скрининга. Таким образом, удалось спасти младенцев от бессмысленного вреда, который мог бы быть им причинен, а бюджет системы здравоохранения – от ненужных трат.

Сравнивая пользу и вред

Существует множество примеров полезного скрининга. Возможно, наиболее часто у взрослых людей встречается проверка на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Такое обследование делают рутинно при оказании первичной медицинской помощи.

Есть объективные данные о том, что высокое артериальное давление, повышенный уровень холестерина в крови и табакокурение повышают риск этих заболеваний, и что выявление, просвещение и лечение людей с таким повышенным риском может предотвратить у них инфаркт миокарда и инсульт.

Скрининг на фенилкетонурию: безусловно полезен

Новорожденные младенцы рутинно подвергаются скринингу на наследственное заболевание, которое называется *фенилкетонурией* (ФКТ).

Скрининг на наличие аневризмы брюшной аорты: необходима осторожность

На другом конце возрастной шкалы находится скрининг на наличие аневризмы брюшной аорты, который также может быть

полезным. Аорта – главный кровеносный сосуд в организме человека. У некоторых пожилых людей стенка аорты в брюшной части с возрастом становится слабее и начинает растягиваться. Это и есть аневризма – заболевание, которое редко имеет симптомы и чаще всего встречается у мужчин в возрасте от 65 лет и старше. Большие аневризмы могут в конце концов разорваться и вызвать смертельное внутреннее кровотечение.⁸

Данные о частоте этого заболевания у пожилых мужчин могут быть использованы как повод для введения скрининговой программы. Например, в Великобритании мужчинам (но не женщинам), достигшим 65-летнего возраста, предлагают принять участие в скрининге, который заключается в ультразвуковом обследовании (УЗИ). Это обследование может показать большую аневризму, и таким мужчинам показана хирургическая операция. Мужчинам с аневризмами меньшего размера назначают мониторинг: им продолжают периодически делать УЗИ, и те, у которых аорта не увеличивается в размерах, в дальнейшем скрининге и лечении уже не нуждаются. Качество скрининга и хирургического вмешательства играет очень важную роль. Операция в таком случае является главной процедурой, и если риск осложнений высок, то большому количеству мужчин, скорее всего, это просто нанесет вред.

Скрининг рака молочной железы: процедура хорошо известная, но остающаяся спорной

В ряде стран рутинный скрининг рака молочной железы и маммография – процедуры давно внедренные в повседневную практику, и мы привыкли думать, что маммография должна быть основана на убедительных научных данных о том, что польза от нее выше, чем вред.

Как заметил один эксперт по здравоохранению в США в 2010 году, «ни один скрининговый тест не был изучен более тщательно, чем маммография. За последние 50 лет более 600 000 женщин приняли участие в 10 рандомизированных испытаниях, причем в каждом из них наблюдения велись примерно на протяжении 10 лет». Но далее он же заметил: «При том, что это было совершенно замечательное достижение исследователей,

ирония заключается в том, что применение маммографии тем не менее продолжает оставаться одним из спорных вопросов, обсуждаемых медицинским сообществом».⁹

В чем же спорность маммографии? Основная причина – в том, что этот скрининг по сути дела «продавали» женщинам те, кто его осуществлял, при содействии групп активисток – самих пациенток. Информация, предоставляемая женщинам, которых приглашают сделать скрининг рака молочной железы, подчеркивает его достоинства и затушевывает его недостатки, ограничения и последствия, к которым он может привести.¹⁰ Однако маммография не только приводит к ранней постановке диагноза, но также – как это происходит с раком простаты – к диагностированию таких неопасных видов рака, которые могли бы никогда себя не проявить при жизни пациента. Кроме того, неизбежны случаи ложнопозитивных результатов.

Самые достоверные сведения можно получить из систематических обзоров результатов клинических испытаний, для которых женщины, прошедшие скрининг, и женщины, не прошедшие его (т. е. группы сравнения), были отобраны путем случайной выборки. Их результаты оказываются весьма интересными. Они показывают, что если в течение десяти лет регулярно делать скрининг двум тысячам женщин, пользу от него получит лишь одна женщина, т. е. избежит смерти от рака молочной железы. В то же время десять женщин станут в результате скрининга «онкологическими больными», и их будут лечить, хотя им это не нужно. У этих пациенток маммография обнаруживает новообразования, которые растут так медленно (или вовсе не растут), что они никогда при жизни женщины не развились бы в опасный рак. И вот этим здоровым женщинам либо удалят часть груди или даже грудь целиком, либо назначат радиотерапию, а иногда и химиотерапию.¹¹

Более того, 200 обследованных женщин из 2000 переживут ложную панику и психологический стресс, пока не станет ясно, рак это или не рак. И даже потом стресс и страх останутся. Часто маммографию рекламируют среди женщин и при этом сопровождают ее рекомендацией самообследования грудной железы или так называемой «осведомленности о груди», хотя известно, что от них больше вреда, чем пользы.¹²

Один работник здравоохранения в Великобритании заметил, что потенциал пользы маммографии для обнаружения рака молочной железы невелик. Он пишет: «В этом вопросе нет понимания. Отчасти это происходит из-за того, что женщин вводят в заблуждение организаторы услуг маммографии, которые полагают, что убеждать женщин в том, что от этого обследования будет большая польза, необходимо для того, чтобы обеспечить их доверие к скринингу». Оценивая данные, которые имелись на 2010 год, он отметил: «Маммография действительно спасает жизнь женщинам; особенно она эффективна для женщин старшего возраста, но в то же время от нее есть и вред». К вреду он относит гипердиагностику и ложнопозитивные результаты. К числу его критических замечаний относится необходимость полного объективного изучения всех доступных индивидуальных результатов современных исследований, посвященных скринингу.¹³ Женщинам нужно предоставлять по меньшей мере хорошо сбалансированную информацию, которая позволила бы им решать (совместно с родственниками и лечащим врачом, если они сами этого захотят), участвовать им в скрининге или нет.

Скрининг рака простаты: явный вред и сомнительные достоинства

Рак простаты – второй во всем мире по частотности рак, встречающийся у мужчин.¹⁴, который, грубо говоря, делится на два вида. У некоторых мужчин он проявляется в агрессивной форме; этот высокозлокачественный рак быстро распространяется, и смертность от него высокая. Но у многих мужчин рак развивается медленно и никогда не разовьется до такой степени, что станет угрожать жизни. В идеале скрининговое обследование должно помочь обнаружить самую опасную форму рака в надежде на то, что его можно будет вылечить; с другой стороны, оно должно обнаружить медленно развивающуюся форму. Причина в том, что лечение любого вида рака простаты несет в себе риск неприятных побочных эффектов, таких как недержание мочи и импотенция, а это – довольно высокая цена, которую приходится платить, если сам по себе рак не вызвал бы серьезных проблем.¹⁵

Уровень вещества, которое называется *простат-специфическим антигеном* (ПСА), у большинства мужчин с раком про-

статы повышен. Однако четкой границы, по которой проходит различие между мужчинами, у которых есть рак, и теми, у кого его нет, провести нельзя,¹⁶ и наоборот – у одного из пяти мужчин с клинически выраженным раком простаты уровень ПСА будет в норме. Больше того, несмотря на свое название, ПСА – это довольно не специфический тест. Например, повышенный уровень ПСА могут вызвать также доброкачественное увеличение простаты, инфекции и даже болеутоляющие средства, которые продаются в аптеках без рецепта. Только по этим причинам ПСА безусловно имеет серьезные ограничения, когда применяется в качестве скринингового теста.

ГИПЕРДИАГНОСТИКА РАКА ПРОСТАТЫ

«РАК ПРОСТАТЫ – КЛАССИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ГИПЕРДИАГНОСТИКИ. Это НЕ означает, что мужчин, которым удалось сохранить жизнь благодаря ранней диагностике, нет. Они есть. Но ...мы почти никогда не можем сказать заранее, какие мужчины получают пользу от скрининга, а какие подвергнутся ненужному лечению, которое часто просто испортит им жизнь. Фундаментальная проблема в том, что с помощью скрининга и диагностических процедур для выявления рака простаты мы стали диагностировать намного больше случаев раков простаты, чем раньше. В прошлом эти мужчины никогда бы не узнали, что у них рак простаты, они бы жили и жили, а умерли бы от чего-то другого – умерли бы с раком простаты, а не от рака простаты. Обнаруживая все эти вялотекущие и в большинстве случаев безобидные виды рака простаты, теперь мы ставим диагноз «рак простаты» гораздо большему количеству мужчин, чем ставили раньше. Отсюда термин «гипердиагностика». Это – главная дилемма, с которой сталкивается каждый мужчина, который размышляет о том, подвергаться ему скринингу или нет».

*CHAPMAN S, BARRATT A, STOCKLER M. LET SLEEPING DOGS LIE?
WHAT MEN SHOULD KNOW BEFORE GETTING TESTED FOR PROSTATE CANCER,
SYDNEY UNIVERSITY PRESS, 2010: P. 25*

Тем не менее, рутинный анализ ПСА у здоровых мужчин с большим энтузиазмом продвигался в США в качестве скрининга рака простаты как профессионалами, так и группами пациентов, а также био-фармацевтическими компаниями, которые продают этот тест. Он все еще широко применяется в ряде стран. Про-ПСА-скрининговое лобби особенно громко заявляет о себе в США, где определили, что каждый год тестирование проходили

30 миллионов мужчин, потому что считалось, что этот тест полезен. А каковы данные о том, что раннее обнаружение рака простаты с помощью скрининга ПСА улучшает прогноз и что известно о вреде, связанном с этим обследованием?

ГОВОРIT РАЗРАБОТЧИК ТЕСТА НА ПСА

«Популярность этого теста привела к невероятно дорогостоящей катастрофе. К сожалению, эта тема мне хорошо знакома... Это я открыл ПСА в 1970-м году...

Американцы тратят огромные средства на проведение тестов на обнаружение рака простаты. Стоимость скрининга ПСА достигает по меньшей мере трех миллиардов долларов в год. Большая часть этой суммы покрывается медицинской страховкой и Министерством по делам ветеранов США.

О раке простаты много пишут в прессе, но давайте посмотрим на цифры: американцы имеют 16-процентный шанс, что им при жизни диагностируют рак простаты, но шанс умереть от него составляет всего лишь 3%. Это потому, что в большинстве случаев рак простаты развивается очень медленно. Другими словами, мужчины, которым удастся дожить до пожилого возраста, имеют гораздо больше шансов умереть с раком простаты, чем от него.

Толку от этого теста не больше, чем от гадания на кофейной гуще. Вот уже в течение многих лет я пытаюсь объяснить, что тест на ПСА не может обнаружить рак простаты и, что важнее, не может определить, какой именно вид рака у пациента, – тот, который его убьет, или тот, который его не убьет».

*ABLIN RJ. THE GREAT PROSTATE MISTAKE.
NEW YORK TIMES, 10 MARCH 2010.*

Сейчас становятся доступными достоверные данные о пользе и вреде скрининга ПСА. В 2010 году были систематически проанализированы данные всех серьезных испытаний. Этот анализ показал, что несмотря на то, что скрининг ПСА повысил вероятность того, что вам могут поставить диагноз «рак простаты» (чего и следовало ожидать), данных о влиянии этого диагноза ни на показатель смертности от рака, ни на общий показатель смертности (от чего-то другого) не обнаружено.¹⁷

Итак, изменилось ли отношение к скринингу ПСА? Ричард Элбин, исследователь, который открыл ПСА, считает, что оно должно измениться, и заявляет об этом вот уже на

протяжении ряда лет. В 2010 году он писал: «Я никогда не думал, что мое открытие, сделанное 40 лет назад, приведет к медицинской катастрофе, в основе которой лежит страсть к наживе. Медицинское сообщество должно противостоять этому и остановить ненужное применение скрининга ПСА. Это позволит сэкономить миллиарды долларов и спасет миллионы мужчин от ненужного травмирующего лечения». Во всяком случае, каждый мужчина, прежде чем пройти тест на ПСА, должен быть предупрежден об ограничениях этого теста и о возможных неблагоприятных последствиях. Как заявила одна группа экспертов: мужчинам следует разъяснить, что этот тест не дает возможности определить, есть ли у них рак, несущий угрозу жизни, но что им придется пройти множество дополнительных обследований и вмешательств, без которых можно было бы вполне обойтись.¹⁸

Скрининг рака легких выявляет рак рано, но достаточно ли рано?

Скрининг может установить наличие заболевания довольно рано, но иногда это ничего не меняет (*см. схему*).

Некоторые виды рака (например, рак легких) распространяются в организме человека задолго до того, как появляются симптомы и до того, когда наличие рака можно определить с помощью каких бы то ни было анализов. Иллюстрацией могут послужить попытки установить наличие рака легких с помощью рентгена (*см. стадию 2 на схеме*). В 1970-е годы несколько крупных исследований, проведенных с участием злостных курильщиков, показали, что несмотря на то, что рак легких был у них диагностирован раньше, данных о том, что ранняя диагностика привела к снижению смертности от этого заболевания, нет. Рак, который был обнаружен на рентгеновских снимках, к тому времени уже распространился за пределы легких. Следовательно, эти пациенты жили дольше с диагнозом «рак» и начали получать лечение раньше, но данных о том, что это повлияло на выживаемость, нет.

Позже, в крупном рандомизированном испытании с участием 53 000 человек, которые на момент обследования курили

или были бывшими курильщиками, сравнили данные двух видов скрининга: один был проведен с помощью рентгена грудной клетки. другой – с помощью компьютерной томографии (КТ), скан которой называется *спиралью* КТ. В обеих группах испытуемым были назначены три скрининговые процедуры в год. Спиральный КТ диагностировал рак легкого даже на более ранней стадии, чем рентген грудной клетки. У небольшого количества пациентов это произошло существенно раньше (*стадия А на схеме*), и лечение им уже не помогло (346 смертельных исходов в группе, в которой пациентам делали спиральный скан, против 425 смертельных исходов в группе пациентов, которым делали рентген). Но этот благоприятный результат был получен за счет большого количества людей, которым диагноз «рак легкого» был поставлен ошибочно. В целом на 1000 злостных курильщиков, которые прошли три рентгенологических обследования в год или три раза сделали компьютерную томографию, за период

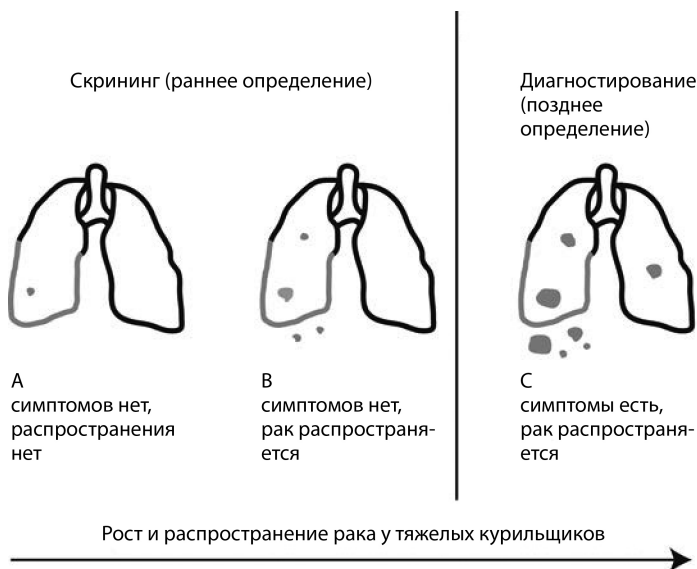


Рис. 6. РОСТ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАКА ЛЕГКИХ У ТЯЖЕЛЫХ КУРИЛЬЩИКОВ.

восьмилетних последующих наблюдений от рака легкого умерло **ВСЕГО ЛИШЬ** на три человека меньше. Но 13 человек умерли от рака легкого, несмотря на то, что он был диагностирован довольно рано, а 233 получили ложноположительные результаты, которые потребовали дальнейших обследований.¹⁹

КАК ПРОДАТЬ СКРИНИНГ

«Продать скрининг легко: внушите страх и преувеличьте риск. Предложите надежду, подчеркивая достоинства скрининга. И ничего не говорите о его вреде. Особенно легко это получается со скринингом рака – ни один другой диагноз не вызывает у человека такого ужаса. И всем нам известна мантра: «ранняя диагностика – лучшая защита». Отнеситесь к ней с разумным скепсисом или лучше проверьте, все ли у вас в порядке с головой.

«Если вы – женщина в возрасте старше 35 лет, обязательно запишитесь на маммографию. Если вы до сих пор не уверены в том, как это важно, вам необходимо проверить не только ваши молочные железы». Это старый постер Американской ассоциации рака.

Рекламу скрининга можно встретить везде. В новостях регулярно рассказывают о известных людях, которые заявляют, что скрининг спас им жизнь, так как с его помощью им рано диагностировали рак. А вот рассказов о том, как люди пострадали от гипердиагностики или ненужного лечения, вы не найдете нигде.

В популярных журналах публикуются душераздирающие рассказы о том, как молодые женщины, у которых обнаружили рак молочной железы, боятся умереть и оставить сиротами своих детей.

Скрининг является частью бизнес планов медицинских центров, которые предлагают бесплатное обследование, чтобы привлечь новых пациентов. Брошюры и постеры, которые публикуют различные общественные организации такие, как тот, который выпустила Американская ассоциация рака, говорят сами за себя.»

WOLOSHIN S, SCHWARTZ LM. NUMBERS NEEDED TO DECIDE
JOURNAL OF NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009; 101: 1163–65

Генетические тесты: иногда полезны, но и тут не без лукавства

Не так давно «генетическое тестирование» было более или менее ограничено и применялось только для определения редких генетических заболеваний, например, таких, как мышечная

дистрофия Дюшенна или болезнь Хатчинсона (прогрессирующее заболевание нервной системы, симптомы которого обычно начинают проявляться у людей среднего возраста). Генетические тесты обычно делают для того, чтобы диагностировать такие заболевания, но часто их делают и здоровым людям, у которых такие заболевания были в семье, и делают их, чтобы люди могли планировать дальнейшую жизнь, так как шансы заболеть в такой ситуации могут быть довольно высоки.

Однако большинство заболеваний вовсе не возникает только лишь из-за того, что у человека есть только один «плохой» ген. Обычно возникновение болезни зависит от того, каким именно образом взаимодействуют несколько различных факторов: как сочетаются факторы риска в нескольких генах, а также от взаимодействия этих факторов риска с влиянием окружающей среды. И только тогда, когда возникает «критическая» комбинация вариантов генетического риска и факторов окружающей среды, может развиваться заболевание.

НЕ ИГРАЙТЕ В ПОКЕР СО СВОИМИ ГЕНАМИ

«Принимать решения на основании того, что вам известен один вариант (или даже несколько вариантов) генных мутаций – все равно, что ставить все свои деньги на одну комбинацию в игре в покер тогда, когда вы увидели только одну карту. Вы не знаете ни того, какие комбинации вам выдали генетические факторы, ни того, какие эффекты окружающей среды могут на них повлиять, а в этом случае у вас не пять карт, а более 20000 генов плюс много тысяч факторов окружающей среды. Эффект только одного гена может быть отменен благодаря воздействию других факторов: образа жизни, наследственности, или же благодаря воздействию других, защитных генов. У многих из нас есть «плохие» гены, но мы продолжаем жить с ними, и они никогда не вызовут у нас никакой болезни».

*SENSE ABOUT SCIENCE. MAKING SENSE OF TESTING:
A GUIDE TO WHY SCANS AND OTHER HEALTH TESTS
FOR WELL PEOPLE AREN'T ALWAYS A GOOD IDEA.
LONDON: SENSE ABOUT SCIENCE 2008, p7.
AVAILABLE FROM WWW.SENSEABOUTSCIENCE.ORG*

Несмотря на то, что отнести большинство заболеваний к генным мутациям до сих пор и спорно и сложно, СМИ и компании, которые напрямую работают с потенциальными пациентами

и медработниками, заказывающими генетические экспертизы, всячески превозносят достоинства генетического тестирования. Подкупает также и простота способа определения вашего генетического профиля. Все, что вам надо сделать, – послать образец слюны в компанию, которая делает генетические тесты. Компания получит от вас деньги и пришлет вам ваш генетический профиль. Но вряд ли эта информация поможет вам понять, насколько велик риск заболеть, уж не говоря о том, как вылечить эту болезнь. Очевидно, что этот подход, напоминающий набор «Сделай сам», совершенно не отвечает критериям полезного скринингового теста. Результат этого анализа может причинить вам и вашим родным волнения и затруднит принятие решения о том, что же делать дальше. Как написал один австралийский журналист, специализирующийся в области здравоохранения, «Для тех, кого беспокоит ползучее вторжение медицины в нашу жизнь, рынок генетического тестирования – безусловно одно из новейших изобретений, которое с помощью на первый взгляд безобидных технологий способно превратить здорового человека в запуганного пациента и нанести удар его личности, которая пострадает, когда он узнает, что генетически предрасположен к целому ряду болезней и ранней смерти».²⁰

Какова цель скрининга и почему имеют значение данные

Приведенные нами примеры показывают, что прежде чем бросаться очертя голову в модный скрининг, стоит на минутку задуматься, изучить предложенную вам скрининговую программу и подумать о том, какова, собственно, ее цель. У людей, которым предлагают скрининг, нет никаких признаков заболеваний, на выявление которых направлен скрининг, или они не замечают никаких симптомов: они до этого и к врачу не обращались с жалобами. Цель скрининга отдельных людей или целых групп в том, чтобы снизить риск смертности или заболеваемости определенным заболеванием в будущем, определив группу людей, которые будут нуждаться в лечении,^{1, 21} а не в том, чтобы рано поставить диагноз: это может не помочь человеку, а иногда просто ему навредит.

Базовые критерии для определения ценности скринингового теста были выработаны ВОЗ в документе, опубликован-

ном в 1968 году.²² В дальнейшем эти критерии были уточнены с учетом новых достижений в здравоохранении. Люди, которых приглашают принять участие в скрининге, должны получить полную сбалансированную информацию о методе, который им предлагают, включая информацию о его возможном вреде для здоровья, возможных последствиях и ограничениях, ну и о потенциальном благе, чтобы они могли сознательно сделать информированный выбор. Главные правила можно сформулировать так.

Никогда не соглашайтесь участвовать в скрининге, если условия не отвечают нижеперечисленным критериям:

1. Заболевание, которое должен выявить скрининг, важное с точки зрения общественного здоровья – т. е. серьезное и (или) широко распространенное.

2. У вас уже имеется совершенно явная ранняя стадия заболевания.

3. Для лечения этого заболевания есть эффективное и приемлемое лечение, в таком случае скрининг может повлиять на его исход.

4. Для определения заболевания имеется объективный и надежный тест.

5. Сама программа скрининга качественная и отвечает критерию «цена–качество» в той среде, в которой она предлагается.

6. Информация, которую предлагают, объективная, опирается на достоверные данные и открыто предупреждает о возможных последствиях (например, о возможности гипердиагностики, могущей привести к ненужному лечению), а также и о потенциальных положительных последствиях.

7. Приглашение к участию в скрининге вовсе не обязывает человека принять в нем участие, т. е. он может его отклонить без последствий.

8. Шанс потенциальных физических или физиологических неудобств и осложнений от программы меньше шанса получить от нее пользу.

9. Для диагностирования и лечения заболеваний, которые может обнаружить этот скрининг, есть все необходимое.

Эти критерии подтверждают нашу мысль, высказанную в начале главы: любое решение провести скрининговую программу

СКРИНИНГОВЫЙ БАЛАГАН

В 2009 году один невролог – профессор, не так давно вышедший на пенсию, но давно интересовавшийся профилактикой инсульта, узнал, что его соседи получают листовки, в которых их приглашают к участию в скрининге инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Листовки, которые рассылала одна компания, проводившая скрининг сосудистых заболеваний, приглашала пожилых людей собраться в местной церкви (и заплатить 152, 230 или 170 фунтов) за серию тестов. Заинтригованный таким предложением – не только потому, что некоторая информация в этой листовке была по меньшей мере неверной – он решил туда пойти и принять участие в обследовании.

«Первым был скрининг аневризмы аорты (увеличения главной артерии, по которой течет кровь из сердца). Ультразвуковую эхографию делала женщина, которая не хотела со мной разговаривать и отвечать на вопросы о том, каковы будут последствия результатов этого обследования. Затем мне измеряли давление в лодыжке и предплечье «чтобы узнать, все ли в порядке с моим кровообращением»,затем последовал небольшой бонус в виде скрининга остеопороза. Затем мне сделали эхокардиограмму, «чтобы проверить две верхние камеры моего сердца» ...Наконец, последовала ультразвуковая эхография сонной артерии, чтобы определить, «не выросли ли в ней бляшки». Когда я спросил, что будет, если выросли, мне ответили, что могут образоваться тромбы, и это приведет к инсульту. Когда я спросил, как мне в таком случае лечиться, мне ответили что-то туманное про препараты, разжижающие кровь, но ничего не сказали о хирургических методах лечения, и когда я прямо спросил, есть ли такой вариант, мне ответили, что, конечно, такие методы есть. «А они не опасны?» – спросил я, прикинувшись наивным. Ответ был такой: «Любой риск нужно обсудить с домашним врачом, который изучит аномалии всех проведенных у вас обследований.»

Все это делалось и обсуждалось прилюдно, не было никакой приватности (за исключением скрининга аневризмы аорты)... Не видно было никакого врача – только персонал, который делал обследования. К тому же команда не продемонстрировала никакого желания принять участие в разговоре о том, какие могут быть последствия этих скрининговых обследований. Что будет в случае, если их результаты будут ложно позитивными или ложно негативными? Каков прогноз, если действительно будут обнаружены аномалии? Каков риск и каковы перспективы различных видов лечения этих аномалий?

Это был всего лишь скрининг – ни больше, ни меньше. Он делался на платной основе, и результаты я должен был получить в течение 21 дня, а затем мог обсудить со своим врачом общего профиля, какие физические и эмоциональные последствия может иметь обнаружение каких-то аномалий – действительно имевшихся или нет – даже если мой врач на это тестирование меня не направлял. Безусловно, весь этот скрининговый балаган может привести только к тому, что люди впечатлительные станут волноваться, а те, кто предлагает им обследоваться, считают, что остальное их не касается, и не берут на себя ответственность за дальнейшую судьбу людей, у которых будут обнаружены какие-то аномалии.»

WARLOW C. THE NEW RELIGION: SCREENING AT YOUR PARISH CHURCH.
BMJ 2009; 338: в 1940

должно быть основано на объективных данных не только об ее эффективности, но также о ее потенциальном вреде.

У вас все в норме?

КТ всего организма

Среди обследований, нередко предлагаемых пациентам частных клиник, есть компьютерная томография всего организма: головы, шеи, грудного отдела, брюшной полости и органов малого таза. Ее предлагают людям напрямую, без предварительной консультации с их лечащим врачом в государственном учреждении. Такие обследования всего организма часто продвигаются как способ обнаружить возможную болезнь в самом зародыше, и предполагается, что если результат будет «нормальный», то обследуемый будет счастлив. Такие обследования не только дорого стоят. Данных о том, что от них будет какая-то польза людям, у которых и так отсутствуют признаки и симптомы заболеваний, нет.

Больше того, делая себе такое обследование, человек подвергается воздействию радиации, и это воздействие в 400 раз выше, чем если бы вам сделали простой рентген. Дело дошло до того, что в 2007 году Комитет Великобритании по медицинским аспектам радиации в окружающей среде (COMARE) настоятельно рекомендовал «сервисам», предлагающим КТ всего организма, не делать его людям без симптомов каких-либо заболеваний.

В 2000 году после консультаций со специалистами правительство Великобритании объявило о своем намерении ввести более строгие правила относительно КТ всего организма. В США такие же меры были приняты Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), которое предупредило население о том, что доказательств о пользе КТ всего организма для здоровых людей нет. Комментарий FDA был следующий: «Многие не понимают, что компьютерная томография всех органов совсем не обязательно избавит их от волнений или предоставит им информацию, которая позволит им предотвратить какую-то болезнь. Если у вас найдут какую-то аномалию, возможно, она не будет серьезной, а утверждение о «норме» может оказаться неточным.»^{23, 24, 25}

Как же найти баланс?

Найти баланс между слишком ревностными поисками болезней, а с другой стороны, неспособностью определить людей, которым ранняя диагностика пойдет на пользу, нелегко, и совершенно очевидно, что это приведет к принятию непопулярных решений. Для того, чтобы медицинские услуги могли удовлетворять всех, системам здравоохранения приходится экономно расходовать ресурсы. Безусловно, этот фундаментальный принцип означает, что когда вводят скрининговые программы, они не только должны основываться на убедительных данных, но также в процессе их применения, по мере того, как накапливаются данные и возникают новые обстоятельства, их следует тщательно отслеживать с тем, чтобы оценить их полезность. Один из серьезных вопросов – предлагать ли скрининговые программы широким слоям населения или делать их более прицельными и направлять в группы высокого риска отдельных заболеваний.

ГЛАВНОЕ

1. Ранняя диагностика не всегда приводит к более благоприятным исходам: иногда она только все ухудшает.
2. Вводить скрининговые программы следует только на основании убедительных данных об их эффектах.
3. Не ввести скрининговую программу иногда может оказаться наилучшим решением.
4. Людям, которых приглашают для участия в скрининговых программах, необходимо предоставлять полную информацию.
5. Пользу от скрининга часто преувеличивают.
6. Вред от скрининга часто преуменьшают или игнорируют.
7. Предоставление обществу доброкачественной информации о пользе, вреде и рисках скрининга существенно важно.

ГЛАВА 5.

КАК ПОСТУПАТЬ, ЕСЛИ У ВАС ЕСТЬ СОМНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ

В этой главе мы рассмотрим сомнения, которые почти неизбежно возникают, когда мы слышим об эффектах лечения, независимо нового или старого. Например, мало у кого есть сомнения о пользе кислородной подушки при сердечном приступе. Однако убедительных данных о том, что она помогает, не существует, а некоторые данные о том, что она может нанести вред, имеются. Такого рода сомнения, как и многие другие эффекты различных видов лечения, никогда всерьез не обсуждались.¹

Явные эффекты лечения встречаются редко

Очень редко данные об эффекте лечения бывают совершенно однозначными и не оставляют никаких сомнений в том, что оно действительно работает.²

В таких случаях эффект лечения часто бывает явным и почти мгновенным. Возьмем, к примеру, нарушение сердечного ритма, известного как фибрилляция желудочков, при которой сокращение мышц в желудочках (нижних камерах) сердца становится резко некоординированным. В медицине это – экстренный случай, и смерть может наступить в течение нескольких минут. Прием перезагрузки системы ритма сердца с помощью электрического разряда, полученного от дефибриллятора, который прикладывают к области сердца, используется для восстановления согласованного сердечного ритма. Когда его применяют умело, эффект практически мгновенный.

К другим явным эффектам (см. также главу 6) относятся дренаж, который делают для облегчения боли при абсцессе, переливание крови при шоке, вызванном сильным кровотечением, а также прием инсулина (гормона, вырабатываемого поджелудочной железой) при диабете. До 1920-х годов больные диабетом умирали рано и страдали из-за высокого уровня сахара в крови, который не поддавался контролю. Очень быстро результаты исследований инсулина на

животных привели к его использованию у больных диабетом. Результат был выдающийся – тогда реакция больных на этот препарат была почти фантастической. Еще один исторический пример – использование животной печени. Позже было установлено, что она является источником витамина В12, отсутствие которого приводит к тяжелой анемии. При таком виде малокровия, являвшемся в то время смертельным, число красных кровяных клеток постепенно снижается до угрожающе низкого уровня. У таких больных заболевание сопровождается смертельной бледностью и сильной слабостью. Когда им стали назначать вытяжку из печени, они стали быстро поправляться, и в наше время витамин В12 – это стандартный препарат, назначаемый при анемии.

Можно привести еще примеры из начала нашего века, иллюстрирующие такие же очевидные результаты.

Лечение «винных» родимых пятен (или родинок красного или пурпурного цвета) с помощью лазера

Родимые пятна, известные как «винные», вызваны тем, что на коже образуются аномально расширенные сосуды. Обычно они появляются на лице, сами по себе не проходят и со временем темнеют по мере того, как ребенок растет. Они могут серьезно уродовать человека. В течение многих лет были перепробованы различные средства, в том числе замораживание азотом, удаление скальпелем, а также радиотерапия, но успехи были минимальные, а побочных эффектов было много. Впечатляющие результаты появились с применением лазера: в ряде случаев улучшение заметно уже после первого сеанса лазерной терапии, а побочный эффект от воздействия тепла на соседние ткани, вызванный применением лазера, быстро проходит.^{2,3}

Иматиниб при хроническом миелоидном лейкозе

Очень хорошие результаты были получены при использовании препарата иматиниб для лечения хронического миелоидного лейкоза.^{4,5}

До применения иматиниба, которое началось в конце 1990-х годов, этот тип лейкоза очень плохо поддавался стан-

дартным методам лечения, Когда провели начальные испытания нового препарата на пациентах, не реагировавших на стандартное лечение, их прогноз заметно улучшился. При назначении иматиниба заболевание стабилизируется, продолжительность жизни больных увеличивается по сравнению с тем, что было до того, как появился иматиниб, а его побочные эффекты сравнительно незначительны. Сейчас он считается препаратом первого выбора, т. е. стандартом для лечения хронического миелоидного лейкоза.

Поцелуй матери

Так называемые «низкозатратные» методы лечения тоже могут оказывать сильные эффекты. Маленькие дети иногда засовывают себе в нос мелкие предметы – игрушки, бусины и так далее. Но им часто бывает трудно вычихнуть такое инородное тело, а взрослому это сделать очень просто – продуть себе нос. Прием, который называется «поцелуем матери», заключается в том, что нужно зажать пальцем противоположную ноздрю и одновременно дуть в рот ребенка. Этот прием необычайно прост и в то же самое время очень эффективен.^{2,6}

Новое лечение «земляничных» (красных, мелких, как ягода) родимых пятен

Лечение, приносящее серьезный эффект, часто обнаруживают случайно. Возьмем для примера доброкачественную опухоль, младенческую плоскую гемангиому, которая, как и винные пятна, образуется из-за новообразований незрелых кровеносных сосудов. При гемангиоме мелкие кровеносные сосуды образуют узелки. Гемангиомы образуются главным образом на голове или шее, но могут встречаться и во внутренних органах – например, в печени. Кожные новообразования, которые часто называют «земляничными» пятнами, потому что они ярко-красного цвета, обычно не видны при рождении ребенка, но становятся заметными в первые дни и недели после рождения. Они имеют тенденцию быстро расти в первые три месяца жизни младенца, а затем скорость роста замедляется. В подавляющем большинстве

случаев они исчезают сами собой к пяти годам. Остается бледное розовое пятно или след на коже.

**ПОСТЕПЕННЫЙ ПРОГРЕСС В НАУКЕ НЕ ПОПАДАЕТ
В ЗАГЛОВОК НОВОСТЕЙ**

«САМА ПО СЕБЕ НАУКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ТЕМОЙ ДЛЯ СЕНСАЦИЙ В МАСС МЕДИА. ПО САМОЙ СВОЕЙ ПРИРОДЕ ОНА – ПРЕДМЕТ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ТЕМАТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ», ПОТОМУ ЧТО НАУКА НЕ РАЗВИВАЕТСЯ ПУТЕМ РЕЗКИХ «ЭПОХАЛЬНЫХ» ПРОРЫВОВ. ЕЕ РАЗВИТИЕ ПРОИСХОДИТ БЛАГОДАРЯ ПОСТЕПЕННО ВОЗНИКАЮЩИМ ИДЕЯМ И ТЕОРИЯМ, КОТОРЫЕ ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ ОГРОМНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЦЕЛОГО РЯДА СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН И ИНТЕРПРЕТИРУЕМЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ. А СРЕДСТВА МАССОВОЙ ИНФОРМАЦИИ ОДЕРЖИМЫ ИДЕЕЙ «НОВЫХ ПРОРЫВОВ В НАУКЕ».

GOLDACRE B. BAD SCIENCE.
LONDON: FOURTH ESTATE, 2008, P. 219

Однако гемангиомы иногда нужно лечить, особенно если они расположены вблизи глаз, если они блокируют нос, а также тогда, когда лечение необходимо из-за каких-то других осложнений. Гемангиомы с язвами могут инфицироваться, а у пациентов с крупными гемангиомами может развиться сердечная недостаточность, так как сердцу приходится прокачивать большие объемы крови через кровеносные сосуды опухоли. В 2008 году у некоторых врачей были зафиксированы весьма заметные результаты, а получены они были, благодаря совсем другому лечению, и обнаружены случайно. Эти врачи применяли стероиды, когда у одного младенца крупная гемангиома практически закрывала все лицо. Однако несмотря на лечение, у младенца развилась сердечная недостаточность, поэтому для лечения сердечной недостаточности врачи назначили младенцу пропранолол, стандартный препарат, назначаемый при этом заболевании. К их удивлению гемангиома стала уменьшаться в размерах уже в первые сутки, а через неделю сократилась настолько, что младенец смог поднять веко. Через шесть месяцев лечения пропранололом гемангиома полностью рассосалась. Врачи продолжали назначать пропранолол на протяжении следующего года более чем десяти младенцам с таким же заболеванием, и всякий раз с неизменным успехом. Эти внушительные результаты повторили и другие врачи, которые применяли пропранолол в небольшом количестве

случаев, а в настоящее время пропранолол продолжают изучать, уже применяя его в бóльшем количестве случаев.^{7,8}

Умеренные эффекты: встречаются реже и не так очевидны

Эффекты большинства видов лечений не так очевидны, и для их оценки необходимы объективные исследования. Одно и то же лечение может иметь яркий эффект в одних обстоятельствах и не иметь его в других.

Несмотря на то, что витамин B12 безусловно эффективен при злокачественной анемии, по сей день продолжают споры о том, как часто пациенты должны его принимать. На этот вопрос можно ответить только после тщательно контролируемых испытаний, в которых будут сравниваться различные методики. То же относится и к операции по замене тазобедренного сустава. Хотя известно, что операция значительно облегчает боль, следует учитывать еще и степень надежности различных видов искусственных суставов. Различия между ними все же есть: одни изнашиваются быстрее, другие – медленнее. И об удалении родимых пятен с помощью лазера еще далеко не все известно. Хотя этот метод лечения по-прежнему считается «золотым стандартом», продолжают исследования с целью установить, почему некоторые родимые пятна через несколько лет восстанавливают свою окраску, а также чтобы определить эффективность различных типов лазеров, возможно, в сочетании с замораживанием жидким азотом (см. главу 7).^{9,10}

И несмотря на то, что аспирин существенно снижает риск смертельного исхода у пациентов с инфарктом миокарда, если его принять непосредственно после постановки диагноза, соотношение пользы и вреда аспирина для профилактики инфаркта миокарда и инсульта зависит от того, имелись ли у пациента до того сердечно-сосудистые заболевания. Польза – снижение риска инфаркта миокарда, инсульта или смертельного исхода, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями, должна быть сопоставлена с рисками, в особенности внутри-мозгового кровоизлияния и кишечного-желудочного кровотечения. У тех пациентов, которые уже страдали от сердечно-сосудистых

заболеваний, польза от приема аспирина определенно не перевешивает риск кровоизлияний (см. главу 7).¹¹

Когда мнения практикующих врачей расходятся

При множестве заболеваний существуют серьезные разногласия относительно того, какие методы действительно работают, до какой степени они эффективны и какое именно лечение подходит данному пациенту. Некоторых врачей это не останавливает – они твердо убеждены в эффективности того или иного метода лечения, и тут разброс мнений может быть значительным. Это приводит к тому, что для лечения одного и того же заболевания пациентам могут предлагать очень разные методики.

В 1990 году Иэн Чалмерс, один из авторов этой книги, проводя свой отпуск в США, сломал лодыжку и обратился к хирургу-ортопеду. Хирург наложил временную шину и сказал, что когда спадет отек, следующим шагом будет наложение гипса на нижнюю часть ноги, и носить его надо будет шесть недель. Через пару дней Иэн вернулся домой в Англию и обратился в клинику, где уже британский хирург ортопед тут же отменил эту рекомендацию. Заключение ноги в гипс, по мнению британского хирурга, совершенно неправильно. Видя такие очевидные профессиональные противоречия, Иэн спросил, может ли он принять участие в клиническом испытании с тем, чтобы определить, какой из двух подходов лучше? На это британский хирург ответил, что контролируемые исследования нужны тогда,

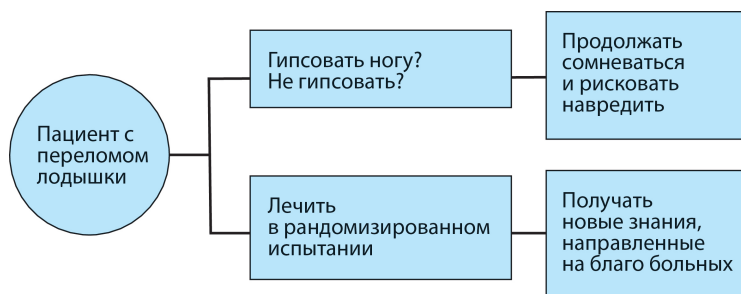


Рис. 7. Что должен делать врач?

когда врачи не уверены в своей правоте, а он уверен.

Как происходит такое очевидное различие в мнениях профессионалов, и как в таких случаях быть пациенту? Каждый хирург был уверен в том, что принимает единственно верное решение. Однако их диаметрально противоположные точки зрения явно говорили о том, что внутри их профессии нет единого подхода к лечению обычного перелома. Опирались ли они на объективные данные о том, какой из подходов лучше? Если да, то возможно эти данные были известны одному хирургу и не были известны другому. А как быть в случае, если ни тот, ни другой врач не знали, какой из двух методов лечения лучше? (см. схему).

Возможно, у этих двух хирургов были разные взгляды на исход лечения: американского хирурга больше заботило то, чтобы пациент не испытывал боли, отсюда его рекомендация носить гипс, а его британского коллегу, возможно, больше заботило то, что ношение гипса, когда конечность неподвижна, может привести к ослаблению мышц у пациента. Если это так, то почему ни один из них не спросил пациента, что важнее для него? С тех пор прошло более 20 лет, однако единого мнения о том, как лечить эту обычную травму, не существует.¹²

Здесь есть несколько отдельных тем. Во-первых, имелись ли объективные данные о сравнении двух рекомендованных подходов? Если имелись, показали ли эти данные преимущество одного из подходов на исход лечения (например, снижение боли, или снижение вероятности ослабления мышц)? Для Иэна и других пациентов могли иметь значение совершенно разные вещи. А что если просто не было данных, необходимых для сравнения этих двух подходов?

Как же должен поступить врач?

Некоторые клиницисты знают точно, что нужно делать, когда объективных данных об эффектах альтернативного лечения нет, и готовы обсуждать это со своими пациентами. Например, один врач, специалист по лечению инсульта, заметил, что несмотря на то, что данные исследований свидетельствуют о том, что его пациенты, перенесшие инсульт, поправлялись бы успешнее в специализированных отделениях, для многих из них оставалось

**ПРИЗНАТЬСЯ В ТОМ, ЧТО ВЫ СОМНЕВАЕТЕСЬ: ОТ ЭТОГО
МОЖЕТ ЗАВИСЕТЬ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТА**

«Неспособность врачей признать, что у них есть сомнения относительно эффектов того или иного лечения, может привести к тому, что масштаб страданий и смертей значительно вырастет, тогда как этого можно было бы избежать. Если бы тогда, когда появились диазепам и фенитоин в качестве антиконвульсивных препаратов для лечения эклампсии, их эффект сравнили бы с эффектом сульфата магнезии, это спасло бы сотни тысяч женщин от ненужных страданий и смерти. Сходным образом, если бы эффекты системных стероидов при травмах головного мозга получили оценку до того, как это лечение стало широко применяться, можно было бы избежать десятков тысяч смертей от применения стероидов. Это всего лишь два примера из множества других, которые можно было бы привести, чтобы показать, почему у врачей есть профессиональная ответственность подвергать сомнению некоторые эффекты лечения».

*CHALMERS I. ADDRESSING UNCERTAINTIES ABOUT THE EFFECTS
OF TREATMENTS OFFERED TO NHS PATIENTS: WHOSE RESPONSIBILITY?
JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE 2007; 100: 440*

неясным, должны ли они принимать разжижающие кровь препараты (см. также главу 11). Когда он обсуждал со своими пациентами различные виды лечения, он объяснял им, что от этих препаратов больше пользы, чем вреда. Затем он продолжал объяснять, почему, разговаривая с пациентом, для которого соотношение пользы и вреда все еще было неясным, он понял, что может рекомендовать это лечение только в рамках четко контролируемого сравнительного исследования, которое могло бы если не устранить, то хотя бы минимизировать его сомнения.¹³ До сих пор существуют сомнения относительно некоторых вопросов применения разжижающих кровь препаратов при инсульте.¹⁴

**Применение кофеина у недоношенных
младенцев с проблемами дыхания**

Существенные вариации в различных методах лечения одного заболевания явно свидетельствуют о том, что в среде профессионалов есть сомнения относительно достоинств

**Признаться в том, что вы сомневаетесь, –
признак профессионализма**

«Одним из главных признаков профессионализма...следует считать способность врача определить спорный вопрос в медицине и его готовность с ним разобраться. Профессионалы сталкиваются с сомнениями ежедневно: они могут сомневаться в определении патогенеза болезни, в постановке диагноза и выборе метода лечения. Однако сомнения, присутствующие всем этим сферам медицины, редко признаются открыто, и некоторые профессионалы испытывают неудобство в самом признании того, что они в чем-то вообще сомневаются, в особенности, когда они разговаривают со своими пациентами.

В то же время сомнение – это важнейший стимул для развития исследований в медицине, целью которых является улучшение здоровья, а это – главная задача миссии Совета по исследованиям в медицине (MRC) Великобритании. В будущем роль медицинских профессионалов, использующих в своей практике результаты накопленных исследований, будет неуклонно возрастать. Сведения о результатах исследований важны для их практики, чтобы понимать, где именно все еще есть сомнения и какие исследования уже ведутся или какие необходимо провести, чтобы эти сомнения разрешить. В будущем признаком профессионализма станет осознание необходимости исследований, направленных именно на благо пациентов. Некоторые профессионалы в медицинской профессии будут активно участвовать в исследованиях, но все медики без исключения должны поощрять клинические исследования и там, где это возможно и уместно, убеждать своих пациентов активно в них участвовать, а затем внедрять результаты этих исследований в свою профессиональную практику.»

Из MEDICAL RESEARCH COUNCIL RESPONSE TO ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS CONSULTATION ON MEDICAL PROFESSIONALISM. 2005

различных подходов, а укоренившиеся подходы могут означать, что для того, чтобы разрешить эти сомнения с помощью объективных исследований, потребуется очень много времени. Ярким примером может служить применение кофеина у преждевременно родившихся младенцев. У таких младенцев часто происходит затруднение дыхания, а иногда и остановка дыхания, известная как апноэ недоношенных. Она встречается у младенцев, родившихся на сроке беременности менее 34 недель. В конце 1970-х годов было показано, что применение кофеина снижает частоту таких эпизодов, и затем большинство педиатров стали его применять.

Тем не менее, дискуссии по поводу применения кофеина продолжались. Несмотря на то, что объективные исследования показали, что кофеин снижает частоту эпизодов апноэ, многие педиатры не считали, что такие эпизоды были настолько серьезными, чтобы оправдать применение этого препарата, а некоторые сомневались в том, что он небезопасен для таких маленьких младенцев. В результате каким-то младенцам назначали такое лечение, а каким-то его не назначали. Когда для того, чтобы разрешить многочисленные сомнения педиатров, было, наконец, проведено большое многонациональное исследование (спустя более тридцати лет после того, как это лечение стало применяться), оказалось, что эта несложная терапия не только снижает периоды остановки дыхания, но также, что очень важно, существенно улучшает вероятность выживания таких младенцев в дальней перспективе, без осложнений в виде церебрального паралича и без задержки в развитии. Если бы эти сомнения были разрешены тогда, когда лечение только появилось, такие осложнения развились бы у гораздо меньшего количества младенцев.^{15, 16}

Антибиотики для предотвращения преждевременных родов

Когда проводят испытания некоторых видов лечения, у которых ожидалось благоприятные эффекты и которые считались безвредными, результат может показать, что все это не так: эффекты не являются благоприятными, а виды лечения далеко не безвредны.

Врачи назначают пациенту лечение из лучших побуждений, в особенности тогда, когда они могут дать ему надежду в отчаянной ситуации. Например, согласно одной теории, «скрытая» (субклиническая) инфекция может вызвать преждевременные роды. Эта теория привела к тому, что некоторые врачи стали назначать антибиотики некоторым беременным женщинам, у которых была угроза выкидыша, в надежде на то, что это продлит срок беременности. Никто всерьез не задумывался о том, что такое применение антибиотиков может вызвать весьма серьезные проблемы. К тому же и сами женщины охотно принимали анти-биотики, думая: «Почему бы не попробовать? Ведь никакого вреда от них не будет».

Когда же, наконец, было проведено объективное испытание этого лечения, результаты привели к пересмотру клинической практики. Во-первых, никаких благоприятных последствий приема антибиотиков обнаружено не было. Кроме того, длительные наблюдения над младенцами в этом исследовании показали, что у тех из них, которые подвергались (в утробе матери) воздействию антибиотиков, с большей вероятностью, чем у младенцев в контрольной группе, развивался церебральный паралич, а также возникали дефекты речи, зрения и двигательные нарушения. Эти риски в связи с приемом антибиотиков беременными женщинами оставались неустановленными в течение нескольких десятилетий, когда антибиотики назначали женщинам, не располагая адекватными данными клинических испытаний, направленных на изучение их эффектов. Как это часто бывает, те женщины, которым назначали неадекватно оцененное лечение в ходе «обычной» клинической практики, с большей вероятностью попадали под удар, чем женщины, которым назначали такое же лечение, но уже в контексте исследования. Другими словами, люди, как правило, были в большей опасности тогда, когда они получали какое-то лечение вне рамок объективного исследования.^{17, 18, 19}

Врачи о догадках при назначении лекарств

В гипотетическом разговоре двух врачей практикующий врач приводит такой аргумент: «Львиная доля того, что мы делаем, – это лишь догадки, и я думаю, что никому из нас это не нравится. Единственный способ узнать, работает ли лечение – это объективное испытание, но организовать его довольно сложно. Поэтому что делаем мы? Мы назначаем то, что нравится нам. И я уверен, что какое-то время все вроде бы хорошо – ведь мы опираемся на свой клинический опыт... А вот потом может оказаться, что то, что мы считали правильным, неправильно. Но что бы мы ни делали, испытанием это назвать нельзя: никто нашу деятельность не регулирует, и никто из нас ничему от нее не учится».

Рак молочной железы

Еще один пример профессиональных сомнений – история лечения рака молочной железы (см. главу 3). Диапазон мето-

дов лечения здесь весьма широк: хирургическое лечение, радиотерапия, химиотерапия. Единого мнения о том, что является лучшим методом лечения рака молочной железы на начальной стадии и «предрака», нет. Также нет «идеального» количества лимфатических узлов в подмышечной области, которые следует удалить. Нет согласия даже насчет того, следует ли их удалять вообще.²⁰ Как быть пациенткам? Мало того, что эти сомнения существуют у врачей, женщинам важно еще и то, как они будут себя чувствовать в процессе лечения, как им справляться с отеком руки (лимфедемой), – неприятным и ограничивающим движение последствием хирургической операции удаления лимфоузлов и радиотерапии: все это по сей день не подвергалось адекватной проверке.

Как поступать с сомнениями относительно эффектов лечения

Что же из всего этого следует? Клиницистам необходимо в своей работе опираться на ресурсы, в которых содержатся лучшие данные о том или ином методе лечения, полученные из коллективного опыта и систематических обзоров всех существующих на этот момент достоверных данных научных исследований. Если же, несмотря на это, у врача остаются сомнения относительно метода лечения, он должен быть готов обсудить это со своим пациентом и объяснить ему, почему он сомневается. Затем они должны вместе обсудить все варианты, принимая во внимание предпочтения пациента. В ходе такого обсуждения могут возникнуть новые вопросы, и к этому тоже надо быть готовым и постараться их решить. Только тогда, когда оба – и врач и пациент – признают, что сомнения все еще существуют, может наметиться устойчивый прогресс, и лечение будет более подходящим для пациента и более успешным. Следовательно, сомнения – это условие движения вперед, а вовсе не признание «поражения». Такое позитивное отношение к признанию того, что вы сомневаетесь, отражено в некоторых рекомендациях. Good Medical Practice, последняя версия Совета по медицине Великобритании. Она рекомендует врачам в качестве части их работы, направленной на ее улучшение и совершенствование, «помогать

разрешать сомнения относительно эффектов различных методов лечения».²¹ Чтобы это произошло, врач и пациент должны работать вместе для того, чтобы спланировать исследование как можно лучше (см. главу 11).

Предлагать лечение как часть «объективного» исследования

Итак, что же должно произойти, когда у врача есть сомнения в эффектах нового (или старого) метода лечения, который не получил должной оценки? Очевидный ответ на этот вопрос – следовать примеру врача, который лечил пациентов с инсультом, описанному выше: признать, что существуют сомнения и предложить лечение, не получившее должной оценки только в контексте исследования, которое было спланировано с целью узнать больше о желаемых и нежелательных эффектах этого лечения. Специалист по медицинской этике сформулировал это так: «Если мы не уверены в достоинствах какого-то лечения вообще, значит мы не можем быть уверены в его достоинствах при лечении конкретного пациента. Поэтому представляется нерациональным и неэтичным настаивать на том или другом методе до завершения соответствующего испытания. Таким образом, ответ на вопрос: «Какое лечение является лучшим для этого пациента?» будет: «Объективное клиническое испытание».

Испытание и есть лечение. Но ведь это – эксперимент?

– Да. Но все, что мы под этим понимаем, – это выбор в условиях неопределенности плюс сбор данных. Значит ли это, что выбор «случайный»? С точки зрения логики – нет. В конце концов, есть ли более совершенный механизм для того, чтобы сделать выбор в условиях неопределенности?».²²

Если мы предложим пациенту лечение в рамках объективного испытания, это может помочь повлиять на исход заболевания. Очень яркий тому пример – история лечения лейкоза у детей. До 1960-х годов практически каждый ребенок, которому был поставлен диагноз «лейкоз», умирал вскоре после постановки этого диагноза. В наши дни выживают 85 детей из 100. Этого удалось достичь потому, что большинство детей с лейкозом приняли участие в рандомизированном испытании, в котором новый

метод (стандарт) лечения сравнивали со старым.²³ Поэтому для большинства детей с раком крови лучшим лечением оказалось участие в таких испытаниях. Если же такое испытание пациенту недоступно, самое простое, что мы можем сделать, фиксировать результаты новых и непроверенных методик в рамках установленного стандарта. Например, используя протокол, в котором отмечаются результаты лабораторных или еще каких-то исследований, с помощью которых был поставлен диагноз, а также исследований, которые делаются в процессе лечения для того, чтобы определить его эффективность. Также можно внести план лечения пациента в базу данных, как это делается в клинических испытаниях (см. главу 8).

Таким образом, результаты, внесенные в базу данных, пойдут на пользу пациентам, которые получают лечение, пока еще не проверенное в клинических испытаниях.

В компьютеризованные системы в здравоохранении уже вложены огромные деньги; ваша информация может быть включена в большие массивы данных, и все это принесет пользу вашим пациентам и населению в целом (см. также главу 11).²⁴

А КАК БЫТЬ С СОМНЕНИЯМИ ПАЦИЕНТУ?

«Итак, мы признаем, что у нас есть сомнения относительно какого-то метода лечения. Что делать дальше?... несмотря на то, что считается, что пациенты – партнеры в медицинских исследованиях и в тех решениях, которые принимают органы здравоохранения, неизбежные сложности, которые могут возникнуть при обсуждении сомнений в тех или иных методах лечения, пугают некоторых врачей. Кто-то просто боится, что это спровоцирует волнения у пациента (озабоченность, безусловно оправданная), но тем не менее надо признать, что в таком подходе все же есть некий патернализм (подход «Делай, как я сказал»). Другие врачи пытаются оправдать свои действия, объясняя, что им приходится балансировать между двумя этическими аргументами: этическим долгом сказать пациенту правду и, не скрывая, признаться в своих сомнениях, и нравственным долгом врача защищать пациента от эмоциональной нагрузки. Готовы ли пациенты жить в условиях неопределенности? Это нам нужно узнать. Возможно, люди гораздо более способны понять врача, когда дело касается их здоровья.»

EVANS I. MORE NEARLY CERTAIN.

JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE. 2005; 98: 195–6.

Если мы открыто признаем, что существуют сомнения относительно эффектов различных методов лечения и будем подходить к этому более решительно и профессионально, перемены неизбежно наступят. Некоторые из них мы обсуждаем здесь, в особенности необходимость большего вовлечения пациентов в принятие решений (см. главы 11 и 12). Но есть один вопрос, который мы хотим здесь выделить особо. Когда данных об эффективности какого-то лечения недостаточно, эти знания можно пополнить, только убедившись в том, что клиницисты предлагают их лишь в контексте формальной оценки до тех пор, пока не накопится достаточно данных о его эффективности и возможных недостатках. Однако некоторые из существующих мнений, включая то, как регулируются научные исследования (см. главу 9), на деле не способствуют этому подходу, снижающему риск применения методов лечения, опасных для пациентов.

Эта проблема озадачила одного британского педиатра более чем 30 лет тому назад, когда он с горечью заметил, что ему необходимо получить разрешение на лечение половины своих пациентов (т. е. определить эффекты лечения, назначая половине пациентов новое лечение, а другой половине – старое и признанное, в контексте клинического испытания), тогда как для того, чтобы назначить всем своим пациентам старое и признанное лечение, разрешения не требуется (и не требовалось в прошлом, когда этот метод был еще в новинку).²⁵ Этот противоречащий логике двойной стандарт и сейчас то и дело дает о себе знать и отпугивает клиницистов, которые хотят минимизировать сомнения относительно эффектов лечения, которое они назначают. В результате получается так, что профессионалов в медицине удерживают от накопления знаний, полученных из опыта лечения пациентов. Как однажды заметил американский социолог Чарльз Боск: «Все средства хороши, пока мы обещаем, что не будем учиться на своем опыте».

Безусловно, способность четко объяснить, почему вы сомневаетесь, требует от врача известного навыка, а также и некоторой степени сочувствия к пациенту. Многие врачи чувствуют себя неловко, когда пытаются объяснить потенциальным участникам клинических испытаний, что никто не знает, какое лечение является лучшим. Однако изменилось само отношение людей к своему

здоровью: самоуверенному врачу, который берет на себя роль Бога, все чаще дают отпор. Нам необходимо направить усилия на подготовку врачей, которые не боятся признать, что они – такие же люди и что они тоже нуждаются в поддержке и участии пациентов в исследованиях, которые приведут к бóльшей уверенности относительно выбора метода лечения (см. главы 11 и 12).

Камнем преткновения для многих клиницистов и пациентов является то, что им часто не известны способы достоверной оценки методов лечения. Эти вопросы мы рассмотрим в следующей главе.

ГЛАВНОЕ

1. Быстрые и очевидные эффекты лечения встречаются довольно редко.

2. Нет ничего удивительного в том, что у врачей возникают сомнения относительно эффектов лечения.

3. Небольшие различия в эффектах от различных подходов – это нормально, и важно уметь их определять.

4. Когда ответа на серьезное сомнение относительно эффекта лечения никто не знает, необходимо предпринять шаги для того, чтобы это сомнение минимизировать.

5. Еще многое предстоит сделать, чтобы помочь пациентам участвовать в самом процессе разрешения сомнений относительно эффектов лечения.

ГЛАВА 6.

ОБЪЕКТИВНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Принципы, лежащие в основе объективного тестирования различных видов лечения, возможно, уже знакомы многим читателям. Они несложные. По сути дела, они лежат в основе нашего интуитивного ежедневного восприятия окружающего мира. Однако в школе эти принципы как следует не изучают, и часто их формулировки неоправданно сложны. В результате многие вообще не решаются подступиться к этой проблеме, полагая, что она находится за пределами их понимания. Мы надеемся, что эта глава и две последующие убедят вас в том, что ключевые принципы вам давно известны, и вы уже готовы понять, почему они так важны. Те же читатели, которые захотят изучить эти вопросы более подробно, найдут дополнительный материал на сайте книги www.testingtreatments.org или в *The James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org).

В чем необходимость тестирования видов и методов лечения?

Природа – целитель

Многие заболевания, если их не лечить, имеют свойство ухудшаться, а некоторые ухудшаются даже несмотря на лечение. Однако есть болезни (так называемые «саморазрешающиеся»), при которых улучшение наступает «само собой». Они, если так можно выразиться, «самоограничиваются». Как заметил один из исследователей простуды, «если простуду лечить активно, она проходит за семь дней, если же оставить ее в покое и не лечить, она проходит за неделю».¹ Выражаясь еще циничнее, «Лечит природа, а гонорар получает врач». И конечно, еще бывает так, что от лечения болезнь может ухудшаться. Из-за того, что люди часто вылечиваются от какой-то болезни, не получив никакого специфического лечения, при оценке различных видов лечения следует принимать во внимание также и так называемый «естественный» ход болезни и ее исход. Вспомните случаи, когда

у вас болело горло, была желудочная колика или странная сыпь. Все эти недомогания часто проходят сами, без лечения. Однако если все же вы как-то их лечили (даже если это лечение само по себе ничего не изменило), возможно, вы подумали, что симптомы прошли именно благодаря лечению. Короче говоря, знание о естественном течении заболевания, включая вероятность того, что оно может пройти само собой (спонтанная ремиссия), предостережет вас от использования ненужного лечения и от ложной веры в непроверенные лекарства и методы.

Когда симптомы болезни приходят и уходят, определить эффекты лечения бывает особенно трудно. Например, пациенты, страдающие артритом, очень часто ищут помощь у врача при обострении, которое по самой своей природе просто не может длиться долго. Какое бы лечение им не прописали – традиционное или альтернативное, эффективное или неэффективное, – весьма вероятно, что после него наступит облегчение, а это произойдет лишь потому, что обострение угаснет само собой. Однако можно понять и врачей, и пациентов, которые будут приписывать наступившее улучшение именно действию лечения даже тогда, когда улучшение с ним никак не связано.

КАК ЖЕВАТЕЛЬНЫЙ ТАБАК ПРИНЯЛИ ЗА ЛЕКАРСТВО

...«СЧИТАЕТСЯ ДОКАЗАННЫМ, ЧТО ЖЕВАТЕЛЬНЫЙ ТАБАК ПОМОГАЕТ НЫРЯЛЬЩИКАМ ЗА ЖЕМЧУГОМ (И НЕ ТОЛЬКО ИМ) ИЗЛЕЧИТЬСЯ ОТ МНОГИХ БОЛЕЗНЕЙ ЕЩЕ И ПОТОМУ, ЧТО ОН ЕЩЕ НИКОМУ НЕ НАНЕС ВРЕДА. В ЭТОМ УТВЕРЖДЕНИИ, ВО-ПЕРВЫХ, ЕСТЬ БОЛЬШОЕ ЗАБЛУЖДЕНИЕ, А ВО-ВТОРЫХ, ЧУДОВИЩНАЯ АБСУРДНОСТЬ: В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ БОЛЬНОЙ ПРИНИМАЛ ТАБАК, ЧТО СОВПАЛО С УЛУЧШЕНИЕМ, КОТОРОЕ НАСТУПИЛО ЕСТЕСТВЕННЫМ ОБРАЗОМ, И ПАЦИЕНТ ВЫЗДОРОВЕЛ. ОДНАКО С ТЕХ ПОР ТАБАК СЧИТАЕТСЯ ЧУДОДЕЙСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ».

JAMES STUART, KING OF GREAT BRITAIN, FRANCE AND IRELAND. A COUNTERBLASTE TO TOBACCO. IN: THE WORKES OF THE MOST HIGH AND MIGHTIE PRINCE, JAMES. PUBLISHED BY JAMES, BISHOP OF WINTON, AND DEANE OF HIS MAJESTIES CHAPPEL ROYALL. LONDON: PRINTED BY ROBERT BAKER AND JOHN BILL, PRINTERS TO THE KINGS MOST EXCELLENT MAJESTIE, 1616; pp. 214–222

Благоприятные эффекты, вызванные оптимизмом и благими намерениями

Психологические причины, по которым люди склонны приписывать любое улучшение состояния своего здоровья лечению,

которое они принимали, сейчас стали понимать лучше. Мы все считаем, что если за одним событием следует другое, значит оно является следствием первого. И еще мы любим видеть скрытые закономерности даже там, где их нет. Это было не раз продемонстрировано на таких примерах, как подбрасывание монеты, колебания цен на бирже или броски мяча в баскетбольную корзину. Еще все мы склонны воспринимать только те данные, которые подтверждают наши убеждения, и отвергать данные, противоречащие нашим убеждениям: мы видим только то, что хотим видеть. Когда мы видим какое-то подтверждение нашей вере, это только укрепляет нашу уверенность в том, что мы правы. И наоборот, мы не признаем и не видим в упор того, что противоречит нашим убеждениям, и игнорируем это, часто бессознательно и вопреки логике.

ВОПРОС ВЕРЫ

Британский врач Ричард Эшер заметил в одном из своих эссе, обращаясь к врачам: «Если вы страстно верите в то лечение, которое назначаете пациенту, даже вопреки тому, что контролируемые клинические испытания показывают, что толку от него никакого, результаты вашего назначения будут намного лучше. Намного лучше будет вашим пациентам, а также намного лучше будет и ваш доход. Я думаю, что этим объясняется успех некоторых менее одаренных, но более легковверных членов нашей профессии, а также и то, что модные и успешные врачи недолюбливают статистику и контролируемые испытания».

*ASHER R. TALKING SENSE (LETTSOMIAN LECTURE, 16 FEB, 1959).
TRANSACTIONS OF THE MEDICAL SOCIETY OF LONDON, VOL. LXXV, 1958–59.
REPRODUCED IN: JONES, FA, ED. RICHARD ASHER TALKING SENSE.
LONDON: PITMAN MEDICAL, 1972.*

Конечно, большинство врачей и пациентов верят в то, что лечение, которое им назначили, поможет просто потому, что согласуется с их убеждением в том, что оно должно помочь. Они не будут искать информацию, которая противоречит их убеждениям. Этими же психологическими причинами объясняется и то, почему пациенты, которые верят в то, что какое-то лечение поможет им и облегчит их симптомы, вполне могут считать, что у них наступило улучшение, даже если в лекарстве, которое они принимали, не было активного

ингредиента (оно было «пустышкой», известное как «плацебо»). Пациенты сообщали о том, что улучшение наступало после того, как принимали таблетки, сделанные из сахара, после инъекций дистиллированной водой, лечением с применением дезактивированных электроприборов или после «фейковой» хирургической операции, когда хирург просто делал им небольшой надрез и затем накладывал швы.

Возьмем для примера исследование, в котором сравнивались две диеты для похудения. Исследователи набрали группу из людей, которые постоянно смотрели популярную телепрограмму и хотели похудеть, и назначили им одну из шести диет. Одна из диет – чай бай-линь – до этого активно продвигалась в рекламе как средство для похудения. Средний вес участников во всех шести группах снизился, но у некоторых из участников намного сильнее, чем у прочих. Однако, когда результаты исследования были объявлены по телевидению, оказалось, что одна из диет – так называемая «морковная» – была вовсе не диетой для похудения. Ее включили в исследование для того, чтобы определить эталон для оценки похудения, которое не было вызвано ни одной из шести диет, а произошло благодаря изменениям в привычках питания, ставших результатом воздействия других факторов, которые мотивировали участников изменить свои диетические привычки.²

Необходимость идти дальше своих впечатлений

Если пациенты верят, что какое-то лечение им помогает, может быть, этого достаточно? Почему так важно все усложнять и идти на дополнительные расходы для проведения исследований? Зачем пытаться определить эффекты какого-то лечения более формально и, возможно, попытаться узнать, помогло ли оно им, а если помогло, то как? Причин, по меньшей мере, две. Одна заключается в том, что лечение, которое не помогло, может отвлечь нас от тех видов лечения, которые действительно помогают. Вторая причина – в том, что многие (если не большинство) лекарств имеют вредные побочные эффекты. Некоторые из этих эффектов проявляются сразу, некоторые проявляются впоследствии, а некоторые еще не известны. Если пациенты не принимают эти лекарства, они могут избежать нежелательных эффектов,

поэтому наверное стоит узнать, какие виды лечения скорее не помогут или принесут больше вреда, чем пользы. Исследования также могут обнаружить важную информацию о том, как работает данное лечение и таким образом обозначить возможности для разработки более эффективных и безопасных лекарств и нелекарственных методов лечения.

Исследования, направленные на изучение эффектов лечения, уместны везде, но в особенности в организациях, которые стремятся к тому, чтобы достижения медицины распределялись в равной степени среди всех пациентов. Примеры таких организаций – Национальная служба здравоохранения Великобритании или Администрация помощи ветеранам в США, которые обеспечивают бесплатную медицину. В этих условиях всегда следует принимать решения о том, какие средства и методы оптимальны при использовании неизбежно ограниченных финансовых ресурсов, выделяемых на нужды здравоохранения. Если каким-то пациентам назначают лечение, которое, как было показано, не приносит пользы, это может означать, что другие пациенты не получают лечения, польза от которого установлена, из-за недостатка бюджетных средств.

Из всего этого не следует, что впечатления и мнения об эффектах лекарств или методов лечения, которые есть у пациентов или клиницистов, не имеют никакого значения. В действительности они часто являются точкой отсчета для того, чтобы начать формальное исследование предположительно многообещающих новых препаратов и методов. Если за ними последуют серьезные или «спланированные» исследования, то это иногда приводит к обнаружению как вредных, так и полезных эффектов. Например, именно женщина, которую лечили препаратом диэтилstilбоэстерол (DES) во время беременности, предположила спустя двадцать лет, что это могло быть причиной редкого вида вагинального рака у ее дочери. А когда другой пациент заметил, что лечение препаратом, который ему назначали для понижения артериального давления, вызывает неожиданный, однако желательный побочный эффект, ни он, ни его лечащий врач не могли тогда предположить, что это наблюдение приведет к обнаружению силденафила (виагры) – препарата, продажи которого впоследствии побили все рекорды.

Итак, впечатлениями отдельных людей об эффектах лекарственных препаратов пренебрегать не следует. Тем не менее они редко являются надежным основанием для того, чтобы сделать серьезные выводы об эффектах лечений, не говоря уже о том, чтобы рекомендовать их другим.

Итак, что же такое объективное (доказательное) исследование?

Большинству из нас известно, что безоговорочно доверять сообщениям о каком-то достижении медицины, появившимся в прессе, нельзя. Но горькой правдой является и то, что к сообщениям о каких-то препаратах или методах, опубликованным в так называемых «журналах с хорошей репутацией», тоже следует относиться с осторожностью. Неправомерные и вводящие в заблуждение притязания на истину в первой инстанции нередки, и важно уметь определять, насколько им можно доверять.

Мы дважды рискуем, принимая всерьез сообщения об эффектах лечений: сделав ошибочный вывод о том, что какое-то полезное лечение на самом деле бесполезно или даже опасно, или сделав другой – и тоже неправильный – вывод о том, что некое бесполезное или даже опасное лечение полезно. Объективные исследования лекарств (или методов) проводят для того, чтобы получить надежную информацию об эффектах видов лечения: 1) путем сравнения подобного с подобным, чтобы снизить вероятность искажающего влияния предвзятости; 2) принимая в расчет случайности; 3) путем оценки всех относящихся к делу достоверных данных. В этой главе и в двух следующих будут рассмотрены эти три принципа объективных исследований.

Сравнение подобного с подобным

Сравнение – это главное

Сравнение – это главное в любом объективном исследовании. Клиницисты и пациенты иногда сами сравнивают относительные достоинства каких-то двух лекарств (или методов). Например, у них может сложиться впечатление, что некоторые пациенты реагируют на какое-то новое лечение не так, как на то, которое

им назначали прежде. Иногда такие сравнения делают путем организованных испытаний. Еще в IX веке персидский врач Аль-Рази сравнил результаты лечения больных менингитом: тех, кому делали кровопускание, с теми, кому его не делали, чтобы определить, помогает ли оно.

Виды лечения обычно проверяют, сравнивая группы пациентов, которым назначали различные лечения. Для того, чтобы сравнения были объективными, необходимо, чтобы подобное сравнивалось с подобным: чтобы единственным систематическим различием между двумя группами было именно лечение, которое они получали, а не какие-то другие факторы. Эта идея, возможно, не нова. Например, приступая к сравнению шести методов лечения цинги на борту корабля «Солсбери» в 1747 году, Джеймс Линд 1) специально отобрал пациентов, которые находились на одной стадии этой тогда еще смертельной болезни; 2) обеспечил то, чтобы пациенты получали одну и ту же базовую диету; 3) позаботился о том, чтобы они находились примерно в одних и тех же условиях. Линдт понимал, что, помимо самого лечения, на шансы его пациентов выздороветь могут влиять и другие факторы.

Одним из способов сделать испытание заведомо необъективным было бы назначить одно лечение, рекомендованное в ту эпоху для лечения цинги (к примеру, серную кислоту, которую тогда рекомендовал Королевский медицинский колледж) пациентам, болезнь у которых не зашла далеко, на ранних ее стадиях, а другое лечение (к примеру, цитрусовые, которые рекомендовали некоторые моряки) больным, которые находились уже при смерти. В результате создалось бы впечатление, что серная кислота действует лучше, хотя на самом деле ее эффект мог быть хуже. Такие ошибки могут случаться, если не обеспечить того, чтобы по всем важным факторам подобное сравнивалось с подобным.

Лечение с явно выраженным эффектом

Иногда реакция пациентов на какое-то лечение столь сильна в сравнении с тем, что они принимали раньше, а также в сравнении с естественным ходом их заболевания, что для того, чтобы сделать убедительные выводы об эффекте лечения, вообще не

нужны даже тщательно проведенные исследования.³ Пациенту с легочной недостаточностью (пневмоторакс) введение иглы в грудную клетку и выпускание скопившегося в легких воздуха дает мгновенный эффект, так что польза этого метода несомненна. Другими примерами мгновенного эффекта могут быть применение морфия для снятия боли, использование инсулина при диабетической коме и замена сустава на искусственный при артрите. Однако и пагубные эффекты лечений тоже могут быть весьма заметными. Иногда препарат может вызвать резкую, а порой смертельную аллергическую реакцию. К другим таким эффектам можно отнести редкую тяжелую аномалию развития конечностей у младенца («плавники моржа» вместо рук и ног), вызванную тем, что мать в период беременности принимала талидомид.

Однако такие ярко выраженные эффекты – как благоприятные, так и вредные – случаются редко. Большинство эффектов лечений куда скромнее, но тем не менее о них полезно знать. Например, это нужно для того, чтобы установить, какая дозировка морфия эффективна и в то же время безопасна; или имеет ли генномодифицированный инсулин какие-то преимущества перед животным; намного ли лучше новая разработка искусственного сустава, которая в 20 раз дороже старой, и стоит ли пациенту тратить на нее деньги. Для ответов на эти вопросы необходимы тщательно проведенные исследования. В таких обычных обстоятельствах нам всем нужно стараться избежать необъективных (предвзятых) сравнений, а также и ошибочных выводов, которые могут из них вытекать.

Лечение с умеренными, но важными эффектами

Сравнение пациентов, которым лечение назначают сегодня, с примерно такими же пациентами, которым назначали другое лечение при том же заболевании, но в прошлом (ретроспективное или «историческое» исследование)

Иногда исследователи сравнивают пациентов, которые получают какое-то лечение сегодня, с пациентами, которых в прошлом при таком же заболевании лечили иначе. Такие сравнения могут дать надежные результаты, если эффекты лечения ярко

выражены – например, когда новое лечение в наше время приводит к выздоровлению, тогда как в прошлом это заболевание было неизбежно смертельным. Однако когда различия между лечением выражены не столь явно, но тем не менее о них стоит знать, такие сравнения, в которых используется «историческая контрольная группа», потенциально проблематичны. Несмотря на то, что исследователи используют статистические методы, чтобы обеспечить сравнение подобного с подобным, эти исследования не могут привлечь во внимание важные характеристики пациентов в контрольных группах, в которых эти характеристики просто не регистрировали. В результате мы не можем быть вполне уверены в том, что подобное сравнивается именно с подобным.

Эти проблемы можно проиллюстрировать, сравнив результаты одного и того же лечения, которое назначалось сходным пациентам, но в разное время. Возьмем для сравнения исследование 19 случаев больных с запущенным раком легкого, сравнивая показатели смертности за год, происшедшей у сходных пациентов, которых хотя и лечили в различные периоды времени, но абсолютно одинаково. По логике следовало бы ожидать небольших различий в показателях смертности, на деле же различия были существенными: показатели смертности были в диапазоне от 24% лучше до 46% хуже.⁴ Очевидно, что эти различия произошли не потому, что изменились методы лечения (они были теми же), или потому, что пациенты были существенно разными (они разными не были). Различия в показателях смертности предположительно отражали либо какие-то незарегистрированные различия между пациентами, либо различия в таких, также не регистрировавшихся показателях, как улучшение условий ухода за больными или достижения в области контроля над инфекциями, которые произошли за это время (и не учитывались при сравнении).

Сравнения очевидно сходных групп пациентов, которые получали различные лечения, но в один и тот же период времени

Сравнение течения болезни и ее исхода в очевидно сходных группах пациентов, которым назначали различные виды лечения в течение одинаковых периодов времени, все еще применяют в

качестве способа оценки эффектов различных видов лечения. Однако и этот подход может ввести исследователей в серьезное заблуждение. Сложность сделать «валидное» (т. е. обоснованное, объективное) сравнение, как со сравнением, в котором используют «историческую контрольную группу», заключается в том, чтобы знать, были ли сравниваемые группы пациентов, получавших различные виды лечения, существенно сходными еще до того, как это лечение началось. Необходимо знать, сравнивалось ли подобное с подобным. Как и в случаях с «исторической контрольной группой», исследователи могут применять статистические методы, чтобы убедиться в том, что подобное сравнивалось с подобным. Однако так как эти условия соблюдались очень редко, к таким исследованиям следует всегда относиться с большой осторожностью. «Слепая» вера в них может привести к большим трагедиям.

Ярким примером может служить гормонозаместительная терапия. Женщин, которые получали ГЗТ в процессе менопаузы и после нее, сравнивали со схожими женщинами, которые ее не получали. Согласно этим сравнениям, ГЗТ снижает риск инфаркта и инсульта, и это была бы хорошая новость, если бы это было правдой. К сожалению, это не так. Последующие сравнения брали за точку отсчета состояние здоровья женщин до того, как начиналось лечение. Это исследование гарантировало то, что подобное сравнивалось с подобным, и оно показало, что эффект ГЗТ как раз обратный: на самом деле опасность инфаркта миокарда и инсульта только возрастает. В таком случае кажущееся различие в частотности инфаркта и инсульта объясняется тем, что женщины, которые получали ГЗТ, изначально были здоровее, чем те, которые этой терапии не получали. Следовательно, снижение риска инфаркта и инсульта произошло не благодаря ГЗТ. Исследования, в которых не было обеспечено условие, чтобы подобное сравнивалось с подобным, может привести в результате к тому, что десяткам тысяч людей будет нанесен вред.

Как показывает случай с ГЗТ, лучший способ обеспечить сравнение подобного с подобным – формировать группы для сравнения еще до того, как начнется лечение. Группы должны состоять из пациентов, сходных не только по параметрам, которые можно

измерить (таким как возраст и стадия заболевания), но также с учетом факторов, не подлежащих измерению, которые могут повлиять на выздоровление: диетические режимы, род занятий и прочие социальные показатели, или эмоциональное состояние пациентов в связи с болезнью или предлагаемым лечением. Если группы формируют не до начала лечения, а уже после того, как оно началось, эти условия выполнить трудно – они практически часто просто невыполнимы

Главный вопрос такой: являются ли различия в исходах отражением различий в эффектах сравниваемых видов лечения, или же они являются отражением различий между самими пациентами в группах сравнения?

Объективное (непредвзятое) распределение по группам сравнения различных видов лечения

В 1854 году Томас Грэм Балфор, военный врач, заведовавший армейским приютом для бездомных детей, показал, как можно сформировать группы для того, чтобы обеспечить сравнение подобного с подобным. Балфор хотел узнать, защищает ли беладонна – как тогда утверждали некоторые врачи – детей от скарлатины. Поэтому, чтобы избежать «обвинения в недобросовестном отборе», как он это сформулировал, он отбирал детей поочередно: один ребенок получал этот препарат, другой не получал его.⁵ Применение такого альтернативного назначения или еще какого-то объективного способа создания групп сравнения является главным условием проведения объективного исследования. Это повышает достоверность того, что сравниваемые группы будут действительно сходными.

Для того, чтобы достичь объективного (непредвзятого) доступа к различным видам лечения, важно, чтобы люди, которые планируют объективные исследования, обеспечили то, чтобы ни клиницисты, ни пациенты не знали и не могли представлять себе, каким именно будет лечение, назначенное в группе сравнения. Если же им это известно, то у них может – сознательно или неосознанно – появиться искушение выбрать тот или иной вид лечения. Например, если лечащий врач знает, что следующий пациент, который должен принять участие в клиническом испытании,

нии, получит плацебо (т. е. имитацию лечения), то он или она может отговорить пациента с более серьезным заболеванием принимать участие в этом испытании и будет ждать, когда появится другой пациент, с менее запущенным случаем. Поэтому даже в том случае, когда есть предписание объективного назначения в группу, действительно непредвзятое назначение случится лишь в том случае, если порядок непредвзятых назначений (в одну группу или в другую) будет скрыт от тех, кто принимает решение, включать или не включать пациента в исследование. Таким образом, никто из врачей не сможет сказать, какое лечение будет следующим, и тогда не будет искушения нарушить порядок объективного назначения.

Назначение лечения обычно скрывается путем создания такого порядка назначений, который менее предсказуем, чем простое чередование (лечение vs. плацебо) – например, назначение делается путем произвольного (случайного) выбора чисел, и порядок этот скрыт от участников и их врачей (*примечание редактора*: рандомизация – способ генерирования выборки в клинических испытаниях, когда участники в группу лечения и в группу контроля назначаются путем случайного отбора). Для того, чтобы скрыть порядок назначения и сделать его слепым (т. е. максимально объективным), есть несколько методов. Например, пациенту, который выбран для участия в исследовании, рандомизированное назначение можно осуществить удаленно – по телефону или компьютеру. Еще один способ – пронумерованные запечатанные конверты, которые выдаются участникам. В первом конверте – сообщение о том, что пациент будет принимать участие в исследовании. В следующем конверте, который участник откроет, будет сообщение о том, что это за назначение. Чтобы такой способ работал, необходимо, чтобы конверты были из плотной бумаги, чтобы врачи не смогли, держа конверт на свету, увидеть, какое в нем назначение, еще до того, как откроют конверт.

В наше время считается, что именно этот подход обеспечивает объективность испытания. Исследования, в которых для назначения испытуемых используют случайные числа, называется «рандомизированным испытанием».



Рис. 8. Как сделать объективно слепое назначение лечения участнику испытания методом телефонной рандомизации.

Методы, с помощью которых можно объективно обеспечить назначение лечения в группах сравнения

Случайное (рандомизированное) назначение для того, чтобы провести сравнение разных видов лечения, можно использовать для решения разных задач. Например, его можно использовать для того, чтобы сравнить разные виды лечения, которые назначались одному и тому же пациенту в разное время в произвольном порядке, это так называемое «рандомизированное перекрестное исследование». Поэтому для того, чтобы определить, помог ли ингалятор одному пациенту с сухим непрекращающимся кашлем, можно спланировать исследование, которое будет длиться несколько месяцев. На протяжении нескольких недель, выбранных произвольно, пациент будет использовать ингалятор, в котором содержится исследуемый препарат, а в другие недели он будет использовать внешне такой же ингалятор, в котором этого активного препарата нет. Если это возможно, то весьма желательно, чтобы результаты исследования были получены на основании именно таких

данных, полученных от конкретных пациентов. Но бывают обстоятельства, при которых такие перекрестные исследования провести просто невозможно. Например, этим способом нельзя сравнивать разные хирургические операции, а также способы лечения острых состояний – таких, как сильное кровотечение, полученное в результате автомобильной аварии.

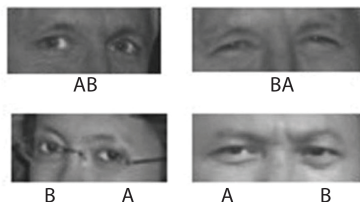
Также рандомизированное назначение может быть использовано для сравнения разных видов лечения, применяемых к различным частям тела одного и того же пациента. Поэтому при кожных болезнях – таких как экзема или псориаз – можно выбрать разные пораженные участки кожи, чтобы определить эффективность того или иного препарата, и лечить их то мазью, содержащей этот препарат, то мазью без его активных ингредиентов в ее составе; или, если лечат какое-то заболевание в обоих глазах, можно рандомизированно выбрать один глаз и закапывать в него активный препарат, чтобы потом сравнивать его действие с нелеченым глазом (либо закапывать в него капли без активного препарата).

Еще один способ использования рандомизированного назначения – сравнение действия различных препаратов в разных популяциях или группах, например, в группе, где все люди являются пациентами нескольких больниц скорой помощи или еще каких-то больниц. Такие сравнительные исследования известны как «кластерные (или групповые) рандомизированные испытания». Например, для того, чтобы определить эффективность универсальной программы медицинского страхования здоровья в Мексике исследователи сравнивали 74 пары районов, на которые распространялась эта программа, – кластеры, которые представляли в целом 118 000 семей в семи мексиканских штатах. Внутри каждой из сравниваемых пар этих районов один район был произвольно назначен для участия в программе страхования, а другой служил сравнением.⁶

Однако чаще всего рандомизированное назначение используют для того, чтобы решить, как именно пациентов распределить по группам лечения случайным образом, чтобы избежать системной ошибки, т.е. предвзятости в назначении лечения.

| | Пн | Вт | Ср | Чтв | Птн |
|---------------|----|----|----|-----|-----|
| Май, неделя 1 | А | В | А | В | В |
| Май, неделя 2 | А | А | В | В | А |
| Май, неделя 3 | В | А | В | А | А |
| Май, неделя 4 | В | А | В | В | А |
| Май, неделя 5 | А | В | А | В | В |

Рандомизируйте дни лечения пациента



Рандомизируйте глаза для пациента



Рандомизируйте географические районы исследования



Рандомизируйте индивидуальных пациентов в группы

Рис. 9. Почему все пациенты, которые отобраны путем рандомизации, должны быть включены в окончательный анализ данных («анализ данных всех пациентов, независимо от выполнения ими требований протокола исследования»).

Наблюдение за каждым участником исследования при сравнении эффективности разных видов лечения

После того, как участники испытания распределены по группам и обеспечено условие, что подобное будет сравниваться с подобным, важно не допустить того, чтобы в результате предвзятого подхода улучшение у некоторых пациентов было намеренно проигнорировано. Насколько это возможно, результаты наблюдения всех пациентов, которых распределили в контрольную группу, должны быть включены в анализ данных независимо от того, какой вид лечения они получали (и даже если они не получали его), и эти данные должны быть обработаны. Это называется «анализ данных выборки намеренных лечиться». Если его не провести, то подобное уже не будет сравниваться с подобным.

На первый взгляд может показаться очень нелогичным сравнивать группы, в которых некоторые участники не получали назначенного им лечения, но если этот принцип проигнориро-

вать, то результаты испытания будут необъективными и могут ввести исследователей в заблуждение. Например, у пациентов с частичным сужением кровеносных сосудов, снабжающих головной мозг, и у которых бывают приступы головокружения, риск инсульта выше среднего. Исследователи провели испытание, задачей которого было определить, может ли операция по разблокированию этих сосудов снизить вероятность инсульта у таких пациентов. Они правильно сравнили всех пациентов, которым была назначена эта операция, независимо от того, выжили они после нее или нет, с теми, которые были отобраны для контрольной группы, т. е. с теми, кому эта операция не была назначена. Если бы исследователи фиксировали частоту инсульта только у тех пациентов, которые выжили бы после непосредственных результатов операции, они упустили бы такой важный факт, что сама операция тоже может привести к инсульту и смертельному исходу. Это привело бы к тому, что при равных прочих обстоятельствах, у выживших пациентов в группе лечения было бы заведомо меньше инсультов. Это было бы необъективное исследование эффектов операции, риски от которой необходимо учи-

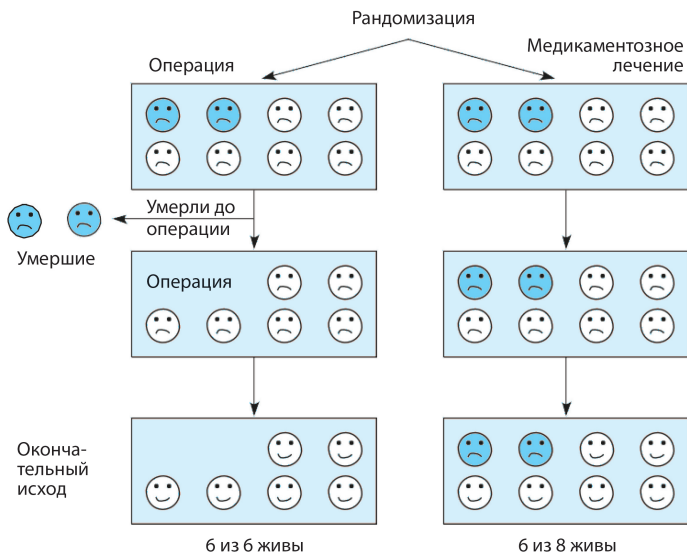


Рис. 10. ПОЧЕМУ ВСЕ РАΝДОМИЗИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ ДОЛЖНЫ АНАЛИЗИРОВАТЬСЯ В СВОИХ ГРУППАХ.

тывать при распределении испытуемых по группам.

На деле результаты операции и медикаментозного лечения, показанные на схеме, в сущности равны. Однако, если два человека, которым назначена операция, умрут до нее и будут исключены из исследования, сравнение двух групп будет уже необъективным. Оно будет означать, что хирургический метод лучше, хотя на самом деле это не так.

Как поступать с отклонениями от протокола исследования

По всем причинам, описанным нами в этой главе, вы должны понимать, что объективные испытания видов лечения следует тщательно планировать. Документы, излагающие эти планы, известны как протоколы исследования. Однако даже самым тщательно продуманным планам не всегда удается следовать, так как виды лечения, которые на самом деле получают пациенты, иногда отличны от тех, которые были запланированы. Например, может оказаться, что пациент не принимал лечения согласно протоколу, или одно из лечений не проводилось, потому что не хватило назначенного препарата или персонала. Если обнаруживаются такие расхождения с протоколом исследования, необходимо учитывать их последствия, а также внимательно с ними разбираться.

В течение 1970-х и 1980-х годов было отмечено серьезное улучшение в лечении детей с острым лимфобластическим лейкозом – самым распространенным видом лейкоза в этой возрастной группе. Однако странным было то, что американские дети поправляются значительно лучше, чем дети в Великобритании, которые, казалось бы, получали такие же препараты.⁷ Во время своего визита в Центр борьбы с раком в Калифорнии, один проницательный британский статистик заметил, что американских детей с этим диагнозом лечат химиотерапией гораздо «агрессивнее», чем британских детей. У лечения были неприятные побочные эффекты (тошнота, инфекции, анемия, выпадение волос и т.д.), и когда эти побочные эффекты становились уж очень неприятными, британские врачи и медсестры, в отличие от своих американских коллег, порой приостанавливали лечение или уменьшали дозу. Этот «более щадящий» подход по всей вероятности

и снижал эффективность лечения, и, возможно, именно этим объяснялось различие показателей успеха лечения между США и Великобританией.

Как помочь людям не отклоняться от протокола исследования

Различия между запланированным и действительным лечением в процессе сравнения могут происходить и по другим причинам, которые осложняют интерпретацию результатов исследования. Участникам клинического испытания нельзя отказывать в лечении, которое является необходимым по медицинским показателям. Когда в объективном исследовании определяется эффективность нового вида лечения, которое, как полагают, имеет благоприятный, но еще не доказанный эффект, участников такого испытания следует убедить в том, что все они как минимум получают уже принятое на практике эффективное лечение.

Если участники знают, кто из них получит что в процессе исследования, возникает опасность системной ошибки. Одна заключается в том, что и пациенты и врачи будут думать, что людям, которые выбраны для участия в испытании «нового» вида лечения, повезло, и это может привести к тому, что участники будут неосознанно преувеличивать благоприятные эффекты этого вида лечения. С другой стороны, если пациенты и врачи будут знать, что кого-то определили в группу, в которой будут принимать «старый» препарат или применять «старый» метод, то может возникнуть предубеждение в том, что их «обошли», и в этом случае действие вида лечения может быть – также неосознанно – недооценено. Если кто-то из участников испытания знает, какие виды лечения назначены испытуемым, это может также привести к тому, что пациенту, которого определили в группу, где назначено «старое» лечение, его лечащий врач может назначить что-то дополнительно, чтобы, так сказать, «компенсировать» то, что пациента не определили в группу, которая получает «новое», хотя и не проверенное лечение. Применение таких дополнительных назначений у пациентов только в одной из контрольных групп осложнит оценку нового вида лечения, и тогда возрастет риск того, что сравнение потеряет свою объективность и приведет к

результатам, могущим ввести в заблуждение. Один из способов снизить субъективные различия между лечением, заявленным в протоколе исследования, и фактическим – сделать так, чтобы все лекарства (как новый препарат, так и препарат, который принимают в группе сравнения) были одинаковыми на вид, вкус и запах.

Так и делают, когда лекарство, на эффективность которого надеются исследователи, сравнивают с другим, в состав которого не входят активные ингредиенты (плацебо). Контрольная таблетка или процедура продумана так, что во всех отношениях внешне копирует действие «настоящего» вида лечения. Это принято называть «ослеплением» или «маскировкой». Если этого удастся достичь (а в целом ряде случаев не удастся), пациенты в двух сравниваемых группах будут, как правило, отличаться лишь в одном: были ли они распределены по группам для получения нового вида лечения или того, в котором активные ингредиенты отсутствуют.

Если ни врач, ни пациенты не знают, какой вид лечения получают испытуемые, такое исследование называется «двойным слепым». В результате у пациентов в двух сравниваемых группах будет сходная мотивация принимать лечение, которое им определили, а что касается клиницистов, наблюдающих этих участников испытания, возрастет вероятность того, что всех пациентов они будут лечить одинаково, и оценивать результаты также будут одинаково.

Объективные способы определения исхода лечения

Хотя одной из причин, почему в исследованиях по сравнению видов лечения используется плацебо, является необходимость помочь врачам и пациентам придерживаться назначенных видов лечения, другая, более широко признанная причина того, почему нужны «слепые» испытания, – чтобы снизить вероятность предвзятого подхода (системной ошибки) в период определения результатов такого сравнения.

Это можно проиллюстрировать интересной историей. В XVIII веке король Франции Людовик XVI потребовал расследовать притязания Франца Антона Месмера на то, что «живот-

ный магнетизм» (иногда его называют «месмеризмом») имеет благотворный эффект. Король хотел знать, происходит ли этот эффект благодаря какой-то «действительной силе» или, скорее, это – продукт некоей «иллюзии ума». В проверке этого вида лечения людям, у которых были завязаны глаза, говорили, что они находятся под воздействием животного магнетизма, или не находятся под его воздействием. На самом деле им говорили все наоборот. Люди сообщали о том, что они испытывают на себе воздействие магнетизма только тогда, когда им об этом говорили.

Для некоторых исходов воздействия какого-то вида лечения – например, для показателя выживаемости – предвзятые оценки очень маловероятны, поскольку сомнений в том, выжил человек или нет, практически не бывает. Однако в большинстве других случаев при оценке результата лечения некоторая субъективность все же неизбежна, потому что ощущение результата у пациентов всегда зависит от его субъективных ощущений, так как связано с болью или волнением. У людей могут быть индивидуальные предпочтения, связанные с разными видами лечения, которые сравнивают в испытании. Например, они склонны видеть улучшение, если верят в тот вид лечения, который им назначен, и наоборот, скорее будут отмечать неблагоприятные симптомы, если принимают препарат, которому не доверяют.

Во всех этих обычных обстоятельствах желательно проводить слепые исследования. Это означает, что сравниваемые виды лечения внешне должны быть практически неотличимы друг от друга. Например в одном исследовании лекарств, помогающих при рассеянном склерозе, все участники были осмотрены врачом, который не знал, получали ли они новый препарат или плацебо (т. е. «ослеплен» был врач), а также другим врачом, который знал, какая из двух групп была контрольной (и не получала этого лекарства), т. е. врач не был «ослеплен». Вывод, к которому пришли «ослепленные» врачи, показал, что новый препарат не помогает, тогда как «неослепленный» врач установил, что новый препарат помогает.⁸ Из этих различных оценок следует, что новое средство не было эффективным, и что знание о том, кто из испытуемых принимал что, привело к тому, что «неослепленный» врач «видел то, во что верил» или то, на что надеялся. В целом, чем выше элемент субъективности в оценке результатов

лечения, тем сильнее потребность в слепых исследованиях с тем, чтобы сделать исследование объективным.

Иногда пациентов удается «ослепить» даже в случае, если им делают хирургическую операцию. Одно такое исследование провели с участием пациентов, которым делали операцию на коленном суставе по поводу остеоартрита. Данных о пользе хирургического подхода, который заключался в промывании сустава, в сравнении с простым надрезом кожи, который делали под анестезией, а затем делали вид, что промывают сустав, получено не было.⁹

Иногда бывает просто невозможно «ослепить» врачей и пациентов в том, что касается схожести сравниваемых процедур или подходов: например, когда сравнивают хирургический метод и медикаментозный, или в случае, когда у препарата есть выраженный побочный эффект.

Однако даже в тех случаях, когда на результат могла повлиять некая предвзятость (например, при определении причины смерти или при трактовке рентгеновского снимка), этого тоже можно избежать, обеспечив то, что результаты будут оцениваться независимыми специалистами, которым не известно, какое лечение получал пациент.

Как рождаются подозрения относительно неожиданных неблагоприятных эффектов видов лечения и как эти подозрения нужно исследовать

Как рождаются подозрения относительно неожиданных неблагоприятных эффектов

Профессионалы в области здравоохранения и сами пациенты часто первыми начинают подозревать, что какое-то лечение может иметь неблагоприятные эффекты.¹⁰ Поскольку для того, чтобы какой-то препарат получил маркетинговую лицензию, достаточно сведений о том, что он прошел проверку на нескольких сотнях или тысячах испытуемых на протяжении нескольких месяцев, на этой стадии обычно удается заметить лишь относительно кратковременные и наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Те побочные эффекты,

которые встречаются реже, или те, для проявления которых требуется более длительное время, обнаруживаются на более поздних стадиях, после того как препарат получил более широкое распространение и применялся на протяжении более длительного времени у гораздо большего количества пациентов, чем те, которые участвовали в его испытаниях для получения лицензии.

Все больше стран – в том числе Великобритания, Нидерланды, Швеция, Дания и США – предоставляют возможность и для врачей, и для пациентов сообщать о своих подозрениях относительно ожидаемых неблагоприятных эффектах препаратов, которые будут затем исследованы в организованном порядке.¹¹ И, несмотря на то, что ни одна из этих схем с участием врачей и пациентов не привела к каким-то особым достижениям в определении неблагоприятных эффектов препаратов, все же в некоторых случаях они помогли. Например, когда в 2003 году в Великобритании был запущен в производство препарат розувостатин для снижения уровня холестерина, стали появляться отдельные сообщения о серьезном, редком и неожиданном эффекте на мышцы, который называется рабдомиолизис (или распад мышц). При этом заболевании мышцы быстро разрушаются, а продукты их распада могут вызвать серьезное поражение почек.

Дальнейшие исследования помогли показать, что пациенты, у которых риск такого осложнения был наиболее высок, были как раз те, кто принимал высокие дозы этого препарата.

Как исследовать подозрения относительно неблагоприятных эффектов видов лечения

Часто такие подозрения относительно неблагоприятных эффектов лечения оказываются ложными.¹⁰ Но как следует их проверять, чтобы узнать, правда ли, что ожидаемые эффекты действительно такие уж плохие? Исследования, которые должны подтвердить или опровергнуть наличие таких неблагоприятных эффектов, должны строиться по тем же принципам, как и те, в которых исследуются ожидаемые благоприятные эффекты. А это значит, что следует избегать предвзятых сравнений, и надлежит обеспечить сравнение подобного с подобным, а также

исследовать достаточное количество случаев из практики.

Так же, как с ожидаемыми эффектами видов лечения, неожиданные, но сильные эффекты определить и подтвердить легче, чем менее выраженные. Неожиданный результат лечения, как правило, бывает очень необычным и случается довольно часто после того, как провели лечение, и врачи и пациенты чувствуют, что что-то пошло не так. В конце XIX века швейцарский хирург Теодор Кошер узнал от терапевта, что одна из девушек, которой он удалил щитовидную железу за несколько лет до этого, стала слабоумной и впала в летаргический сон. Когда он осмотрел эту пациентку и нескольких других, которым он сделал такую же операцию, оказалось, что полное удаление увеличенной

ПЛАН «ЖЕЛТАЯ КАРТА»

Его запустили в Великобритании в 1964 году после того, как случилась талидомидовая трагедия, которая выявила важность длительного курирования проблем, которые возникают после того, как препарат получил лицензию.

В Агентство по регулированию медицинских препаратов и материалов по уходу за больными (MHRA) отправляют отчеты, и затем в Агентстве их анализируют. Каждый год Агентство получает более 20 000 отчетов о возможных побочных эффектах. В начале этой практики отчеты могли писать только лечащие врачи, но затем Агентство стало поощрять отчеты и других представителей медицинской профессии: медсестер, фармацевтов, патологоанатомов, дантистов, радиографов и оптометристов. Начиная с 2005 года, пациентов и медработников пригласили сообщать о неблагоприятных реакциях, которые они подозревают. Эти отчеты можно посылать либо на сайт www.yellowcard.gov.uk, либо по почте, либо по телефону.

Одна пациентка резюмировала свои впечатления: «Возможность сообщать о побочных эффектах в рамках программы «Желтая карточка» дает вам ощущение контроля. Это значит, что вы можете послать свой отчет прямо и не ждать, когда это сделает занятый медработник... Суть этого подхода в том, что в центре внимания оказывается пациент. Это гигантский прорыв: пациенты участвуют в исследовании. Он означает начало нового этапа и знаменует важные перемены в отношении к пациентам».

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme.

IN: MEDICINES AND MEDICAL DEVICES REGULATION: WHAT YOU NEED TO KNOW. LONDON: MHRA, 2008. AVAILABLE AT [WWW.MHRA.GOV.UK](http://www.mhra.gov.uk)

щитовидной железы приводит к кретинизму и миксоэдеме – редким и серьезным последствиям того, что (как теперь нам известно) прекращается выработка гормона, вырабатываемого щитовидной железой.¹² О катастрофических эффектах талидомида (врожденные уродства), которые не предполагались, но о которых подозревали врачи и которые позже подтвердились, потому что связь между применением этого лекарства в период беременности и рождением детей без конечностей была очевидна. Прежде о таких аномалиях не было известно.

Менее выраженные неожиданные эффекты лечений иногда выходят на поверхность в рандомизированных испытаниях, созданных для того, чтобы дать оценку относительным достоинствам альтернативных видов лечения. Одно такое рандомизированное испытание двух антибиотиков, которые назначали младенцам для предотвращения инфекций, показало, что один антибиотик вмешивается в процесс выработки организмом билирубина – продукта, вырабатываемого печенью. Скопление этого продукта распада в крови приводило к повреждениям головного мозга у младенцев, которым назначали один из двух сравниваемых антибиотиков.¹³

Иногда дальнейший анализ рандомизированных клинических испытаний может помочь идентифицировать менее выраженные нежелательные последствия. После того, как было показано, что препарат диэтилстилбоэстерол (DES), который назначали женщинам в период беременности, вызвал рак у дочерей некоторых из этих женщин, появились предположения о других возможных нежелательных последствиях. Они были обнаружены, когда связались с дочерьми и сыновьями женщин, которые участвовали в контролируемых испытаниях. Эти исследования долговременных последствий обнаружили аномалии гениталий и бесплодие у мужчин, а также у женщин. Совсем недавно, когда стали подозревать, что рофекоксиб (вайокс), новый препарат для лечения артрита, может привести к инфаркту, более подробное исследование результатов рандомизированных исследований этого препарата показало, что он действительно имеет такое нежелательное последствие.¹⁴

Курирование пациентов, которые участвовали в рандомизированных испытаниях, действительно является весьма жела-

тельным способом обеспечить сравнение подобного с подобным, когда исследуют подозрения о нежелательных последствиях. К сожалению, такое курирование проводят редко. Исследования подозрений о нежелательных последствиях видов лечения было бы не таким сложным, если бы сбор сведений о дальнейшей судьбе участников таких испытаний стал рутинным. Тогда с людьми, участвовавшими в испытаниях можно было бы связаться вновь и получить от них информацию о состоянии их здоровья по прошествии длительного времени.

Исследования подозрений о нежелательных последствиях эффектов лечения упрощается, если эти нежелательные последствия обнаруживаются совсем не там, на что было направлено лечение.¹⁵ Например, когда доктор Спок рекомендовал, чтобы младенцев укладывали спать на животе, его рекомендация касалась всех младенцев, а не только тех, у которых риск задохнуться в кроватке был выше среднего (см. главу 2). Кажущееся отсутствие какой бы то ни было связи между самой рекомендацией («укладывайте младенцев спать на животе») и возможным ее последствием (смерть в колыбели) помогло подтвердить вывод о том, что наблюдавшаяся связь между предписанием доктора Спока и смертью в колыбели имела причинно-следственный характер.

По контрасту с этим исследование подозрений о том, что препараты, рекомендуемые для лечения депрессии, могут привести к усилению желания самоубийства, которое иногда сопутствует депрессии, является еще более сложной проблемой. Пока не проведены рандомизированные сравнения эффектов этих препаратов с эффектами других лекарств, назначаемыми при депрессии, предположить, что пациенты, принимавшие их, и те, которые их не принимали, сходны, с надежностью нельзя.¹⁶

ГЛАВНОЕ

1. Объективное тестирование видов лечения необходимо, потому что, если его не провести, мы можем решить, что лечение полезно, тогда как на самом деле это не так, и наоборот.
2. Сравнения – основа всех объективных проверок видов лечения.

3. Когда сравнивают какие-то виды лечения (или лечение сравнивается с его отсутствием), главным принципом является сравнение подобного с подобным.

4. Давая оценку результатам любого лечения, необходимо стараться снизить вероятность предвзятости.

ГЛАВА 7.

УЧИТЫВАЙТЕ РОЛЬ СЛУЧАЙНОСТИ

Роль случайности в исследованиях и закон больших чисел

Данные об эффектах различных видов лечения, которым мы можем доверять, основаны на предотвращении системной ошибки предвзятости (и на том, как быть, если все же по каким-либо причинам полностью избежать предвзятости невозможно). Если такие характеристики объективного исследования не соблюдены, никакие статистические манипуляции с результатами исследования не помогут разрешить проблемы, которые так и останутся нерешенными и не дадут возможности избежать тяжелых (иногда летальных) последствий (см. главы 1–2). Даже в тех случаях, когда меры по устранению ошибок предвзятости кажутся успешными, все равно остается опасность, что может еще вмешаться то, что мы называем «ролью случайности».

Всем известно, что если очень много раз подбрасывать монетку, неудивительно, что иногда пять и больше раз подряд поочередно выпадает «орел» или «решка». Чем больше раз вы подбрасываете монетку, тем больше вероятность, что в конце концов (в сумме) выпадет одинаковое количество орлов и решек. Когда сравнивают два препарата или метода, любые различия в результатах иногда могут отражать именно такую случайность. Допустим после лечения А, которое сравнивали с лечением Б, в группе А умерло 40% пациентов, а в группе Б – 60%. В табл. 1 показано, чего вы могли бы ожидать, если бы 10 пациентов получали лечение А. Соотношение в процентном смертельном исходе между показателями двух лечений выражается как «соотношение риска». В этом примере оно составило 0.67.

Можно ли предположить на основании этих малых чисел, что лечение А действительно лучше, чем лечение Б? Вряд ли. То что у каких-то пациентов в одной группе наступило улучшение, а в другой не наступило, может объясняться простой случайностью. Если бы это сравнение продолжалось в другом, сходном и небольшом по числу наблюдений исследовании, то количество людей, умерших в каждой группе, могло бы быть противоположным (6 против 4), или же оказалось бы равным (5

Таблица 1. Дает ли это небольшое исследование надежную оценку различий между лечением А и лечением Б?

| | Лечение А | Лечение Б | Соотношение риска (А : Б =) |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------------------------|
| Количество умерших | 4 (40%) | 6 (60%) | 40% : 60% = 0.67 |
| Общее число пациентов (%) | 10 (100%) | 10 (100%) | |

Таблица 2. Дает ли это исследование среднего размера надежную оценку отличий между лечением А и лечением Б?

| | Лечение А | Лечение Б | Соотношение риска (А : Б =) |
|---------------------------|------------|------------|-----------------------------|
| Количество умерших | 40 (40%) | 60 (60%) | 40% : 60% = 0.67 |
| Общее число пациентов (%) | 100 (100%) | 100 (100%) | |

и 5), или было бы какое-то иное соотношение – опять же чисто случайное.

А чего можно было бы ожидать, если бы в точности такая же пропорция умерших пациентов наблюдалась в каждой группе (40% и 60%), если бы в исследовании участвовали 100 пациентов? (табл. 2).

Несмотря на то, что соотношение риска такое же (0.67), как в табл. 1, в этом случае сравниваются уже 40 смертельных исходов с 60. А это уже более существенное различие, чем когда сравнивают 4 и 6 исходов, и в таком исследовании меньше вероятности, что это произошло случайно.

Следовательно, один из способов избежать эффекта случайности в выводах при сравнении видов лечения – основывать выводы на исследованиях с достаточно большим числом пациентов (основанном на знании исходов: сколько пациентов умерло, у скольких состояние ухудшилось, у скольких улучшилось и у скольких осталось прежним). Это иногда называют «законом больших чисел».

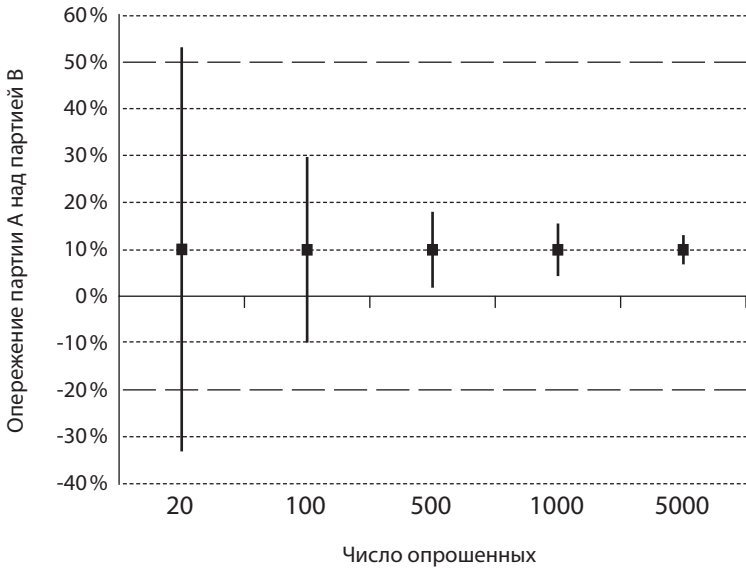


Рис. 11. Доверительный интервал 95%, отражающий различие между партией А и партией В; интервал сужается с ростом числа опрошенных.

Оценка роли случайности в объективных испытаниях

Фактор случайности может привести к тому, что при анализе результатов испытания, в котором сравниваются разные виды лечения, мы можем допустить два вида ошибок: либо ошибочно заключить, что исходы этих видов лечения действительно различаются, хотя на самом деле это не так, либо сделать вывод о том, что различий нет, тогда как на самом деле они есть. Однако чем больше количество изученных исходов, тем ниже вероятность того, что мы ошибемся.

Поскольку исследования не могут включить абсолютно всех, у кого было или будет заболевание, при котором назначается данное лечение, возможности обнаружить «истинные различия» между сравниваемыми методами лечения с абсолютной математической точностью не будет никогда, но такие исследования

должны дать более надежные предсказания того, какими могут быть истинные различия.

Надежность установленных различий часто определяется с помощью «доверительного интервала» (анг. confidence interval – CI). Он предполагает диапазон, в котором действительно могут находиться реальные различия. Многие читатели уже знакомы с доверительными интервалами, хотя, возможно, не знают этого термина. Например, в избирательной кампании, по данным предварительного экзит-пола, партия А опережает партию Б на 10%, но в последующем сообщении возможны и другие данные: от 5% до 15%. Этот «доверительный интервал» показывает, что действительное различие между партиями находится где-то между 5% и 15%. И чем больше людей будет опрошено, тем меньше будет неопределенность в оценке результатов и, следовательно, тем уже (или точнее) будет доверительный интервал, связанный с оценкой этих различий.

Точно так же, по аналогии с оценкой степени ненадежности определения различий в выборках избирателей, голосовавших за две политические партии, можно определить и степень ненадежности при оценке различий в выборке пациентов, состояние которых либо улучшилось, либо ухудшилось после двух сравниваемых видов лечения. И вновь, чем большее количество известных исходов лечения было в двух сравниваемых подходах (например, восстановление после инфаркта миокарда), тем уже (точнее) будут диапазоны доверительного интервала, т. е. возрастет сама точность оценки этих различий. В том, что касается доверительного интервала, здесь действует правило: «Чем уже, тем лучше».

Доверительному интервалу обычно сопутствует пояснение, насколько мы можем быть уверены в том, что настоящий показатель находится в пределах представленных оценок. Например, доверительный интервал 95% означает, что мы можем быть на 95% уверены в том, что настоящий показатель эффекта лечения находится в пределах диапазона этого доверительного интервала. Это означает, что шанс того, что этот истинный показатель находится вне пределов этого интервала, составляет лишь 5 из 100 (или 5%).

Что означает понятие «существенное различие» между видами лечения?

Это – каверзный вопрос, потому что «существенное различие» может иметь несколько значений. Во-первых, это может быть различие, действительно важное именно для пациента. Однако когда авторы отчетов исследования утверждают, что имеется «существенное различие», они часто имеют в виду «статистическую значимость», а «статистически значимые различия» не обязательно «значимы» в нашем обычном понимании. Различие между какими-то видами лечения, которое вряд ли является случайным («статистически значимое различие»), может иметь ничтожное значение в практике или же вовсе его не иметь.

Возьмем в качестве примера систематический обзор рандомизированных испытаний, в которых сравниваются данные нескольких десятков тысяч здоровых мужчин, которые принимали одну таблетку аспирина в день, с данными из другой когорты нескольких десятков тысяч здоровых мужчин, которые не принимали аспирин. Этот обзор обнаружил более низкий процент инфаркта миокарда среди тех, кто принимал аспирин, и различие это было «статистически значимым», т. е. вряд ли оно объяснялось случайностью. Однако это не означает автоматически, что исследование имеет практическую ценность. Если шансы инфаркта миокарда у здоровых мужчин изначально (на входе в исследование) очень низкие, то прием препарата для того, чтобы сделать их еще ниже, вряд ли оправдан, в особенности потому, что у аспирина есть и побочные эффекты – например, желудочное кровотечение, которое в редких случаях может привести к смертельному исходу.¹ На основании данных этого систематического обзора мы можем определить, что если 1000 мужчин принимали таблетку аспирина в день в течение 10 лет, у 5 из них на протяжении этого периода времени не случится инфаркт миокарда, но у 3 из принимавших ее будет сильное желудочное кровотечение (по сравнению с теми, кто не принимал аспирин).

Выборки для проведения объективных испытаний видов лечения должны быть большими

Иногда в исследованиях видов лечения можно получить довольно большие числа из исследований, проводимых в одном

**Что означает понятие
«СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ»?**

«Честно говоря – это довольно сложное понятие. Оно, например, может показать нам, что различие между каким-то препаратом и плацебо (пустышкой) или между показателями продолжительности жизни в двух группах объясняется лишь случайностью... Оно означает, что маловероятно, что наблюдавшееся большое различие произошло только благодаря случайности.

Статистики используют стандартные уровни понятия «маловероятный». Обычно они используют понятие «значимый» на уровне 5% (иногда в статистике это выражено как $p=0.05$). В этом случае различие считается «значимым», потому что вероятность того, что это произошло благодаря случаю, меньше, чем 1 из 20 (т. е. меньше <5%).»

SPIEGELHALTER D, QUOTED IN: MAKING SENSE OF STATISTICS. 2010. WWW.SENSEABOUTSCIENCE.ORG

или двух центрах. Однако чтобы получить достоверные данные о воздействии лечения на редкие исходы – такие, например, как смертельный, – для того, чтобы получить достоверные данные, необходимо привлекать для участия в исследовании пациентов из множества центров, а часто из ряда стран. Например, участие 10 000 пациентов из 13 стран показало, что лечение стероидами, которое назначали при серьезных травмах головного мозга (а это лечение применяли на протяжении более трех десятилетий) приводило к летальным исходам.² В другом объективном исследовании, проведенном тем же научным коллективом с участием 20 000 пациентов из 40 стран, было выявлено, что недорогое лекарство, транексамовая кислота (*Acidum tranexamicum*), снижает смертность от кровотечения после травмы.³ Поскольку задачей этих исследований было снизить ошибку предвзятости, а также исключить эффект случая, они являются образцовыми объективными исследованиями и дают качественные данные, которые имеют большое значение для здравоохранения во всем мире. Благодаря опросу, организованному Британским медицинским журналом, было установлено, что второе из упомянутых выше исследований является самым важным исследованием 2010 года. Схема на этой странице построена на основании данных, предоставленных

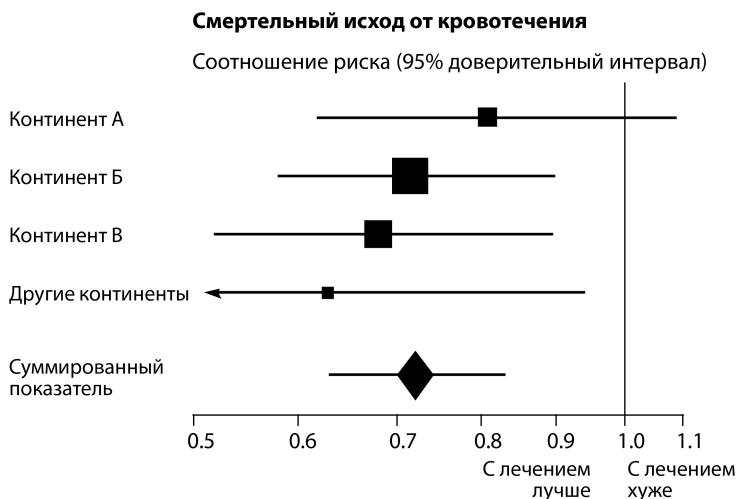


Рис. 12. Эффект транексамовой кислоты на смертность среди пациентов с травмой и серьезным кровотечением: общий показатель и данные по континентам (неопубликованные данные испытания CRASH-2; LANCET 2010; 376: 23–32).

этим коллективом ученых. Она иллюстрирует то, как важно для снижения риска случая основывать оценку эффектов лечения на как можно более обширном материале исследований. Символ \blacklozenge в нижней строке отображает общий результат испытаний транексамовой кислоты. Он показывает, что этот препарат почти на 30% снижает показатель смертности от кровотечения в результате травмы (показатель соотношения риска немного выше 0.7).

Общий показатель результата дает надежную оценку эффекта этого лекарства, несмотря на то, что оценка, полученная из центра исследования на континенте А, отображает менее сильный эффект (который не является статистически значимым и, скорее всего, произошел из-за недостаточной оценки эффекта лекарства). Показатель, полученный из центров исследования в графе «Другие континенты», отображает более сильный эффект (что, возможно, является преувеличением).

Примерно таким же образом можно снизить вмешательство случайности, объединив в многонациональном исследовании данные, полученные из многих центров. Результаты сходных, но разрозненных исследований иногда можно объединить с помощью метода статистики, известного как «мета-анализ» (см. также главу 8). И хотя методы мета-анализа разрабатывались статистиками на протяжении многих лет, только в 1970-х годах их стали применять более широко: сначала представители социальных наук в США, а затем и в медицинских исследованиях. К концу XX века мета-анализ стал широко применяться в качестве важного элемента оценки объективных исследований.

Например, в пяти странах независимо друг от друга были финансированы и проведены пять исследований, целью которых было получить ответ на вопрос, на который врачи не могли ответить на протяжении 60 лет: «Какой уровень кислорода в крови матери может с наибольшей вероятностью гарантировать, что недоношенный ребенок выживет и не будет иметь серьезных заболеваний?». Если уровни кислорода слишком высокие, ребенок может родиться слепым; если слишком низкие – он может умереть или заболеть церебральным параличом. Поскольку даже у таких слабых новорожденных различия, вызванные разными уровнями кислорода в крови матери, вероятно, будут небольшими, для того, чтобы их установить, необходимы большие выборки. Поэтому организаторы пяти разных исследований согласились объединить полученные ими данные, чтобы дать более надежную оценку, чем та, которую могло бы дать каждое из этих исследований в отдельности.⁴

ГЛАВНОЕ

Оценивая надежность данных, необходимо учитывать роль случайности. Это касается как количества, так и качества имеющихся доказательных фактов.

ГЛАВА 8.

КАК ОЦЕНИВАТЬ ВСЕ ИМЕЮЩИЕСЯ НАДЕЖНЫЕ ДАННЫЕ

Достаточно ли провести одно исследование?

Простым ответом будет: «Вряд ли». Очень редко бывает, что одно объективное сравнение каких-то видов или методов лечения даст надежные данные, на основании которых можно будет обосновать выбор лечения. Однако и такое иногда случается. К таким редким единичным примерам относится одно исследование, в котором показано, что прием аспирина при инфаркте миокарда снижает риск преждевременной смерти.¹ Примером другого единичного (но достоверного, *ред.*) исследования является вывод, что назначение стероидов при острых травмах головного мозга приводит к летальному исходу (см. ниже и Главу 7). Третьим примером является убедительное исследование, показавшее, что кофеин — это практически единственное лекарство, которое предотвращает развитие церебрального паралича у недоношенных детей (см. Главу 5). Однако часто единичное исследование — это лишь одно из нескольких сравнительных исследований, направленных на решение одного и того же или сходных вопросов. Поэтому данные отдельных исследований следует анализировать вместе с данными, полученными из других сходных исследований.

Один из пионеров честного тестирования видов лечения, статистик из Великобритании Остин Брэдфорд Хилл, писал в 1960-х годах, что отчеты о проведенных исследованиях должны содержать ответы на четыре следующих вопроса:

- Почему вы начали это исследование?
- Что вы сделали?
- Что вы обнаружили?
- И что это все означает?

ПОЧЕМУ ВЫ НАЧАЛИ ЭТО ИССЛЕДОВАНИЕ?

«Мало какие другие принципы столь же фундаментальны для научной и этической важности клинических исследований, как этот: исследования должны обращаться к насущным вопросам, которые действительно требуют ответов, и должны быть спланированы таким образом, чтобы в результате получить убедительный ответ. Предпосылкой для достижения этих целей является правильное определение предварительного этапа исследования... Если данных, с которыми приступают к исследованию, явно недостаточно, это нарушает подразумеваемый этический контракт с участниками исследования — они должны понимать, что информация, которую они предоставляют исследователям, действительно необходима и будет полезна для других».

ROBINSON KA, GOODMAN SN. A SYSTEMATIC EXAMINATION OF THE CITATION OF PRIOR RESEARCH IN REPORTS OF RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS. ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 2011; 154: 50-55.

Эти главные вопросы не теряют своей актуальности и сегодня, однако их слишком часто либо неправильно ставят, либо просто игнорируют. Особенно важным является ответ на последний вопрос: «Что все это значит?» поскольку он может влиять на решение о выборе лечения и на дальнейшие исследования.

Возьмем в качестве примера короткий и недорогой курс лечения стероидами, который назначают женщинам, у которых есть угроза преждевременных родов. Первое объективное исследование этого вида лечения, о котором сообщили в 1972 году, показало, что риск смертности у младенцев, родившихся после того, как их матери принимали это лечение, снижается. Десять лет спустя провели другие исследования, но они были небольшими. Их отдельно взятые результаты были невняты, потому что ни в одном из этих исследований не принимались в расчет результаты предыдущих сходных исследований. Если бы их приняли в расчет, то стало бы очевидным, что вырисовываются очень явные данные, свидетельствующие о благоприятных эффектах этих препаратов. По сути дела этого не делали вплоть до 1989 года, и большинство врачей акушеров, педиатров и медсестер неонатологов до тех пор не осознавали того, что это лечение на самом деле столь эффективно. В результате десятки тысяч преждевременно родивших-

ся детей страдали и умирали² (не получив эффективного лечения, *ред.*), а этого могло бы не случиться.

Для ответа на вопрос: «Что это значит?» данные, полученные из какого-то определенного объективного исследования, в котором проводят сравнение, должны интерпретироваться наряду с данными из других объективных сравнительных исследований. Сообщение о результатах нового исследования без интерпретации их в свете прочих данных, имеющих отношение к этой проблеме и полученных из систематизированных обзоров, может отсрочить обнаружение как полезных, так и вредных эффектов лечения и приведет к проведению ненужных исследований.

КАК СИНТЕЗИРОВАТЬ ИНФОРМАЦИЮ, ПОЛУЧЕННУЮ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

БОЛЕЕ СТАЛЕТ НАЗАД ПРЕЗИДЕНТ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАЗВИТИЯ НАУКИ лорд РЕЙЛИ ТАК КОММЕНТИРОВАЛ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОМЕЩАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ НОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КОНТЕКСТ УЖЕ ИМЕЮЩИХСЯ ДАННЫХ:

«ЕСЛИ БЫ (КАК ИНОГДА ПОЛАГАЮТ) НАУКА СОСТОЯЛА ТОЛЬКО ИЗ ДОБРОСОВЕСТНОГО НАКОПЛЕНИЯ ФАКТОВ, ОНА БЫ ОЧЕНЬ БЫСТРО ЗАСТЫЛА НА МЕРТВОЙ ТОЧКЕ И, ВЫРАЖАЯСЯ ФИГУРАЛЬНО, ОБРУШИЛАСЬ БЫ ПОД ТЯЖЕСТЬЮ СОБСТВЕННОГО ВЕСА...

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПАРАЛЛЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮТ ДВА ПРОЦЕССА: ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО МАТЕРИАЛА И УСВОЕНИЕ (ИЛИ АССИМИЛЯЦИЯ) СТАРОГО. И ПОСКОЛЬКУ ВАЖНЫ И ТОТ И ДРУГОЙ, НЕТ НУЖДЫ ОБСУЖДАТЬ, КОТОРЫЙ ИЗ НИХ ВАЖНЕЕ... РАБОТА, КОТОРАЯ ЗАСЛУЖИВАЕТ ОДОБРЕНИЯ, НО, БОЮСЬ, НЕ ВСЕГДА ЕГО ПОЛУЧАЕТ — ТА, В КОТОРОЙ ОТКРЫТИЕ НОВОГО И ОБЪЯСНЕНИЕ СТАРОГО ИДУТ РУКА ОБ РУКУ, В КОТОРОЙ НЕ ТОЛЬКО ПРЕДСТАВЛЕНЫ НОВЫЕ ФАКТЫ, НО ТАКЖЕ ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ИХ СВЯЗЬ СО СТАРЫМИ».

RAYLEIGH, LORD. IN: REPORT OF THE FIFTY-FOURTH MEETING OF THE BRITISH ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE; HELD IN MONTREAL IN AUGUST AND SEPTEMBER 1884, LONDON: JOHN MURRAY, 1884: PP.3-23.

ROBINSON KA, GOODMAN SN. A SYSTEMATIC EXAMINATION OF THE CITATION OF PRIOR RESEARCH IN REPORTS OF RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS. ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 2011; 154: 50-55.

Систематизированные обзоры всех имеющихся надежных данных

Легко утверждать, что мы должны анализировать результаты, полученные в одном конкретном исследовании, наряду с прочими достоверными данными, однако сделать это непросто по многим причинам. Обзоры важны, потому что на них мы основываем наши выводы, а это значит, что их необходимо делать систематизированным путем — иначе они могут ввести в заблуждение.

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫХ ОБЗОРОВ

«Роль систематизированных обзоров и мета-анализа в здравоохранении постоянно возрастает. Клиницисты их читают, чтобы быть в курсе событий, происходящих в их области, и часто такие обзоры бывают отправной точкой для разработки рекомендаций для применения их в клинической практике. Систематизированные обзоры необходимы фондам, которые выделяют гранты на исследования для обоснования их необходимости. В этом же направлении движутся некоторые медицинские журналы. Как в любых исследованиях, ценность систематизированных обзоров зависит от того, что уже сделано, что обнаружено, а также от ясности изложения. Как и в прочих публикациях, качество систематизированных отчетов бывает разным и это ограничивает способность читателей определить сильные и слабые стороны этих отчетов».

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF, ALTMAN DG, THE PRISMA GROUP.

PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES:
THE PRISMA STATEMENT (WWW.EUATOR-NETWORK.ORG), 2009

Бывает, что систематизированные обзоры, в которых анализируются одни и те же вопросы относительно видов лечения, приходят к различным выводам. Иногда это происходит потому, что в какой-то степени отличаются сами вопросы, к которым они обращаются или потому, что исследователи использовали другие методы анализа или включили в свои выводы некоторую натяжку (предвзятое заключение, однако попадающее в тренд). Поэтому важно найти обзоры, в которых ставятся вопросы, совпадающие с теми, которые стоят перед нами; которые с большой

вероятностью поставлены так, что минимизирована возможность предвзятого подхода и эффект случайности; и те, которые приводят к честным выводам, отражая все представленные данные.

Минимизировать предвзятость в систематизированных обзорах

Точно так же, как предвзятость может исказить отдельные исследования видов лечения и привести к неверным выводам, она может исказить и обзор данных. Например, исследователи могут просто отобрать из всей информации только понравившиеся им работы, которые, по их мнению, заведомо подтвердят выводы, которые они хотят сделать.

Чтобы избежать этих проблем, планы систематизированных обзоров (так же, как и планы отдельных исследований) должны быть четко обозначены в протоколах исследований. В протоколах необходимо четко написать, какие меры исследователи планируют предпринять для того, чтобы минимизировать предвзятость и эффект случайности в процессе подготовки обзоров. Сюда входит уточнение, какие именно вопросы о видах лечения будут рассматриваться в обзоре; какие критерии будут признаваться достойными для включения в обзор; какими способами будут отбираться адекватные исследования для включения их в обзор и какие шаги будут предприняты для минимизирования предвзятости при отборе этих данных для включения их в обзор и для последующего их анализа.

Как найти все имеющиеся данные для систематизированного обзора

Определить все релевантные данные для систематизированного обзора независимо от языка, на котором они написаны, или от формата этих отчетов всегда представляет собой трудную задачу — в немалой степени потому, что некоторые данные не были опубликованы в том или ином виде. Часто это происходит потому, что исследователи не публикуют своих отчетов и не представляют их публике, так как они разочарованы своими негативными результатами. Фармацевтические компании придерживаются

публикацию исследований, в которых содержатся данные, говорящие не в пользу их продукции. Предвзятость демонстрируют и некоторые медицинские журналы, порой отказывая в публикации авторам потому, что считают их результаты недостаточно сенсационными.³

Такая предвзятость, приводящая к неполной картине научных публикаций, ненаучна и неэтична, и сейчас широко признается, что это весьма серьезная проблема. В частности, люди, которые принимают решения о том, какое лечение им начать, могут быть введены в заблуждение, потому что, скорее всего, никогда не узнают об (уже проведенных, но не опубликованных *ред.*) исследованиях, которые привели к «разочаровывающим» или «негативным» результатам, а вот об исследованиях, которые сообщают о «прорывах», СМИ сообщат как можно скорее, и говорить о них будут как можно громче.

Степень «неполного освещения» результатов поразительно высока. Полные сведения о (по меньшей мере) половине клинических испытаний вообще не публикуются. Такое неполное освещение исследований является предвзятым. Это относится как к крупным, так и к небольшим клиническим испытаниям. Одной из мер, принятых для решения этой проблемы, было принятие положения, обязывающего регистрировать все испытания в момент их начала, а также поощрение исследователей публиковать результаты испытаний.³

Предвзятое неполное освещение исследований может привести даже к летальным исходам. Вызывает уважение решение одной группы исследователей в Великобритании опубликовать в 1993 году результаты клинического испытания, которое они провели за 13 лет до того. Оно касалось нового лекарственного препарата для снижения аномалий сердечного ритма у пациентов с инфарктом миокарда. После курса лечения этим препаратом 9 пациентов умерли, тогда как в группе контроля умер только один. «Когда мы проводили клиническое испытание в 1980 году, — писали они, — мы думали, что повышение показателя смертности в группе, где пациенты принимали этот препарат, было случайным... Разработка препарата (лоркаинида) была приостановлена по другим, коммерческим причинам, и поэтому результаты испытания не были опубликованы. Сейчас этот случай

можно считать ярким примером «предвзятой публикации». Результаты, описанные в нем, могли бы послужить сигналом о том, что с этим препаратом не все в порядке.⁴ Они посылали тревожный сигнал о том, что на пике применения препаратов, сходных с тем, который был протестирован, только в США они привели к десяткам тысяч смертельных исходов (см. Главу 2).⁵

МЕДИЦИНА НА ОСНОВЕ МАРКЕТИНГА

«Инсайдерская информация, полученная из фармацевтических компаний, свидетельствует о том, что данные об их продукции, которые они публикуют для населения, могут не вполне совпадать с их внутренними данными. Фармацевтическая индустрия и связанные с ней медицинские коммуникационные фирмы утверждают, что публикации в медицинских изданиях действительно служат в первую очередь интересам маркетинга. Публикация неполной информации, утаивание негативных данных и написание заказных статей авторами-призраками стали использоваться в качестве инструментов для использования публикаций в медицинских журналах в целях повышения продаж. Для роста прибыли фармацевтических компаний и фирм-изготовителей медицинской продукции используются также заведомое преувеличение серьезности некоторых болезней и прямое или косвенное вовлечение врачей в маркетинг. Мы должны признать, что если **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА** является для нас идеалом, то нашей реальностью остается **МАРКЕТИНГОВАЯ МЕДИЦИНА.**»

SPIELMANS GI, PARRY PI. FROM EVIDENCE-BASED MEDICINE TO MARKETING-BASED MEDICINE: EVIDENCE FROM INTERNAL INDUSTRY DOCUMENTS, JOURNAL OF BIOETHICAL INQUIRY 2010; 7(1): 13-29.
AVAILABLE ONLINE: [HTTP://TINYURL.COM/SPIELMANS](http://tinyurl.com/Spielmans)

Как снизить эффект случайности в систематизированных обзорах

В Главе 7 мы объяснили, как можно снизить вероятность случайности путем особого метода суммирования данных из разных, но сходных исследований, известного как мета-анализ. Мы привели пример того, как в пяти странах было проведено пять исследований, организованных и профинансированных независимо друг

от друга с целью получить ответ на вопрос 60-летней давности о том, какой уровень кислорода в крови матери недоношенных младенцев необходим для максимального повышения шансов на то, что они выживут и не будут иметь серьезных заболеваний. Этот пример показывает, как этот процесс можно спланировать *до того*, как станут доступны результаты исследований. Однако тот же самый процесс может быть использован также и *после* того, как была завершена группа сходных исследований.

К примеру, в 1974 году один шведский врач сделал систематизированный обзор исследований, в которых сравнивались результаты хирургической операции рака молочной железы с радиотерапией и результаты операции, но без последующей радиотерапии.⁶ Он обнаружил, что во всех исследованиях женщины в группах, где делали радиотерапию, умирали чаще. Когда все эти данные были объединены статистически с помощью мета-анализа, на основании данных отдельных пациенток, исследователям стало очевидно, что эта избыточная смертность вряд ли является случайной. Последующий, более детальный анализ, основанный на данных, полученных от отдельных пациенток, подтвердил, что вид радиотерапии, который применяли тогда, действительно приводил к повышению показателя смертности.⁷ Это привело к разработкам более безопасных методов радиотерапии.

Необходимо учитывать скрытые интересы и откровенные подтасовки в систематизированных обзорах

А что если у авторов обзоров были какие-то другие интересы, которые могли повлиять на проведение или интерпретацию их обзоров? Может быть, рецензенты получали деньги от компании, по заказу которой проводилось испытание лекарства или метода. Когда определяли данные в пользу эффектов масла вечерней примулы для лечения экземы, авторы обзоров, которые были связаны с производителем, с большим энтузиазмом описывали свойства этого масла, чем те, у которых коммерческой заинтересованности не было. Однако к предвзятым обзорам приводят не только коммерческие интересы. Мы все (включая исследователей, работников здравоохранения и самих пациентов) часто бываем предвзяты.

Беда в том, что наши предрассудки и заблуждения могут использовать люди с откровенно корыстными намерениями и представят то или иное лечение так, чтобы оно казалось лучше, чем оно есть на самом деле.⁸ Такое происходит, когда некоторые исследователи — не всегда, но часто по коммерческим соображениям — намеренно игнорируют уже существующие данные. Они планируют, анализируют исследования и представляют отчеты о каком-то определенном лечении так, чтобы оно предстало только в хорошем свете. Так случилось в 1990-х годах, когда производитель антидепрессанта Сероксата (пароксетина) скрыл важную информацию о том, что в частности у подростков этот препарат усиливает симптомы, которые по сути дела толкают некоторых молодых людей к самоубийству как способу избавиться от депрессии.⁹

Другой проблемой является переизбыток информации. В феномене, который называется «нарезка салями», исследователи берут результат одного исследования (салями) и «нарезают» его результаты, публикуя их в нескольких статьях, не указывая, что эти публикации не являются отдельными исследованиями.

Таким образом, многочисленные сообщения о на самом деле одном-единственном «позитивном» испытании могут появиться сразу в нескольких журналах. Так формируется предвзятость в обзорах.¹⁰ Поэтому вновь и вновь встает необходимость регистрировать каждое исследование тогда, когда оно только начинается и давать каждому исследованию уникальный, только ему присущий идентификатор. Это поможет не допустить путаницы, которая неизбежно возникает при существующей практике.

Что может случиться, если не получат оценку все имеющиеся достоверные данные?

Основой доказательной медицины являются систематизированные обзоры всех имеющихся достоверных данных по этой теме, чтобы знать, что уже известно науке из исследований, проведенных на животных и других лабораторных исследований, а также из испытаний, проведенных с участием здоровых волонтеров, на которых иногда проверяют новые лекарства, или из ранее проведенных клинических испытаний с участием пациентов.

Если это условие не выполнить или провести предварительный анализ небрежно, последствия могут быть самые серьезные: пациенты в целом, а также и те из них, которые участвуют в исследовании, могут пострадать, а иногда и умереть, не говоря уж о том, что ресурсы, выделенные на испытание, будут потрачены впустую.

Как не нанести вреда пациентам

Когда широко рекомендованные лекарства от инфаркта миокарда, уже попавшие во все учебники, опубликованные более чем за 30 лет, сравнили с данными, которые могли бы быть учтены, если бы авторы обзоров систематически анализировали все данные объективных исследований, опубликованных за тот же период времени¹¹, оказалось, что рекомендации, опубликованные в учебниках, часто были неверными, потому что авторы не делали систематизированных обзоров всех имеющихся данных. В некоторых случаях пациентам с инфарктом миокарда не назначали спасающего жизнь лечения (например, разжижающих кровь препаратов). В других случаях врачи еще долго продолжали назначать какое-то лечение, хотя объективные испытания показали, что оно приводит к смерти пациента (например, применяли лекарства которые якобы должны были контролировать сердечный ритм у пациентов с инфарктом миокарда). То, что результаты исследований в систематизированных обзорах часто не дополняются новыми данными, продолжает наносить вред людям. Другой пример: заменители крови, которые не нужно держать в холодильнике или делать пробу на совместимость, кажутся прекрасными заменителями настоящей крови, необходимой при лечении кровотечения. К сожалению, сами эти продукты повышают риск инфаркта миокарда и смерти. Более того, систематизированный обзор рандомизированных испытаний, проведенных с конца 1990-х годов, обнаружил, что опасность их применения могла и должна была быть выявлена на несколько лет раньше.¹²

То, что не все имеющиеся надежные данные получают надлежащую оценку, может нанести вред людям, которые участвуют в самом исследовании, а этого как раз можно избежать. Исследователей продолжают финансировать и позволяют делать такие

**Наука кумулятивна, но сбор данных учеными
не происходит путем научного подхода**

«Вот уже 25 лет среди ученых, проводящих академические исследования, продолжаются разговоры о том, что называется «кумулятивным мета-анализом». Происходит это так: вы проводите мета-анализ определенного вмешательства, и всякий раз, когда заканчивается испытание, вы включаете полученные показатели, чтобы получить обновленный результат всех данных, чтобы понять, в каком направлении «движутся» результаты и, чтобы (и это полезнее всего) зафиксировать статистически значимый ответ, как только он станет очевидным, не рискуя жизнью людей в дальнейших ненужных исследованиях»

GOLDACRE B. BAD SCIENCE: HOW POOLS OF BLOOD TRIALS COULD SAVE LIVES. THE GUARDIAN, 10 MAY 2008, P.16

проекты, в которых не включается для сравнения уже имеющееся лечение, об эффективности которого уже известно. Например, в течение долгого времени после того, как всем были доступны надежные данные о том, что назначение антибиотиков пациентам, перенесшим операцию на кишечнике, снижает опасность смертельного исхода от осложнений после этой операции, исследователи продолжали проводить сравнительные испытания, в которых в группах контроля антибиотики не назначали половине участников контролируемых испытаний. Исследователи не сделали систематизированного обзора того, что уже было известно, и это обделило половину испытуемых, которые не получили лечения, о благоприятных эффектах которого уже было известно. Видимо этот серьезный просчет произошел по вине организаций, финансировавших этот проект, и комитета по этике, который рецензировал протоколы исследования и не сумел скорректировать действия исследователей.

Если исследователи не делают систематизированных обзоров уже имеющихся сведений о лечении, риску могут подвергнуться не только пациенты, нуждающиеся в лечении. Это может нанести вред в том числе и здоровым волонтерам, участвующим в исследовании. В первой фазе тестирования некоторых методов лечения часто принимает участие очень небольшое количество здоровых добровольцев. В 2006 году шестерым молодым мужчинам —

добровольцам, принимавшим участие в клиническом испытании, проводимом в одном частном исследовательском центре на Западе Лондона, делали инъекции лекарства, которое до того не применялось на людях. У всех добровольцев наступили угрожающие жизни осложнения — а один из них лишился пальцев на руках и ногах. Здоровье испытуемых было серьезно подорвано на годы вперед. Этой трагедии можно было избежать¹³, если бы был опубликован отчет о тяжелых побочных последствиях похожего препарата¹⁴, и если бы исследователи систематизировано проанализировали уже имеющиеся на тот момент сообщения об эффектах подобных препаратов.¹⁵ Если бы они это сделали, они могли бы не начинать этого исследования вообще. Если бы они все же решили его провести, они бы, например, делали инъекции не всем волонтерам одновременно, а по очереди. Кроме того, они могли бы и должны были предупредить молодых людей об опасностях, связанных с этим экспериментом.¹⁶

Необоснованные ресурсы, вложенные в здравоохранение и исследования

То, что систематизированные обзоры всех уже имеющихся и надежных данных исследований часто не делаются, наносит вред даже тогда, когда это не вредит самим пациентам и волонтерам, участвующим в исследованиях. В этих случаях будут напрасно потрачены средства и ресурсы, вложенные в здравоохранение и научные исследования (так как ответы уже имеются, но не систематизированы, *ред.*).

В 1980-е и 1990-е годы более 8000 пациентов участвовали в нескольких испытаниях нового препарата, который, как полагали, должен быть эффективным при инсульте. Голландские ученые изучили результаты исследований этого препарата систематизировано, однако не смогли найти благоприятного эффекта.¹⁷ Затем они решили сделать обзор результатов доклинических испытаний этого препарата, которые были проведены на животных, и вновь не обнаружили никаких благоприятных эффектов.¹⁸ Если бы исследователи, которые проводили эксперименты на животных и авторы клинических испытаний проанализировали уже известные работы систематизировано, по мере их опубликования,

МОГЛА ЛИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОВЕРКА ДАННЫХ ПРЕДОТВРАТИТЬ СМЕРТЬ?

«Трагическую ситуацию можно было предотвратить, однако Эллен Рош, здоровая 24-летняя женщина, добровольно участвовавшая в исследовании, которое проводилось в Университете Джона Хопкинса, умерла в июне [2001], потому что лекарство, которое ее попросили вдыхать, привело к прогрессирующей легочной и почечной недостаточности. Анализ последствий этой трагедии показал, что исследователь, который проводил эксперимент и этический комитет, который одобрил его, возможно, проглядели множество признаков, сигнализирующих об опасности химического вещества гексаметония, которое давали пациентке вдыхать. Этот случай усугубляет и то, что данные об опасности препарата можно было легко найти в опубликованной на тот период литературе. Публикация в газете Балтимор Сан заключила, что тогда как наблюдающий врач доктор Элвис Тоджиас сделал «искреннее усилие» исследовать неблагоприятные эффекты этого лекарства, его поиски были направлены на ограниченное количество поисковых ресурсов, в число которых входила база публикаций PubMed, а в ней были доступны только данные, начиная с 1960-х годов. Однако более ранние статьи, опубликованные еще в 1950-х годах, цитаты из которых были приведены в более поздних публикациях, предупреждали о возможности осложнений на легкие, которые мог вызвать гексаметоний.»

PERKINS E. JOHN HOPKINS TRAGEDY, INFORMATION TODAY 2001; 18:51-4.

очень вероятно, что тысячи пациентов не были бы приглашены участвовать в (заведомо ненужных, *ред.*) клинических испытаниях. Ресурсы, выделенные на это исследование, можно было бы потратить на тех же больных инсультом, но с бóльшей пользой для них, или на исследования, которые с бóльшей вероятностью соответствовали бы задаче: найти более совершенное лечение для данного заболевания. И это далеко не единственный пример.¹⁹

Отчеты о новых исследованиях должны начинаться и заканчиваться систематизированными обзорами

Отчет об одном исследовании²⁰, в котором должна быть дана оценка лечения стероидами при острой травме головного мозга, показывает, как нужно правильно поставить все четыре вопроса

**Инструкции для авторов:
КАК ВКЛЮЧИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОНТЕКСТ
(ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ РЕДАКТОРАМИ МЕДИЦИНСКОГО
ЖУРНАЛА *ЛАНЦЕТ*)**

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР

В ЭТОТ РАЗДЕЛ СЛЕДУЕТ ВКЛЮЧИТЬ ОПИСАНИЕ ТОГО, КАК АВТОРЫ ИСКАЛИ ВСЕ ДАННЫЕ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ. АВТОРЫ ДОЛЖНЫ ТАКЖЕ УКАЗАТЬ, КАК ОНИ ОЦЕНИВАЛИ КАЧЕСТВО ЭТИХ ДАННЫХ — Т.Е. КАК ОНИ ИХ ОТБИРАЛИ И ОБЪЕДИНЯЛИ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

КОГДА АВТОРЫ ПРЕДЛАГАЮТ СВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ОНИ ДОЛЖНЫ ОБОСНОВАТЬ, ЧТО ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОБАВИТ К УЖЕ ВСЕМ ИМЕЮЩИМСЯ ДАННЫМ ПО ЭТОМУ ВОПРОСУ.

«МЫ ПРОСИМ ВСЕХ АВТОРОВ ОТЧЕТОВ ОБ ИССЛЕДОВАНИЯХ — РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИЛИ НЕТ — ПОДАНЫХ НАЧИНАЯ С 1-ГО АВГУСТА...ПОМЕЩАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ В КОНТЕКСТ ВСЕЙ ПОЛНОТЫ ДАННЫХ В РАЗДЕЛЕ «ДИСКУССИЯ».

CLARK S, HORTON R. PUTTING RESEARCH IN CONTEXT — REVISITED.

LANCET 2010; 376:10-11

Брадфорда Хилла, приведенные в начале этой главы. Исследователи объяснили, что они начали это исследование потому, что их систематизированный обзор всех существующих на тот момент данных, а также данных о разных применениях этого лекарства в клинической практике показал, что относительно эффекта этого широко применяемого препарата уже были серьезные сомнения.

Они сообщили о том, что зарегистрировали и опубликовали протокол своего исследования в момент его начала. Они описали меры, которые приняли для минимизирования предвзятости, а также для того, чтобы достичь адекватного контроля над возможной случайностью, включив в исследование достаточно большое количество пациентов. Они сообщили о том, что их исследование показало, что стероиды, которые назначали пациентам с серьезными травмами головного мозга, повышают вероятность смерти пациентов. Наконец, и это важно, они обеспечили читателей своего обзора всеми данными, необходимыми для действий,

которые могут предотвратить тысячи смертей от этого широко используемого препарата, потому что они сделали обновление своего первоначального обзора более ранних исследований, включив в него новые данные, полученные уже из своего исследования.

ГЛАВНОЕ

- Одно исследование редко предоставляет такое количество данных, чтобы на их основании можно было сделать правильный выбор лечения
- Оценки сравнительных достоинств альтернативных методов лечения должны включать полный критический обзор всех уже имеющихся надежных данных
- В индивидуальных исследованиях, в которых тестируются виды лечения, должны приниматься меры для того, чтобы снизить влияние предвзятости или случайности, которое может ввести в заблуждение исследователей.
- Если не принимать во внимание данные, полученные из полных обзоров, это повлечет за собой нанесение вреда пациентам и необоснованное расходование ресурсов, выделяемых на здравоохранение и научные исследования

ГЛАВА 9.

ПОМОГАЕТ ЛИ МЕШАЕТ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ?

Теперь вы понимаете, что часто лекарства или методы лечения не оцениваются должным образом, и сомнения относительно их эффектов будут возникать всегда. Напротив, как мы отметили в Главе 5, некоторые мнения, господствующие в медицине, активно мешают работникам здравоохранения, поощряющим пациентов получать более полную информацию об этих эффектах. Как ни странно, системы, регулирующие медицинские исследования в большинстве стран, только усугубляют эту проблему, увеличивая искусственный разрыв между исследованиями и медицинской практикой. Считается, что исследования — область высокого риска, требующая строгого контроля, а рутинное лечение гораздо менее проблематично — даже если пациенты очень рискуют, когда им назначают плохо проверенное или вовсе не проверенное лечение.

КТО ЗАЯВЛЯЕТ, ЧТО МЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОСЯТ ВРЕД ВАШЕМУ ЗДОРОВЬЮ?

«В большинстве дискуссий на тему этики в медицинских исследованиях поднимается вопрос о том, как следует регулировать исследования. Разумеется, медицинские исследования во многих отношениях регулируются гораздо строже, чем медицинская практика. Этих руководств и ограничений так много, что можно подумать, что исследования в области медицины наносят такой же вред вашему здоровью, как курение».

*HOPE T. MEDICAL ETHICS: A VERY SHORT INTRODUCTION.
OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2004, p.99*

Почему принято считать, что медицинские исследования — дело рискованное и требующее особой регуляции, а рутинное, но непроверенное лечение (от которого страдает гораздо больше людей) — нет? Мы не закрываем глаза на случаи нарушений в исследовательской области, включая те, в которых эксплуатирова-

ли пациентов и использовали их в качестве средства для достижения какой-то цели. Действительно, в исследованиях время от времени случаются неудачи и провалы, и вам всегда могут привести в пример какой-нибудь ужасный случай. Кроме того, всегда существует опасность, что когда люди участвуют в исследованиях, их личные интересы будут для исследователей менее важными, чем интересы самого исследования.

Эта ситуация осложняется еще и тем, что у исследователей бывают весьма разные мотивы: если одни проводят исследования с тем, чтобы облагодетельствовать человечество, другие могут иметь вполне меркантильные или карьерные мотивы. А иногда вообще бывает трудно понять, какая мотивировка была у исследователя. Поэтому перспектива участия в исследовании может пугать как пациентов, так и общество. Отчасти и по этой причине уровень регулирования медицинских исследований столь высок.

Независимые комитеты, обычно известные как Комитет по Этике Исследований (RECs в Европе) или Институциональный Обзорный Совет (IRB в США) помогают защитить людей от злоупотреблений, совершаемых «во имя науки». Они рецензируют каждый исследовательский проект и выносят решение, продолжать его или приостановить, и играют важную роль в надзоре над исследованиями и в разъяснениях населению того, что одобренные ими исследования были спланированы прежде всего с учетом интересов людей.

Обычно эти комитеты формируются из волонтеров, в том числе людей, не принадлежащих к медицинскому сообществу. Они работают на добровольных началах, и их труд не оплачивается. Они рецензируют различные виды протоколов исследований (планы исследователей, излагающие их намерения), а также всю информацию, которую должны получить участники исследования. Эти комитеты могут потребовать, чтобы исследователи внесли изменения в протоколы исследований или в информацию для участников. Без одобрения этих комитетов исследования не начнутся. Следовательно, эти комитеты помогают гарантировать, что участники исследований не будут подвергаться ненужному риску и убеждают как участников, так и общественность в том, что вся работа исследователей будет проводиться под жестким контролем.

Исследования подлежат и другим видам регулирования. Законы, которыми регулируются исследования, есть в большинстве стран. Например, все страны Евросоюза должны подчиняться Директивам по Проведению Клинических Испытаний, в которых изложены требования к так называемым «клиническим испытаниям медицинской продукции» — в частности это относится к испытаниям лекарственных препаратов. В нескольких странах есть также регулирующие системы, которые распространяются на большинство видов исследований в здравоохранении. Исследования подчиняются еще целому ряду законов даже тогда, когда эти законы принимались не в первую очередь в отношении медицинских исследований. Например, законы о защите персональных данных в ряде стран распространяются в том числе и на медицинские исследования. В большинстве стран в регулирование исследований вовлечен целый ряд различных организаций.

Проведение исследования подчиняется также профессиональному кодексу врача и различным международным соглашениям. Например, врачи и медсестры работают в соответствии с правилами, изложенными в профессиональных кодексах, существующих внутри медицинской профессии, и если они их нарушат, они рискуют потерять лицензию, или к ним будут применены другие санкции. А международные документы — такие, как Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, устанавливающая этические принципы медицинских исследований с участием людей — имеют очень сильное влияние в установлении стандартов, даже если сами не имеют юридической силы.

Правильно ли системы, регулирующие проведение медицинских исследований, их регулируют?

Несмотря на то, что уровень регулирования внушает доверие, существующие регулирующие системы налагают очень жесткие обязанности на того, кто захочет проверить плохо оцененное лечение вместо того, чтобы просто предложить его пациентам в клинической практике. Во многих странах сама сложность системы, которая включает подчинение законам, наблюдательным агентствам, кодексу поведения и так далее, кажется чрезмерной и отнимающей много времени. Исследователям может понадо-

В ИДЕАЛЬНОМ МИРЕ

«В ИДЕАЛЬНОМ МИРЕ МОЖНО БЫЛО БЫ СОБИРАТЬ ДАННЫЕ ОБ ИСХОДАХ АНОНИМНО (НЕПОСРЕДСТВЕННО ОТ ПАЦИЕНТОВ) И СРАВНИВАТЬ ИХ С ДАННЫМИ, ЗАФИКСИРОВАННЫМИ В ИСТОРИЯХ БОЛЕЗНИ. ИСКЛЮЧЕНИЕМ БЫЛИ БЫ ТОЛЬКО ТЕ ПАЦИЕНТЫ, КТО ОЧЕНЬ ДОРОЖИТ СВОЕЙ ПРИВАТНОСТЬЮ... В ИДЕАЛЬНОМ МИРЕ, КОГДА ПАЦИЕНТУ НАЗНАЧАЮТ КАКОЕ-ТО ЛЕЧЕНИЕ, А У ВРАЧА ЕСТЬ ИСКРЕННИЕ СОМНЕНИЯ В ТОМ, КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛУЧШИМ, ПАЦИЕНТОВ ПРОСТО И ПРОФЕССИОНАЛЬНО РАНОДОМИЗИРОВАЛИ БЫ ДЛЯ КАКОГО-ТО ОДНОГО ВИДА ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДАЛИ БЫ ЗА ЕГО ДЕЙСТВИЕМ. В ИДЕАЛЬНОМ МИРЕ ЭТИ ПОНЯТИЯ БЫЛИ БЫ ТАК РУТИННО ВСТРОЕНЫ В НАШЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТОМ, КАКИМ ДОЛЖНО БЫТЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ЧТО ПАЦИЕНТЫ ВОСПРИНИМАЛИ БЫ ЭТО КАК САМО СОБОЙ РАЗУМЕЮЩЕЕСЯ».

GOLDACRE B. PHARMACO-EPIDEMIOLOGY WOULD BE FASCINATING ENOUGH EVEN IF SOCIETY DIDN'T MANAGE IT REALLY BADLY. THE GUARDIAN, 17 JULY 2010.

AVAILABLE ONLINE: WWW.BADSCIENCE.NET/2010/07/PHARMACO-EPIDEMIOLOGY-WOULD-BE-FASCINATING-ENOUGH-EVEN-IF-SOCIETY-DIDN-T-MAGAE-IT-REALLY-REALLY-BADLY

биться получить множество разрешений от разных организаций, чьи требования подчас противоречат друг другу.

Кроме того, в целом эта система может отпугнуть исследователя и задержать накопление информации, которая могла бы всем пойти на пользу. Например, несмотря на то, что законы о защите персональных данных и конфиденциальности были приняты с лучшими намерениями, они сделали для ученых очень затруднительным сбор рутинных данных из историй болезни, из которых можно было бы установить побочные эффекты видов лечения. А у исследователей, которые планируют клинические испытания, может уйти несколько лет, на то, чтобы пройти путь от зарождения идеи об исследовании до рекрутирования первого пациента. И даже тогда рекрутирование участников испытания может задержаться из-за необходимости выполнить требования регулирующих органов. А пока ученые пытаются пробиться через эти препятствия, страдают и умирают люди.

На практике же это означает, что клиницисты могут назначать непроверенные виды лечения пациенту, если пациент дает свое согласие на это, а рекомендуемый вид лечения назначается в контексте «рутинной» клинической практики. И наоборот,

ПРЕДВЗЯТАЯ ЭТИКА

«Если клиницист пробует какое-то новое лечение с намерением хорошо его изучить, оценить исходы и опубликовать результаты, это значит, что он (или она) проводит исследование. Считается, что объекты [sic!] такого исследования нуждаются в особой защите. Протокол исследования должен получить заключение Институционального Обзорного Совета (IRB) [эквивалента европейского Независимого Комитета по Этике Исследований]. Будет тщательно изучен документ об информированном согласии участника исследования, и проводить исследование могут запретить. А клиницист может попробовать назначить новое лечение, вовсе не собираясь его изучить, а только лишь потому, что он верит в то, что оно поможет больному. В этой ситуации назначение нового препарата или вида лечения не является исследованием, оно не нуждается в одобрении Комитета по Этике, а согласие пациента может быть получено, и все, чем рискует лечащий врач — быть обвиненным в преступной небрежности.

Может показаться, что пациенты во второй ситуации (когда лечение назначается без исследования) находятся в ситуации более высокого риска, чем пациенты в первом случае (когда они участвуют в клиническом испытании). В первом случае врач поступает правильнее с точки зрения этики. Он дает оценку лечению, а во втором случае врач назначает лечение, основываясь лишь на своих субъективных ощущениях. Тем не менее, поскольку цель этических кодексов — защита пациента и разработка положений, которые можно обобщить, получается, что они регулируют действия ответственного исследователя и никак не регулируют действия безответственного авантюриста».

Lantos J. ETHICAL ISSUES — HOW CAN WE DISTINGUISH CLINICAL RESEARCH FROM INNOVATIVE THERAPY? AMERICAN JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY 1994; 16: 72-75

проведение любого исследования того же вида лечения для того, чтобы дать ему надлежащую оценку, будет означать прохождение длительного процесса регулирования и согласований. Поэтому клиницистов не поощряют получить объективную оценку, и они продолжают делать назначения, не пытаясь разрешить свои сомнения относительно видов лечения.

Система, регулирующая исследования, чрезмерно озабоченная минимизацией риска и защищающая потенциальных участников исследований, стала гиперзащитной и не учитывает то, что

пациенты и общество в целом все больше вовлекаются в научный процесс как заинтересованные партнеры (см. Главу 11). Однако кое-что вселяет надежду. Регуляторы медицинских исследований начинают признавать, что подход «один размер подходит всем» к обзорам, посвященным этической стороне медицинских исследований, возможно, избыточен.¹ Например, в Великобритании сейчас изучают так называемые процедуры «пропорционального обзора» с целью определить, можно ли к научным работам, которые не затрагивают существенных этических проблем, применять упрощенный и ускоренный процесс рецензирования.

Информирование и согласие участников исследования

Требования к предоставлению участникам исследования информации и получения от них согласия для участия в нем — один из способов, с помощью которых регулирующая система работает скорее для того, чтобы не поощрять, а отпугивать специалистов, которые стремятся разрешить сомнения относительно каких-то видов лечения. Важно и правильно с точки зрения этики учитывать интересы всех, кто в настоящее время получает какое-то лечение, а не только тех, кто принимает участие в контролируемом испытании.² Поэтому стандарт информированного согласия для назначения лечения должен быть один, независимо от того, участвует ли пациент в исследовании для получения формальной оценки лечения или находится вне его контекста. Для того, чтобы прийти к решению, которое не противоречит ценностям и предпочтениям пациента, он должен получить такой объем информации, какой он хочет получить и именно тогда, когда хочет.

Когда лечение назначается в режиме стандартной медицинской практики, учитывается, что у людей могут быть индивидуальные предпочтения и требования, которые со временем могут измениться. Также учитывается то, что люди разнятся не только в том, сколько и какой информации они хотят получить, но также в том, насколько они способны понять всю информацию в отпущенное им для этого время. Степени волнения и страха у людей тоже различные. Медработников поощряют помогать пациентам делать выбор лечения, учитывая желания каждого конкретного пациента.

ПЕРЕОСМЫСЛИВАЯ ПОНЯТИЕ «ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ»

«Появилось мнение о том, что информированное согласие не является главным условием хорошей биомедицинской практики, и ...попытки сделать его таковым не являются ни необходимыми, ни достижимыми. Мы надеемся, что жесткие условия для получения информированного согласия, которые были созданы за последние 50 лет, будут реформированы и упрощены за более короткий срок».

MANSON NC, O'NEILL O. RETHINKING INFORMED CONSENT IN BIOETHICS. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 2007, p200.

Однако за предоставлением информации потенциальным участникам исследований надзирают регулирующие агентства, которые часто настаивают на наиболее полной подаче всей потенциально релевантной информации на этапе, когда людей еще только приглашают принять участие в исследовании. Это может напрасно расстроить, озадачить и отпугнуть людей, которые привыкли считать, что «пусть решит врач», или вызовет у них ненужную нервозность.³

Клиническое испытание кофеина у преждевременно родившихся младенцев, о котором мы писали в Главе 5, является яркой иллюстрацией того, как настаивая на том, чтобы кандидаты на участие в исследовании предоставили как можно более полную информацию о себе, можно нанести им вред. Для исследования эффекта кофеина было рекрутировано более 2000 преждевременно родившихся младенцев по всему миру. Но на это ушел лишний год, потому что процесс набора кандидатов шел медленно. Особенно медленно он шел в Великобритании, где несколько медицинских центров вышли из исследования из-за того, что процесс утверждения кандидатов затягивался. К тому же Этический комитет настаивал на том, чтобы родителям этих младенцев разъяснили, что кофеин может вызывать припадки у детей — тогда как это осложнение наблюдалось только лишь при увеличении дозы в 10 раз. А родители, получив пугающую информацию, которая на самом деле была лишней, боялись принимать участи в испытании. Если бы дети, которых приглашали принять участие в ис-

следования, получали бы стандартную дозу лекарства, припадков у них не было бы.

Данных о том, что широко продвигаемые виды регулирования исследований приносят больше пользы, чем вреда, мало.⁴ а имеющиеся данные очень настораживают. Например, в исследованиях, оценивающих эффекты лечений, которые следует назначать без промедления, требование соблюсти «ритуал» получения информированного согласия может привести к неоправданной смерти, а также к недооценке эффектов лечения.⁵

Получение согласия – это вмешательство в сфере здравоохранения, которое может принести больше вреда, чем пользы. Подобно эффектам других вмешательств, которые делаются с самыми добрыми намерениями, его эффекты должны быть точно определены. Упомянутые летальные исходы могли бы не случиться, если бы тогда сообщество по этике проведения исследований взяло на себя ответственность предоставить веские доказательства того, что предлагаемое лечение скорее принесет пользу, а не вред.

Разумный подход к информированному согласию в хорошей медицинской практике

«Чего не хватает в дебатах вокруг информированного согласия — это истинной природы понимания пациента, того, какую информацию он хочет получить и как быть с пациентами, которые хотят знать только минимум. Работ, в которых давалась бы оценка понимания пациентами предоставляемой им информации, немного. Трудности, с которыми сталкиваются клиницисты, связаны с тем, как узнать, какой объем информации, предоставленной пациентам и их родственникам, они поняли правильно. На их понимание влияет то, кто дает им эту информацию, как им это объясняют, а также время и обстановка, необходимые для усвоения этой информации. Патерналистский подход в медицинской практике недопустим; разумный подход — все объяснять доступным языком, приспосабливать то, что вы разъясняете, к нуждам пациента, и проверять, как он это понял — вот что необходимо в медицинской практике».

*GILL R. HOW TO SEEK CONSENT AND GAIN UNDERSTANDING.
BMJ 2010; 341:c4000.*

Гибкий подход к предоставлению информации потенциальным участникам испытаний, признание того, что доверие между клиницистом и пациентом является основой любой успешной консультации, лучше жесткого стандартизированного подхода. Но из-за того, что в исследование вмешиваются регулирующие системы и органы, клиницисты в настоящее время не могут выбирать, как объяснять пациентам про исследования. Кроме того, они не могут рассказывать пациентам о своих сомнениях относительно предстоящего исследования. Например, как мы уже писали в Главе 5, клиницисты, набирающие пациентов для участия в клиническом испытании, часто испытывают неловкость, когда им приходится сказать: «Я не знаю, какое лечение лучше», а пациенты часто не хотят услышать такое заявление. Поэтому и врачи и пациенты должны понимать, что сомнения действительно имеют право на существование, а также лучше понимать, зачем нужны исследования (См. Главу 11).

«АКАДЕМИЧЕСКИЕ ШТУЧКИ» ИЛИ РАЗУМНЫЙ ВЫБОР?

«Двенадцать лет тому назад я перешла границу, отделяющую клинициста от пациента, когда, в возрасте 33 лет, у меня обнаружили рак молочной железы. Тогда я писала диссертацию о проблемах рандомизированных контролируемых испытаний, чтобы определить эффективность лечения в моей области — ортодонтии. В ходе исследования я поняла значение участия пациентов в клинических испытаниях и, по иронии судьбы, узнала о том, что единого мнения о необходимости лечения молодых женщин с раком молочной железы на ранней стадии нет. Поэтому когда мне поставили этот диагноз, я спросила своего консультирующего врача, есть ли какое-то рандомизированное испытание, в котором я могла бы участвовать. Его ответ поверг меня в шок. Он ответил: «Зачем вам эти академические штучки? Они только помешают вам получить лучшее лечение». Но какое лечение было лучшим? Конечно, я этого не знала, и конечно понимала, что у специалистов нет определенного мнения насчет того, какое лечение рака молочной железы у женщин моложе 50 лет в ранней стадии было на тот момент оптимальным. Что же мне было делать?»

*HARRISON J. TESTING TREATMENTS FOR CLINICAL RESEARCH.
LANCET 2006; 368: 909-10.*

Чего не могут сделать регулирующие системы

Несмотря на то, что регулирующие системы налагают на исследования жесткие требования еще до их начала, есть многое, чего они не могут сделать или не делают хорошо. Множество систем не могут решить, какое исследование действительно необходимо – например, они не требуют от исследователей продемонстрировать, что они тщательно проработали уже имеющиеся данные по заявленной теме исследования (См. главу 8 о том, почему так важны систематические обзоры).

Кроме того, большинство усилий по регулированию исследований направлено на стадию стартапа (т.е. начальную), когда упор делается на контроль над отбором участников исследования. Однако усилий по мониторингу уже начатых исследований и по контролю над тем, чтобы исследователи публиковали свои результаты сразу по их завершению, (а иногда они не публикуются вообще), в которых сообщалось бы, насколько исследованию удалось снизить неопределенность, на удивление мало.

Что должны обеспечить правила, регулирующие исследования

«Если эксперты по этике и прочие эксперты хотят что-то подвергнуть критике в клинических испытаниях, они должны обращать внимание на работы, научно несостоятельные — так сказать, «изобретение пороха», на неоправданные выводы и примеры неправильного использования ресурсов. Существующая дискуссия часто не приводит к пониманию того, для чего нужны клинические испытания. А они нужны для того, чтобы убедиться в том, что исследуемый вид лечения безопасен, и еще в том, что его действие лучше, чем действие какого-то другого вида лечения. В этике не бывает коротких путей. Их нет и в клинических испытаниях.

ASHCROFT R. GIVING MEDICINE A FAIR TRIAL. BMJ 2000; 320-1686

Когда нас приглашают принять участие в исследованиях об эффектах лечения, мы должны быть, во-первых, уверены, что эти исследования необходимы, и во-вторых — в том, что наше участие в них пойдет всем нам на пользу. Регулирующим органам

необходимо приложить гораздо больше усилий, чтобы убедить нас и в первом и во втором. Необходимо разрушить ненужные барьеры, стоящие на пути объективного исследования, направленного на разрешение вопросов, которые важны для пациентов. В обществе растет осознание того, что проверка видов лечения — дело, нужное всем. Есть вероятность того, что наши голоса будут услышаны, а системы регулирования исследований станут более совершенными по мере того, как пациенты и общество в целом будут использовать возможности, которые сейчас им предоставляются для участия в планировании и проведении исследований (См. Главу 11).

ГЛАВНОЕ

- Регуляция организации и проведения исследований избыточно сложна
- Существующие в наше время системы регуляции не поощряют проведение объективных исследований, которые помогли бы усовершенствовать саму систему здравоохранения
- Несмотря на строгие регулирующие требования, предъявляемые исследователям, они мало способствуют тому, чтобы определить, насколько предложенные исследования необходимы в медицинской практике
- Регуляция исследований мало способствует мониторингу уже разрешенных исследований и дальнейших наблюдений за пациентами

ГЛАВА 10.

ИССЛЕДОВАНИЯ: ХОРОШИЕ, ПЛОХИЕ И НЕНУЖНЫЕ

В предыдущих главах нам было важно показать, почему исследования лекарств или методов лечения должны быть правильно спланированы и направлены на получение ответов на вопросы, которые действительно волнуют пациентов и общество. Когда все это так, можно гордиться полученными результатами и — даже если не оправдались надежды на ожидавшуюся пользу от исследуемого лекарства или метода лечения — испытать удовлетворение, потому что исследование позволило что-то лучше понять, а какие-то сомнения минимизировать.

Несмотря на то, что в большинстве своем исследования в области здравоохранения доброкачественные и постоянно совершенствуются, поскольку проводятся согласно плану и соответствуют стандартам отчетности¹, по разным причинам не прекращается проведение и публикация недоброкачественных и просто ненужных исследований. А что касается постоянных заявлений о том, что «необходимо проводить больше исследований», на самом деле было бы правильнее делать их меньше, но направить их именно на нужды пациентов, а также помочь убедить общество в том, что проводить исследования правильно и необходимо. Эти вопросы мы и рассмотрим в десятой главе.

Хорошие исследования

И н с у л ь т

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и длительной инвалидности. Смертельный исход от первого инсульта находится в диапазоне от одного до двух случаев из шести, а при последующих инсультах повышается до четырех из шести. Одной из главных причин инсульта является сужение (стеноз) сонной артерии, которая подает кровь к головному мозгу. Атеросклеротическая бляшка, которая развивается внутри сонной артерии, иногда отрывается, блокирует более мелкие артериальные сосуды мозга и вызывает инсульт, то есть омертвление участков мозга.

В 1950-е годы хирурги стали делать операцию по удалению таких бляшек, которая называется эндаректомией сонной артерии. Существовало мнение (и надежда), что хирургическое вмешательство снижает риск инсульта. Но как при всякой операции, в этой хирургической процедуре существует также и риск осложнений.

Несмотря на то, что популярность эндаректомии сонной артерии росла, к рандомизированным испытаниям для оценки рисков и пользы от этой операции приступили только в 1980-е годы. Безусловно, получение этой информации было жизненно важным и для пациентов и для их лечащих врачей. С участием пациентов, у которых уже имелись симптомы сужения сонной артерии (микроинсульт или симптомы, похожие на инсульт) были проведены два исследования — одно в Европе, другое в Северной Америке. Задачей этих исследований было сравнить хирургическое вмешательство с лучшим из доступных методов нехирургического лечения. В этих длительных исследованиях приняли участие несколько тысяч пациентов. Результаты, опубликованные в 1990-х годах, показали, что хирургический метод может снизить риск инсульта и смерти, но успех зависит от степени сужения сонной артерии. Пациентам со сравнительно небольшим сужением хирургическое вмешательство нанесло вред, потому что инсульт может наступить как раз от самой операции. Эти важные выводы имели прямое отношение к клинической практике.^{2,3}

Преэклампсия у беременных

Следующий выдающийся пример хорошего исследования относится к беременным женщинам. Во всем мире каждый год умирают около 600 000 женщин от осложнений, связанных с беременностью. Большинство этих смертей происходит в развивающихся странах, а многие связаны с конвульсиями (судорогами) в период беременности — состояния, известного как эклампсия. Эклампсия — разрушительное заболевание, которое может привести к гибели и матери и плода. У женщин с симптомами преэклампсии (также известной как токсэмия) отмечается высокое артериальное давление и наличие белка в моче.

В 1995 году исследования показали, что повторные судороги у женщин с эклампсией можно предотвратить с помощью инфузий сульфата магнезии, простого и недорогого лекарства. То же

Мое участие в исследовании «MAGPIE»

«Мне действительно повезло, что я приняла участие в этом важном испытании. На 32-й неделе беременности у меня появились отеки, которые усиливались. В конце концов, мне поставили диагноз «преэклампсия», и на сроке беременности в 38 недель меня поместили в стационар. Мой ребенок родился с помощью кесарева сечения, и, к счастью, мы оба полностью выздоровели. Преэклампсия — опасное осложнение, и я очень надеюсь, что результаты этого исследования пойдут на пользу женщинам с таким же заболеванием».

КЛЭР Жиль, участница программы «MAGPIE»

MRC NEWS RELEASE. MAGNESIUM SULPHATE HALVES RISK OF ECLAMPSIA AND CAN SAVE LIVES OF PREGNANT WOMEN. LONDON: MRC, 31 MAY 2002

самое исследование показало, что сульфат магnezии работает для купирования конвульсий лучше других антиконвульсивных препаратов, в том числе и более дорогих. Поэтому для исследователей было важно определить, может ли сульфат магnezии действительно предотвратить конвульсии у женщин с преэклампсией.

Исследование «MAGPIE», задачей которого было дать ответ на этот вопрос, стало большим достижением. В нем приняли участие более 10 000 беременных женщин с диагнозом преэклампсия из 33 стран в разных частях света. Половине пациенток, участвовавших в этом испытании, делали инфузии сульфата магnezии, а другой половине — инфузии плацебо. Исследование «MAGPIE» дало четкие и убедительные результаты. Оно показало, что сульфат магnezии более чем на половину снижает риск конвульсий. Кроме того, хотя это лечение и не очевидно снижало показатель смертности у новорожденных, были получены данные о том, что оно может снизить риск смерти матери. И, за исключением незначительных побочных эффектов, сульфат магnezии не наносил вреда ни матери, ни ребенку.^{4,5}

Вич инфекция у детей

Результаты еще одного хорошего исследования внесли существенные перемены в судьбы детей, зараженных ВИЧ (вируса иммунодефицита), который является причиной СПИДа. В конце

2009 года цифры, полученные из программы UNSAIDS (объединения организаций ООН, созданного для всесторонней скоординированной борьбы в глобальном масштабе с эпидемией ВИЧ и СПИДа), показали, что всего в мире 2,5 миллиона ВИЧ-инфицированных детей; 2,3 миллиона из них — жители Африки южнее Сахары. Ежечасно от СПИДа умирает примерно 30 детей.⁶ Частой причиной смерти являются инфекции — такие, как пневмония — которые связаны с ослабленной иммунной системой у этих детей. Антибиотик ко-тримаксазол (бисептол) — это доступный и недорогой препарат, который используют на протяжении многих лет для лечения детей и взрослых с легочными инфекциями, не связанными со СПИДом. Исследования с участием взрослых с ВИЧ подтвердили, что он снижает вероятность других осложнений от бактериальных инфекций.⁷

Когда предварительно полученные данные показали, что с помощью ко-тримаксазола можно также снизить количество инфекций у детей с ВИЧ, группа британских исследователей, объединившись с коллегами из Замбии, поставила задачу определить в рамках большого исследования эффекты ко-тримаксазола при использовании его в качестве возможного профилактического средства. Клиническое испытание, начавшееся в 2001 году, продолжалось на протяжении двух лет. В нем сравнивали эффект антибиотика с эффектом плацебо более чем у 500 детей. Результаты были получены раньше, чем ожидалось, и показали, что этот препарат снижает смертность, связанную со СПИДом, на 43% (74 случаев смерти в группе, получавшей ко-тримаксазол в сравнении со 112 смертельными исходами в группе плацебо), а также снижает необходимость госпитализации. На этом этапе независимый комитет, наблюдавший над проведением испытания, порекомендовал его приостановить, так как положительные результаты были самоочевидными.

Одним из быстро полученных результатов было то, что всем детям, участвовавшим в этом испытании, назначили ко-тримаксазол в рамках государственной программы, созданной по инициативе правительства Замбии. Более значимым последствием было то, что Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ быстро изменили свои рекомендации для лечения детей с ВИЧ.^{8,9}

Эти организации по сей день рекомендуют ко-тримаксазол таким детям как недорогое, спасающее жизнь и безопасное средство.¹⁰

Плохие исследования

Психиатрические расстройства

К сожалению, исследования не всегда проводятся хорошо или не всегда являются полезными. Возьмем, к примеру, такое печально известное расстройство, как поздняя (тардивная) дискинезия. Это — серьезное осложнение, развивающееся в результате длительного приема нейролептиков (антипсихотических препаратов), которые прописывают при психических расстройствах, в частности, при шизофрении. Самыми ярко выраженными симптомами тардивной дискинезии являются произвольные повторяющиеся движения, производимые ртом и мышцами лица — гримасы, чмоканье, частое высовывание языка и фырканье. Иногда эти гримасы сопровождаются хаотичным произвольным подергиванием рук и ног (тиком). Один из пяти пациентов, принимающих нейролептик в течение более чем трех месяцев, испытывает эти побочные эффекты.

В 1990-х годах группа исследователей начала систематический обзор исследований о том, какие препараты назначали на протяжении последних 30 лет пациентам, у которых развилась тардивная дискинезия.

В 1996 году ученые были весьма удивлены, обнаружив более 500 рандомизированных испытаний, в которых исследовали более 90 различных лекарственных препаратов. Однако ни одно из этих исследований не дало полезных данных. В некоторых из них участвовало слишком мало пациентов, чтобы можно было получить достоверные результаты; в других лечение проводили так недолго, что исследования вообще не имели никакого смысла.¹¹

Затем члены все той же группы исследователей опубликовали обширный обзор содержания и качества проведенных рандомизированных испытаний, имевших отношение к шизофрении в целом. Они просмотрели протоколы 2000 таких испытаний, и результаты их разочаровали. На протяжении многих лет ле-

карственные препараты, которые назначали больным шизофренией, бесспорно, улучшали прогноз для таких больных, но лишь в некотором отношении. Например, большинство таких больных сейчас могут находиться дома и в обществе среди здоровых людей. Однако в 1990-е годы (и по-прежнему сегодня) большинство препаратов испытывали на пациентах, находящихся в стационаре, поэтому их эффект в отношении пациентов, находящихся вне больницы, оставался неопределенным. К тому же поражало и отсутствие последовательности в оценках исходов лечений. Исследователи обнаружили, что в испытаниях было протестировано более 600 методов лечения — в основном, это было назначение лекарственных препаратов наряду с психотерапией — однако для оценки результатов использовалось 640 различных методов, а 369 из них применяли только в единичных исследованиях. Поэтому сравнение результатов различных испытаний было серьезно затруднено, а результаты в конечном счете не смогли оценить ни врачи, ни пациенты. В списке других проблем исследователи назвали испытания, которые были слишком малы по количеству участников или же проводились так недолго, что не могли дать значимых результатов. А новые лекарственные интервенции — даже в тех случаях, когда были доступны лучше переносимые препараты — часто сравнивали с недопустимо большими дозами какого-нибудь препарата, о побочных эффектах которого было хорошо известно. Безусловно, эти испытания нельзя назвать объективными. Авторы этого обзора пришли к заключению: несмотря на то, что исследования проводились в течение 50 лет, их сомнительное качество, краткий период наблюдений и их ограниченное применение в клинике требует новых, хорошо спланированных, правильно проведенных и компетентно проанализированных испытаний, посвященных этой проблеме.¹²

Эпидуральная анестезия при родах

О том, как важно давать оценку исходам лечений, имеющих значение для пациентов, хорошо видно из приведенного ниже отрицательного примера: испытания эпидуральной анестезии — вида лечения, которое назначают женщинам для облегчения боли при родах.

В 1990-е годы исследователи сделали обзор контролируемых испытаний, в которых сравнивались эффекты эпидуральной анестезии с другими видами анестезии, назначаемыми при родах. Они определили, что несмотря на то, что из нескольких миллионов женщин, которым предлагали эпидуральную блокаду, на протяжении более 20 лет в относительно объективных сравнениях с другими формами анестезии участвовали меньше 600 пациенток. Было обнаружено 9 таких сравнительных исследований, которые можно было с уверенностью проанализировать. Обычно сравнивали уровни гормонов, которые, как считалось, являются показателями стресса при родах. В центре внимания некоторых исследований были также исходы у новорожденных. Однако во всех этих исследованиях, за исключением двух, отсутствовали сравнения того, как сами женщины ощущают боль при родах. Другими словами, люди, которые проводили испытания, главным образом проглядели исход, который несомненно был самым важным для пациенток — насколько эффективно этот метод обезболивания уменьшает болевые ощущения при родах.¹³

Ненужные исследования

Респираторные заболевания у недоношенных младенцев

Некоторые исследования нельзя назвать ни хорошими, ни плохими — они просто не нужны. Один пример таких исследований касается недоношенных младенцев.

Легкие преждевременно родившихся детей могут быть незрелыми. Это несет риск угрожающих жизни осложнений — таких, как респираторный дистресс: синдром новорожденных (РДСН). К началу 1980-х годов имелись исчерпывающие данные о том, что назначение стероидных препаратов беременным женщинам, у которых есть риск преждевременных родов, снижает вероятность респираторного синдрома и смертности у новорожденных. Однако на протяжении последующих десятилетий продолжали проводить испытания, в которых стероиды сравнивали с плацебо или с отсутствием лечения. Если бы систематически делались обзоры результатов более ранних испытаний и были бы объединены с помощью мета-анализа (См. Главы 7 и 8), вряд ли понадобилось

бы начинать новые исследования. Сводные данные показали бы, что в них просто нет необходимости. Поэтому ненужные испытания привели только к тому, что половина пациентов в группе риска не получила эффективного лечения.

И н с у л ь т

Еще одним примером ненужного исследования является лечение инсульта лекарственным препаратом нимодипин (препарат из группы антагонистов кальция). Это также произошло потому, что не были собраны и проанализированы данные о результатах всех предыдущих исследований.

Если бы была возможность минимизировать объем повреждений головного мозга у пациентов с инсультом, у них бы снизилась вероятность инвалидности. Начиная с 1980-х годов, с этой целью проводились испытания нимодипина с участием пациентов (после того, как были получены обнадеживающие результаты из экспериментов на животных). Несмотря на то, что клиническое испытание, проведенное с участием пациентов с инсультом, опубликованное в 1988 году, показало, что эффект нимодипина благоприятный, результаты, полученные из некоторых новых испытаний нимодипина и других антагонистов кальция, оказались спорными. Когда в 1999 году был сделан систематический обзор накопленных данных клинических испытаний, в которых участвовало более 8000 пациентов, никаких благоприятных свойств этих препаратов обнаружено не было.¹⁴ Как такое могло произойти? Ведь применение нимодипина основывалось на убедительных научных данных.

В свете результатов исследований с участием реальных пациентов также впервые были тщательно изучены данные более ранних экспериментов, проведенных на лабораторных животных. И только тогда, когда были систематизировано изучены эти данные, стало ясно, что план экспериментов на животных был плохо продуман, а на результаты повлияли предвзятые мнения. Следовательно, доверять им было нельзя. Другими словами, убедительного оправдания для проведения испытаний с участием пациентов с инсультом не было с самого начала.¹⁵

Апротинин: его эффект на кровотечение во время хирургической операции и после нее

Соучастниками проведения ненужных исследований являются все: и организации, финансирующие исследования, и академические учреждения, и сами исследователи, а также комитеты по этике исследований и научные журналы. Как мы объяснили ранее в Главе 8 и как видно из двух приведенных примеров ненужных исследований, новые исследования не должны планироваться и начинаться без систематических обзоров. Они покажут, что уже известно из проведенных ранее исследований.

В 2005 году результаты анализа контролируемых испытаний лекарственного препарата апротинина, который должен снижать кровотечение во время хирургической операции и после нее, были шокирующими. Апротинин действительно работает. Но исследователей шокировало то, что в течение длительного времени, даже после того, как накопились убедительные доказательства того, что этот препарат существенно снижает необходимость переливаний крови, контролируемые испытания все еще продолжались.¹⁶ К моменту проведения анализа клинических испытаний уже были опубликованы отчеты о 64-х испытаниях. В период между 1987 и 2002 годами количество проведенных ранее отчетов об испытаниях апротинина, на которые ссылались последующие отчеты, упало с 33% до 10% в более поздних отчетах. Только 7 из 44 последующих отчетов содержали ссылки на отчет о самом крупном испытании (которое было в 28 раз больше размеров медианного испытания). Ни один из отчетов не содержал ссылок на уже имевшиеся систематические обзоры этих испытаний, опубликованные в 1994 и 1997 годах.

Как отметили авторы анализа, известно, что наука кумулятивна, и, тем не менее, многие исследователи не применяют научный подход к накоплению данных. Не только большинство новых исследований не планируется с учетом систематических обзоров уже существующих данных, но и новые данные включаются в такие обзоры очень редко (см. Главу 8).

Искажение приоритетов исследований

Для большинства организаций, спонсирующих биомедицинские исследования, а также для большинства исследователей, проводящих их, задача, которую они ставят, проста: предоставить информацию, полезную для улучшения здоровья людей. Но какие именно отчеты о биомедицинских исследованиях, миллионы которых публикуются ежегодно, на самом деле вносят важный вклад в это важное дело?

Вопросы, важные для пациентов

Исследователи из Бристоля решили поставить фундаментальный вопрос: «До какой степени исследования, посвященные остеоартриту коленного сустава, решают вопросы, важные для пациентов с этим заболеванием и для лечащих врачей?»¹⁷ Они начали с того, что для обсуждения этой проблемы сформировали четыре группы: пациентов, ревматологов, физиотерапевтов и врачей общей практики. Эти группы были едины в своем стремлении четко заявить, что они больше не хотят проведения испытаний, спонсированных фармацевтическими компаниями, в которых сравниваются какие-то другие нестероидные противовоспалительные препараты (группа лекарств, в которые, к примеру, входит ибупрофен), и плацебо. Вместо испытаний лекарственных препаратов пациенты хотели получить объективную оценку эффективности физиотерапии и хирургического вмешательства, а также получить оценку стратегий, обучающих пациентов, как им сосуществовать и как справляться с этим хроническим, ограничивающим активность и часто болезненным заболеванием. Безусловно, такие формы лечения и последующего наблюдения этого заболевания не так впечатляют, как лекарственные препараты, которые приносят коммерческую выгоду, поэтому немедикаментозным методам часто не уделяют должного внимания.

Какие другие области исследования терапевтических методов могли бы — если бы им дали подобную оценку — обнаружить подобные несоответствия между вопросами об эффектах лечения, важных для пациентов и клиницистов, и теми, к которым обращаются исследователи? К сожалению, такой разницей скорее является правилом, чем исключением из него.^{18, 19, 20, 21}

Незначительные изменения в формулах лекарственных препаратов редко приводят тому, что эти препараты приобретают новые, более полезные свойства, однако исследования такого типа доминируют не только в исследованиях артрита, но также и других хронических заболеваний. Какое расточительство ресурсов!

Кто решает, что нужно исследовать?

Безусловно описанную выше ситуацию нельзя считать удовлетворительной. Но как же она возникла? Одна из причин: то, что начинают изучать исследователи, оказывается искаженным привнесенными факторами.²² Например, фармацевтическая индустрия проводит исследования для достижения своей основной цели — выполнить главное обязательство перед акционерами: добиться прибыли. Ее ответственность перед пациентами и клиницистами стоит на втором месте. Бизнесом движут большие рынки сбыта — например, женщины, которые решают, делать ли им гормонозаместительную терапию, или люди с депрессиями, тревожными состояниями или просто люди недовольные жизнью, или же люди, которые вынуждены жить с хроническими болями. Такой коммерциализованный подход очень редко в последние годы приводил к появлению действительно важных новых видов лечения даже для борьбы с распространенными болезнями «массового медицинского рынка». Скорее происходит другое: фармацевтическая индустрия производит много очень похожих друг на друга средств — так называемых препаратов «и я тоже». По сути дела они являются разновидностями одного препарата. Неудивительно, что фармацевтическая индустрия все больше средств вкладывает не в исследования, а в маркетинг.

Так как же фармацевтическая индустрия убеждает врачей выписывать новые виды лекарств вместо уже существующих менее дорогих альтернатив? Обычная стратегия — заказывать многочисленные небольшие исследования, которые покажут, что новые препараты лучше, чем отсутствие лечения вместо того, чтобы сравнивать новые препараты со старыми. К сожалению, фармацевтическая индустрия без труда находит врачей, которые соглашаются подобрать пациентов для участия в таких бесполезных проектах. Обычно все заканчивается тем, что те же самые

Влияние лекарств типа «и я тоже»

«В Британской Колумбии (Канада) большая доля (80%) роста трат бюджета в период между 1996 и 2003 годами объяснялась тем, что появились новые патентованные лекарственные средства, которые не представляли собой существенного улучшения менее дорогих альтернатив, уже имевшихся до 1990-х годов. Растущая стоимость новых препаратов, так называемых «и я тоже», значительно превышала стоимость их конкурентов, проверенных временем, и нуждается в тщательной проверке. Подходы к определению стоимости лекарств — такие, как те, которые применяли в Новой Зеландии, помогут сэкономить средства бюджета, которые могут пойти на другие траты в здравоохранении, важные для сохранения жизни. Например, в Британской Колумбии можно было сэкономить 350 миллионов канадских долларов (то есть 26% от общих расходов бюджета на лекарства, которые выписывают врачи), если бы на половину так называемых «и я тоже» препаратов, закупленных в 2003 году, была определена цена, адекватная цене их альтернатив. Такая экономия дала бы возможность платить зарплату более тысяче новых врачей, которых всегда не хватает.

Учитывая, что в список 20 самых употребляемых препаратов в глобальных продажах входят новые патентованные версии давно утвердивших себя препаратов ... можно предположить, что препараты «и я тоже» доминируют также в расходах, выделяемых бюджетами большинства развивающихся стран».

MORGAN SG, BASSETT KL, WRIGHT JM ET AL. 'BREAKTHROUGH' DRUGS AND GROWTH IN EXPENDITURE ON PRESCRIPTION DRUGS IN CANADA. BMJ 2005; 331: 815-6.

врачи потом назначают своим пациентам именно эти препараты, испытания которых были проведены таким способом.²³ К тому же организации, выдающие лицензии на использование лекарственных препаратов в практике, часто усугубляют эту проблему, настаивая на том, чтобы новые препараты сравнивали не с теми, которые уже существуют, а с плацебо.

Другая стратегия — это участие так называемых «литературных рабов» (наемных писателей) в продвижении новых видов лечения. Множество людей наверняка встречались с «автобиографиями знаменитостей», написанные таким способом. Такие материалы, написанные наемными «писателями», проникают даже в академические публикации — а их последствия потенциально

Врачи и фармацевтические компании

«Никто не знает, сколько средств фармацевтические компании тратят на вознаграждение врачей, но я определяю это по данным годовых отчетов девяти крупнейших фармакологических компаний США: общая сумма достигает десятков миллиардов долларов ежегодно. Благодаря этому фармацевтическая индустрия приобрела огромный контроль над тем, как практикующие врачи оценивают и используют ее продукцию. Ее обширные связи с врачами и, в частности, с руководством престижных медицинских факультетов влияют на результаты исследований, медицинскую практику, и даже на определение того, что и как называть заболеванием».

*ANGELL M. DRUG COMPANIES AND DOCTORS: A STORY OF CORRUPTION.
NEW YORK REVIEW OF BOOKS, JANUARY 15, 2009*

опасны. Иногда фармацевтическая компания нанимает профессиональное пиар агентство написать статьи, которые представляют некий продукт, произведенный ими, только в хорошем свете. Когда статья написана, под ней просят поставить свою подпись какого-нибудь известного ученого — «медицинское светило». Затем статью посылают для опубликования в научный журнал. Для достижения этой цели особенно популярны статьи-комментарии. Фармацевтическая индустрия также ориентируется на приложения к научным журналам — отдельные публикации в виде брошюр, которые выходят под маркой какого-то авторитетного журнала, а на самом деле часто спонсируются фармацевтическими компаниями и рецензируются не так строго, как сам журнал.²⁴ Маркетинговые «послания», созданные и продвигаемые такими способами, привели к тому, что достоинства многих продуктов превозносятся, а вред от них приуменьшается.

Кроме того, фармацевтические компании продвигают свою продукцию, размещая рекламу в медицинских журналах. Как правило, в такой рекламе есть ссылки на авторитетные источники, подкрепляющие заявления, которые в ней делаются. На первый взгляд они могут показаться убедительными, но если эти данные подвергнуть независимому анализу, предстанет совсем другая картина. Даже в тех случаях, когда данные берут из рандомизированных испытаний, которые, как представляется чита-

Нечестный, хитрый и одураченный?

Два исследователя, которые написали юмористическую статью для Рождественского выпуска *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, где они сообщили о том, что создали компанию *HARLOT PICS*, которая предоставляет услуги для спонсоров медицинских исследований.

Например:

«Мы гарантируем получение положительных результатов для изготовителей фейковых препаратов и приборов, которые хотят увеличить долю своих продаж на рынке, для профессионалов, которые хотят увеличить спрос на свои диагностические и терапевтические услуги, без которых можно обойтись, а также для местных и национальных департаментов здравоохранения, которым нужно внедрить медицинские услуги, приносящие пользу только им, а также для лекарств из категории «и я тоже». Наша компания гарантирует вам исследование с положительным результатом».

К удивлению авторов этого розыгрыша они получили немало серьезных запросов, авторы которых заинтересовались удивительным портфолио фейковой компании «*HARLOT PICS*».

SACKETT DL, OxMAN AD. HARLOT PIC: AN AMALGAMATION OF THE WORLD'S TWO OLDEST PROFESSIONS. BMJ 2003; 327:1442-5.

телу, содержат надежную оценку, на самом деле все не так, как кажется. Когда исследователи проанализировали тексты рекламных объявлений в ведущих медицинских журналах, чтобы определить, не натянута ли данные рандомизированных испытаний, они обнаружили, что лишь 17% от всех испытаний, на которые ссылалась реклама, были доброкачественными, соответствовали заявлениям, которые делались в отношении рекламируемого препарата и не спонсировались самой фармацевтической компанией. А ведь известно, что испытание, спонсированное таким образом, скорее всего, установит, что продукт данной компании приведет к благоприятному результату.^{25, 26}

Комментарии в таких престижных медицинских журналах как *Lancet*²⁷ привлекли внимание общественности к неблагоприятным намерениям, которые руководят некоторыми участниками клинических испытаний и к растущему количеству сомнительных связей между медицинскими университетами и фармакологиче-

Все, что требуется — найти ген

«Появилась надежда....на то, что генетическая революция гарантирует разрешение любых проблем, известных человечеству. Мы сможем локализовать и воспроизвести гены, которые помогут нам строить более совершенное жилье, покончить с загрязнением среды, легче переносить рак, основать фонды для универсально доступных средств ухода за детьми, и решить, где должен быть построен и каким должен быть национальный стадион. Скоро каждый новорожденный будет обеспечен игровой площадкой с учетом его генетического профиля. Будет идентифицирован и удален ген, который отвечает за то, что оценки у девочек на государственных школьных экзаменах лучше, чем у мальчиков. Возможности генетики безграничны.... Да, мы вступаем в ненадежный мир, но этот же мир дает нам надежду. Потому что какие бы тяжелые нравственные проблемы не поднимал новый всплеск генетики, когда-то будет изолирован такой ген, который решит и эти проблемы».

IANNUCCI A. THE AUDACITY OF HYPE. LONDON: LITTLE, BROWN, 2009, pp.270-1

ской индустрией. Бывший редактор американского журнала *The New England Medical Journal* поставил вопрос прямо: «Правда ли, что академическая медицина продажна?»²⁸

Коммерческие приоритеты ухудшают и без того несовершенный дизайн биомедицинских исследований, в котором игнорируются интересы пациентов. Многие в медицинских университетах и организациях, финансирующих исследования, полагают, что медицинские усовершенствования происходят, скорее всего, благодаря стремлению исследователей раскрыть основные механизмы заболеваний. Поэтому они проводят лабораторные исследования на животных. Несмотря на то, что такие виды исследований, безусловно, необходимы, убедительных данных, указывающих на то, что их финансирование должно быть больше, чем финансирование испытаний с участием пациентов, прискорбно мало.^{29, 30} Однако последствиями такого заблуждения стало огромное количество лабораторных исследований, которые не получили должной оценки. Следовательно, заключить, насколько они полезны для людей, нельзя.

Одной из причин такого неправильного понимания возможностей генетики являются завышенные ожидания связанные

с тем, как достижения базовой науки и в частности исследований в области генетики должны были привести к прорывам в клинической практике. Однако, как заметил в 2011 году сэр Дэвид Ветерол, выдающийся клиницист и ученый-генетик, «Многие наши главные болезни-убийцы являются не столько следствием участия большого количества генов, эффекты которых сами по себе не очень значительны, а следствием сочетания их действия с доминирующим влиянием факторов нашего физического окружения и социальной среды. Исследуя эти взаимодействия, можно получить информацию о генах некоторых болезней, но также о значении индивидуальности и варибельности механизмов, лежащих в основе заболеваний. Безусловно эра персонализированной медицины, основанной на наших генетических особенностях — предмет далекого будущего».³¹

В наше время, спустя более 50 лет после того, как была обнаружена структура ДНК, хор голосов, заявляющих о прямой пользе «генетической революции» для здравоохранения кажется, немного приутих. В игру вмешивается реальность. Говоря о потенциале генетики для разработки новых лекарственных препаратов, один ученый заметил: «Мы вступили в эпоху реализма... На генетические факторы нужно смотреть в связи с другими факторами, в число которых входит окружающая среда и применение препаратов в клинике. Только лишь потому, что какой-то препарат

Больные псориазом, которым исследования мало что дали

«Исследований, которые сравнивали бы различные методы лечения или проводились бы в течение длительного времени, мало. Продолжительность исследований неоправданно мала в контексте заболевания, которое потенциально может продолжаться всю жизнь. Мы можем знать наверняка только то, что виды лечения, которые предлагаем мы, лучше, чем просто ничего не делать. По сути дела исследователи совершенно не принимают во внимание истории самих пациентов, их мнения, предпочтения или удовлетворенность результатами лечения.»

R. JOBLING, CHAIRMAN, PSORIASIS ASSOCIATION

JOBLING R. THERAPEUTIC RESEARCH INTO PSORIASIS: PATIENTS' PERSPECTIVES, PRIORITIES AND INTERESTS. IN: RAWLINS M, LITTLEJOHNS P, EDS. DELIVERING QUALITY IN THE NHS 2005. ABINGDON: RADCLIFFE PUBLISHING LTD, PP53-56/

не работает у какого-то пациента, это не означает, что причиной такой реакции является некий генетический сбой».³² В редакционной статье в журнале *Nature*, в выпуске журнала, посвященном десятилетию со дня секвестрирования генома человека, отмечалось: «...наблюдается некоторый прогресс в форме лекарств, направленных на специфичные генетические дефекты, идентифицированные, к примеру, в некоторых видах рака и в некоторых генетических расстройствах. Однако сложность постгеномной биологии перечеркнула появившиеся раньше надежды на то, что этот ручеек теорий станет мощным потоком.»³³

Если поступать ответственно, то просто невозможно каким-то образом обойтись без хорошо спланированного испытания для того, чтобы проверить, как влияют на пациентов терапевтические теории, вытекающие из фундаментальных исследований. К тому же слишком часто таким теориям вообще не следуют, чтобы проверить, имеют ли они какое-то отношение к нуждам пациентов. Прошло более двух десятилетий после того, как ученые идентифицировали генетический дефект, приводящий к кистозному фиброзу, но люди, страдающие от этого заболевания по-прежнему нуждаются в ответе на главный вопрос: Когда же они увидят пользу для своего здоровья от этих открытий?

Даже тогда, когда исследования кажутся действительно имеющими отношение к пациентам, исследователи, в процессе их планирования, часто игнорируют интересы своих пациентов. Вот красноречивый пример: врачей, работающих с раком легких, попросили поставить себя на место пациентов и подумать, захотели бы они принять участие в каждом из шести испытаний, посвященных раку легких, в качестве пациентов. От 36 до 89 процентов врачей сказали, что они бы в этих испытаниях *участия не приняли*.³⁴

Точно так же, в клинических испытаниях, посвященных лечению псориаза — хронического и инвалидизирующего заболевания, поражающего во всем мире около 125 миллионов людей, интересы пациентов были представлены из рук вон плохо.^{35, 36} Например, Британская Ассоциация Псориаза обнаружила, что исследователи продолжали применять широко дискредитировавший себя метод анализа данных, применявшийся для оценки эффектов различных видов лечения. В числе недостатков этого

метода — то, что он основан на определении таких показателей, как общий процент поражения кожи и толщина бляшек, тогда как для пациентов — и это неудивительно — гораздо важнее, где именно находятся эти бляшки: на лице, кистях рук, подошвах ног или гениталиях.³⁷

ГЛАВНОЕ

- Ненужные исследования — это трата времени, усилий, средств и прочих ресурсов. Кроме того, они неэтичны и потенциально вредны для пациентов
- Новые исследования могут продолжаться только в том случае, если проведен современный систематический обзор исследований, проведенных ранее; если он покажет, что они необходимы, и только после того, как этот обзор будет официально зарегистрирован
- Данные нового исследования должны быть использованы для обновления более раннего обзора всех данных, имеющих отношение к конкретному вопросу исследования
- Качество большого количества исследований плохое, а причины, по которым их проводят, сомнительные

ГЛАВА 11.

ПРАВИЛЬНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ КАСАЕТСЯ ВСЕХ

В предыдущих главах мы показали, сколько времени, денег и усилий может быть потрачено впустую, если исследования проводятся плохо, если проводят ненужные исследования или исследования, которые не отвечают и никогда не ответят на вопросы, волнующие пациентов. Мы надеемся, что нам удалось убедить вас в том, что путь к более совершенным исследованиям лежит через продуктивное партнерство пациентов, клиницистов, общества и ученых.

Как пациенты и общество помогают усовершенствовать исследования?

Мир медицины, в прошлом довольно закрытый, все шире распахивает двери, чтобы впустить свежие идеи и тех, кого было принято считать «аутсайдерами», а принятый раньше патернализм («Делай, как я говорю») постепенно отмирает. В результате пациенты и общество вносят все больший вклад в проведение исследований в области здравоохранения: в то, что нужно исследовать и в то, как проводить исследования.¹

Во всем мире растет поддержка участия пациентов в исследованиях в качестве партнеров, и уже сейчас существуют полезные рекомендации для профессионалов, которые хотят вовлечь в исследования пациентов и общество.^{2,3,4}

У пациентов есть личный опыт. Он может привести к новым размышлениям и новому пониманию каких-то вопросов. Этот опыт и знания, полученные в результате, могут пролить свет на то, как люди реагируют на заболевания и как это влияет на выбор лечения. Накопление данных, полученных из опросных листов⁵, из систематических обзоров данных исследований¹, из публикаций отдельных испытаний и⁶ из оценок воздействий различных видов лечения⁷, показывает, что участие пациентов и общества может внести полезный вклад в усовершенствование исследований видов методов лечения.

ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ: ДАВИД И ГОЛИАФ

«Кто обладает способностью видеть, что вопросы, которые ставятся в исследованиях, действительно направлены на удовлетворение наиболее острых потребностей пациентов — как трудных, так и разнообразных? Почему не ставятся самые важные вопросы? Кто ставит вопросы? И кто их должен ставить? Кто будет решать, какое исследование должно стать приоритетным? Пациенты лучше всех способны определить, какие вопросы, связанные с их здоровьем, являются для них самыми насущными и могут повлиять на медицинское обслуживание, качество жизни, а также ее продолжительность. Пациента можно сравнить с Давидом, который должен зарядить пращу, направленную в Голиафа (фармацевтические компании), нуждающиеся в данных для маркетинга своих изделий и для получения прибыли; а также в ученых, поступки которых движимы а) любознательностью, б) необходимостью освоить деньги, которые выделяются на проведение исследований, а также в) профессиональными амбициями и стремлением к карьерному росту. Прибыль, научные изыскания, деньги, выделенные на гранты, и научные статьи приемлемы лишь в том случае, когда их главной целью является благо пациентов. Независимые пациенты и организации, которые отстаивают необходимость качественных исследований, должны приготовить пращу, тщательно выбрать камень, а затем прицелиться и не промахнуться».

REFRACTOR. PATIENTS' CHOICE: DAVID AND GOLIATH. LANCET 2001; 358:768.

Кокрейнское Сотрудничество (www.cochrane.org) (глобальная независимая сеть исследователей, которая проводит и распространяет систематические обзоры лучшей доступной медицинской информации о методах лечения, учитывая также вклад пациентов) было основано в 1993 году. Среди его инициатив самой важной является учреждение Альянса Джеймса Линда (www.lindalliance.org) в 2004 году. Эта организация объединяет пациентов, средний медперсонал и клиницистов, чтобы выявлять и выстраивать в приоритетном порядке вопросы об эффектах видов лечения, которые они считают наиболее важными и на которые еще не получены ответы. Эта информация именно о сомнениях относительно видов лечения помогает тем, кто финансирует медицинские исследования, узнать, что важнее всего для пациентов и клиницистов.⁸

КЛЮЧЕВОЕ ПАРТНЕРСТВО

«Исследования, в центре которых стоят интересы людей, проводимые Национальной Службой Здравоохранения Великобритании, просто не могли бы осуществиться без участия пациентов и общества в целом.

Неважно, как сложны эти исследования, или какими блестящими учеными являются сами исследователи, проводящие их, пациенты и общество часто предлагают совершенно уникальные и бесценные идеи. Когда исследование еще только планируется, когда оно проводится и когда подытоживаются и оцениваются его результаты, советы пациентов бесспорно делают его более эффективным, более достоверным и часто к тому же более экономичным».

PROFESSOR DAME SALLY DAVIES. FOREWORD TO STALEY K. EXPLORING IMPACT: PUBLIC INVOLVEMENT IN NHS, PUBLIC HEALTH AND SOCIAL CARE RESEARCH. EASTLEIGH: INVOLVE, 2009. AVAILABLE FROM: WWW.ORG.UK

Начиная с 2008 года, Европейская Комиссия финансирует проект, целью которого является продвижение роли организаций пациентов в клинических испытаниях с целью объединить опыт и распространить его среди Европейских стран. В этом проекте предусмотрено проведение семинаров, написание рефератов и использование иных форм обмена мнениями.⁹ В ряде других стран общественные организации также активно участвуют в работе по проведению исследований..

Их участие постоянно растет и принимает разнообразные формы¹⁰, позволяя таким образом пациентам и обществу работать совместно с профессионалами в здравоохранении, в результате чего разрабатываются новые методы такой совместной работы (См. ниже *Как сократить разрыв между пациентами и исследователями*, а также Главу 13, пункт 2, *Планируйте и проводите исследования правильно*).¹¹

Это происходит во всех сферах исследовательской деятельности:

- в формулировании действительно важных вопросов
- в дизайне проектов, включая отбор наиболее важных исходов
- в управлении проектами
- в разработке информационных материалов для пациентов

- в анализе и интерпретации результатов
- в распространении и внедрении знаний, полученных в результате исследований, чтобы можно было информировать людей о возможности выбора видов лечения

Привлечение пациентов к участию в исследованиях

Как случилось, что пациентов стали привлекать к участию в исследованиях? в Главе 3 мы показали, как избыточное лечение, которое раньше навязывали женщинам с раком грудной железы, привело к научным спорам и переменам в клинической практике. Клиницисты и пациенты объединились для того, чтобы данные исследований отвечали самым строгим научным стандартам, а также потребностям самих женщин. Когда сами женщины поставили под вопрос необходимость радикальной мастэктомии, они подали профессиональному сообществу сигнал о том, что в их интересы входит нечто большее, чем избавление от рака: они потребовали участия в принятии тактических решений, чтобы найти наиболее эффективные способы лечения этого заболевания.

Для тех пациентов и членов общества, которые хотят полноценного участия в исследованиях на правах со-исследователей, есть несколько возможных путей. Например, они могут принять индивидуальное участие или участвовать в качестве членов группы поддержки здоровых участников испытания или пациентов. Кроме того они могут принять участие в облегченной групповой работе — такой, как «фокус группа». Независимо от вида их участия, безусловно, всем пойдет на пользу, если они ознакомятся с «винтиками и шпунтиками» методологий исследования, чтобы внести свой вклад в исследование уверенно, эффективно и в партнерстве с профессионалами в области медицины, а для этого они должны обладать информацией высокого качества и осознавать свою роль в исследовании. В Главе 12 мы продолжим объяснять, почему способ подачи такой информации, особенно в терминах статистики, критически важен для правильного ее понимания. Есть множество и менее заметных способов, которыми пациенты и общество могут помочь провести исследование, в особенности, если мы будем развивать культуру сотрудничества, которая учитывает идеи и наблюдения пациентов.

Сейчас активные пациенты-исследователи могут с благодарностью оглянуться на инновационную деятельность «пациентов-пионеров», которые первыми поняли, что должны высказываться и, возможно, даже оспаривать существующее положение вещей, и что для этого они нуждаются в точной информации. Например, в США в начале 1970-х годов небольшая группа пациенток с раком молочной железы во главе с Роуз Кушнер решила заняться самообразованием, чтобы эффективно участвовать в процессе лечения. Затем они стали проводить обучение других. У Кушнер был рак молочной железы. К тому же она была писательницей которая в начале 1970-х годов оспорила традиционный авторитарный взгляд на отношения пациентов и врачей и на необходимость радикального хирургического вмешательства.¹² Она написала книгу, в основе которой лежал ее собственный тщательно проведенный обзор данных об эффектах радикальной мастэктомии. К концу 1970-х ее влияние и признание было настолько велико, что она уже работала с Национальным Институтом Рака США в группе, в которой рассматривались предложения новых видов исследований.¹³ Отсутствие информации заставило действовать женщин и в Великобритании. Например, в 1970-е годы Бетти Вестгейт учредила Ассоциацию мастэктомии, а в 1980-е Вики Клемент-Джонс основала благотворительный фонд по оказанию поддержки онкологическим больным, *Macmillan Cancer Support*.

В конце 1980-х годов в США люди с вирусом ВИЧ/СПИДа обладали исключительными знаниями о заболевании, которое у них обнаружили. Их целью была защита своих интересов против истеблишмента. Таким образом, они прокладывали дорогу пациентам для участия в исследованиях. Их равнодушие привело к тому, что пациентам, участвовавшим в испытаниях, стали предлагать выбор лечения, а также гибкий дизайн испытаний, чтобы поощрять их участие в них. Этому примеру в начале 1990-х годов последовали и в Великобритании, когда одну группу пациентов со СПИДом, участвующих в исследованиях, проводившихся в Лондонских клиниках Челси и Вестминстера, пригласили участвовать в планировании исследований.¹⁴

Активисты, борющиеся за права больных СПИДом, заставили ученых задуматься. То, что им казалось излишним шумом, который поднимают организованные группы пациентов, на самом

**НЕСПЕЦИАЛИСТЫ ПОМОГАЮТ ИЗМЕНИТЬ ОТНОШЕНИЕ
К ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ**

Битвы за правду на полях сражений со СПИД-ом имеют многосторонний характер: в них вовлечен необычайно широкий круг участников. Наконец участие неспециалистов в публикациях и оценках научных открытий помогло сформировать то, что сейчас всем известно о СПИДе — точно так же, как оно поставило под вопрос само представление о том, кто является неспециалистом, а кто «экспертом». Каждую минуту возникали сомнения, стоит ли верить заявлениям, претендующим на научное знание или людям, делавшим такие заявления. Но на более глубинном уровне риск несли сами механизмы, с помощью которых давалась оценка надежности таких заявлений: как даются оценки заявлениям, которые делаются от имени науки, и кто должен выносить решения? [Как показано в данном исследовании], дебаты внутри науки являются в то же время дебатами о науке и о том, как она должна делаться или о том, кто должен ее делать.»

*EPSTEIN S. IMPURE SCIENCE: AIDS, ACTIVISM AND THE POLITICS OF KNOWLEDGE.
LONDON: UNIVERSITY OF CALIFORNIA PRESS, 1996*

деле оказалось оправданным вызовом, призванным разрешить неясности эффектов лечения. До тех пор в подходах ученых не уделялось внимания исходам, которые предпочитали пациенты. С другой стороны, сами пациенты стали понимать опасность поспешных суждений или выводов об эффектах новых препаратов или требований выпустить какое-то новое чудо-лекарство от СПИДа еще до того, как оно получит надлежащую оценку. Возможно, ученые выразили протест, заявив, что поспешный выпуск новых препаратов «из сострадания» просто-напросто продлевает агонию неопределенности для уже больных или для тех, кто заболевает. Как бы то ни было, пациенты поняли, что всем: и пациентам и исследователям нужно понимать, что способам лечения, которые они совместно планируют, нельзя давать поспешных оценок. Эти оценки должны хорошо контролироваться, а также всегда следует учитывать потребности обеих сторон.¹⁵

В 1990-е годы одно клиническое испытание СПИДа особенно наглядно продемонстрировало важность вовлечения пациентов в исследования. Это было тогда, когда в практику лечения СПИДа был включен препарат зидовудин. У пациентов на позд-

ней стадии СПИДа были получены хорошие данные о его благоприятном эффекте. Напрашивался следующий вопрос: может ли прием зидовудина на более ранних стадиях замедлить развитие болезни и улучшить выживаемость? Поэтому и в США и в Европе начались испытания для проверки такой возможности. Испытание в США было вскоре прекращено, когда был обнаружен возможный, хотя и по-прежнему не до конца обоснованный благоприятный лечебный эффект. При активном участии и с согласия представителей пациентов и несмотря на результаты, полученные в США, Европейское исследование продолжалось до тех пор, пока не были получены четкие конечные результаты. Выводы оказались совершенно противоположными. Если зидовудин применяли на ранней стадии развития инфекции, он не оказывал благоприятного действия. Единственными четко выраженными эффектами препарата, назначаемого в этих обстоятельствах, были его нежелательные побочные эффекты.¹⁶

Как пациенты могут оценивать риск объективных исследований методов лечения

Участие пациентов в исследованиях не всегда помогает в продвижении объективных исследований методов лечения. Опрос исследователей, проведенный в 2001 году, обнаружил некоторые положительные стороны вовлечения пациентов в клинические испытания, но также обнажил ряд вполне реальных проблем. Они проистекали главным образом из-за отсутствия опыта сторон, участвующих в таком виде сотрудничества. Во-первых, отмечались случаи существенного запаздывания исследований. Также высказывалась озабоченность относительно возможности конфликта интересов и ошибок выборки пациентов: некоторые из них во время встреч с руководителями исследований не вполне понимали, что необходимо отстаивать не только свои личные интересы.⁵

Многие из этих проблем были вызваны вполне понятным недостатком знаний у пациентов о том, как именно проводятся и финансируются исследования. Тяжелые обстоятельства часто провоцируют людей обратиться к тем методам лечения или препаратам, которые еще не получили адекватной оценки и могут на-

нести больше вреда, чем принести пользы даже тяжелобольным. Мы уже ссылались на то, как лоббирование со стороны пациентов и их сторонников, требующих скорейшего применения так называемых «многообещающих» новых препаратов для лечения СПИДа «из сострадания», имели оборотную сторону: они задержали разработку методов, направленных на исходы, значимые для пациентов. Совсем недавно лоббирование со стороны неверно информированных отдельных людей и групп пациентов, оказало негативное влияние на рекомендации по назначению препаратов для лечения рассеянного склероза и рака молочной железы.

В середине 1990-х годов в медицинской практике стали применять интерфероны для лечения пациентов с рассеянным склерозом в той его форме, когда чередуются периоды обострения и ремиссии. Однако данных о положительном эффекте этих препаратов было крайне мало. Очень скоро пациенты уже с любыми формами рассеянного склероза стали требовать назначения этих дорогостоящих препаратов, а службы здравоохранения соглашались удовлетворить их просьбы и оплачивали эти препараты пациентам. Так интерфероны стали стандартными препаратами для лечения этого хронического инвалидизирующего заболевания. В результате мы никогда не узнаем, как правильно назначать интерфероны при рассеянном склерозе — исследования не проводились вообще, а сейчас повернуть стрелки назад уже нельзя. Однако со временем стало совершенно очевидно одно: у интерферонов есть неприятные побочные эффекты, сходные с симптомами гриппа.

Герцептин (трастузумаб) — как мы объяснили в Главе 1, не является препаратом, творящим чудеса для всех женщин с раком молочной железы. Во-первых, его эффективность зависит от определенного генетического характера опухоли, который присутствует лишь у одной из пяти женщин с диагнозом «рак молочной железы». Во-вторых, у него имеются потенциально серьезные побочные эффекты, влияющие на работу сердца. Однако лобби пациентов и журналисты заставили людей, принимающих решения, шагать в ногу с мнением публики: применение герцептина было одобрено официально, а на имевшиеся данные или на то, что нет никакой ясности относительно соотношения баланса его благоприятных и вредных эффектов, не обратили внимания.

«Выклянчивание» новых препаратов

«По самой своей природе новые препараты являются несовершенными продуктами, так как полная информация об их безопасности, эффективности и возможной стоимости [sic] еще недоступна.

Стоит отметить, что горячая поддержка всего «нового» не принадлежит исключительно прессе. Часто ее можно видеть также в медицинском и научном сообществе.

«Сила выклянчивания» — концепция, которую обычно ассоциируют с рекламой, нацеленной на детей. Вопрос же, который мы задаем в нашем контексте, состоит в том, являемся ли мы свидетелями «расчета» на то, что пациенты будут, под воздействием рекламы, настаивать, чтобы им выписывали новые препараты? На пациентов действует и непрямая реклама. Она дает им возможность ознакомиться с новыми медицинскими продуктами, а затем пациенты, благотворительные организации и даже клиницисты требуют, чтобы эти продукты стали доступными (т.е. закупались на бюджетные средства) Если это действительно так, мы должны знать, кто именно продвигает данный вид маркетинга? Как он на самом деле влияет на поведение клиницистов и потребителей? А также действительно ли этот маркетинг разрешен в системе существующего регулирующего кодекса лечебной практики?»

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. Journal of the Royal Society of Medicine 2008;101:125-32

Организации пациентов: независимы ли их голоса?

Еще одним, хотя и менее известным конфликтом интересов, являются взаимоотношения между организациями пациентов и фармацевтической индустрией

Средства у большинства организаций пациентов ограничены, работают в них волонтеры, а независимые фонды, финансирующие их, невелики. Гранты от фармацевтических компаний и совместные проекты могли бы помочь им расти и стать более влиятельными, но в то же время есть опасность, что они могут исказить повестку, важную для пациентов, и даже повлиять на сами области научного исследования. Масштабы этой проблемы определить нелегко, но кое-что можно понять из опроса, проведенного с целью определить общий уровень спонсирования орга-

низаций пациентов и потребителей, работающих с Европейским Агентством по Лекарственным Препаратам. Это Агентство координирует оценки и мониторинг новых препаратов во всей Европе и, к его чести, активно вовлекает пациентов и группы потребителей в свою регулирующую деятельность. Однако когда в период между 2006 и 2008 годами был проведен опрос в 23 таких группах, оказалось, что 15 из них частично или существенно финансируются изготовителями медицинской продукции или ассоциациями фармацевтической промышленности. Больше того, лишь менее половины групп добросовестно указали Агентству источники и объем получаемого финансирования.¹⁷

В некоторых случаях организации пациентов были учреждены самими фармацевтическими компаниями для лоббирования своей продукции. Например, одна из компаний, производящих интерферон для лечения рассеянного склероза, основала новую группу пациентов под названием «Действуй для получения доступа». Ее целью было заставить Национальную Службу Здравоохранения Великобритании бесплатно предоставлять интерферон для лечения больных рассеянным склерозом.^{18, 19} Сигнал, который группы больных получили от всей этой рекламной кампании, был такой: интерферон эффективен, но он слишком дорогой препарат. На самом же деле важно было найти ответ на другой вопрос: действительно ли этот препарат имеет благоприятный эффект?

Как сократить дистанцию между пациентами и исследователями

Выше мы пытались обратить внимание читателя на то, к каким проблемы может привести участие пациентов в оценке видов лечения и к тому, как они могут невольно навредить беспристрастным (объективным) исследованиям. Как и везде, благие намерения вовсе не гарантируют того, что добро будет торжествовать над злом. Тем не менее, можно привести яркие примеры того, как сотрудничество пациентов и ученых может способствовать проведению действительно нужных исследований и улучшению их дизайна. Поэтому многие исследователи активно привлекают пациентов к сотрудничеству.

В одном таком примере, иллюстрирующем значение совместной работы на подготовительном этапе исследования, ученые вместе с пациентами или потенциальными пациентами обратились к некоторым трудным вопросам, связанным с испытанием мер лечения, применяющихся в экстренных случаях. Для того, чтобы лечение острого инсульта было успешным, начинать его следует как можно скорее — то есть сразу, как только случился инсульт. Из-за того, что исследователи не знали, как наилучшим способом организовать испытание, они привлекли к нему как пациентов, так и средний медперсонал. Они провели встречу с пациентами и медперсоналом, на которой объяснили всем задачи исследования, а также провели фокус-группы для пациентов более старшего возраста. В результате такой подготовительной работы планы проведения исследования прояснились, а пациенты помогли исследователям составить и отредактировать информационные листовки для его участников.²⁰

Такой тщательно продуманный предварительный этап исследования привел к написанию планов рандомизированного испытания, которое затем быстро получило одобрение этического комитета. Участники фокус группы признали, что есть этические дилеммы в случаях, когда необходимо получить информированное согласие пациента для его участия в испытании, а у него острая фаза заболевания, при которой он лишен возможности общения, потому что либо находится в помутненном сознании, либо вообще без сознания. Фокус группе дали возможность предлагать решения таких проблем. В результате был создан план испытания, приемлемый для всех участников, а также были существенно улучшены информационные материалы для них.

В коллективы исследователей все чаще приглашают представителей социальных наук для того, чтобы они, в рамках своих дисциплин, смогли изучить вопросы, действительно важные для пациентов, и таким образом, способствовать усовершенствованию проведения исследований. К примеру, в клиническом испытании с участием мужчин с локализованным раком простаты ученые хотели сравнить три очень разных вида лечения: хирургический метод, радиотерапию и «наблюдение в процессе ожидания». Трудности испытывали как клиницисты, которые предлагали пациентам участвовать в испытании, так и пациенты,

которым было предложено решить самим, принять ли им в нем участие. Клиницисты с большой неохотой брались за описание подхода «наблюдение в процессе ожидания». Доходило до того, что они всячески откладывали делать это предложение и делали его в самом конце этапа рекрутирования участников. К тому же они объясняли суть этого подхода неубедительно, потому что им казалось, что пациенты — мужчины, которых приглашали принять участие в испытании, сочтут этот подход неприемлемым. Тогда пригласили представителей социальных наук изучить сам вопрос приемлемости, чтобы помочь определить, действительно ли стоит проводить такое испытание.

Результаты работы представителей социальных наук оказались приятной неожиданностью.²¹ Они показали, что исследование, в котором предлагался подход «наблюдение в процессе ожидания», может оказаться вполне приемлемой третьей опцией, если описать его как «активный мониторинг», если не оставлять описание этой стратегии напоследок и если врачи смогут представить описание в таких терминах, которые будут понятны пациентам.

Так, сокращая дистанцию между врачами и пациентами, исследования смогли обнажить именно те проблемы, которые представляли трудности для обеих сторон и которые оказались вполне устранимыми, когда варианты лечения были представлены участникам в более доступной форме. Одним из результатов было то, что пропорция мужчин, согласившихся принять участие в испытании, увеличилась от четырех из десяти до семи из десяти приглашенных. Такое более быстрое рекрутирование означало, что оценка эффекта всех этих видов лечения для мужчин с локализованным раком простаты становится возможной раньше, если проводится тщательная подготовительная работа. И, поскольку рак простаты — заболевание, часто встречающееся у мужчин, многие мужчины получают пользу от выбранного ими способа лечения (или наблюдения) намного раньше, чем могли бы, если бы испытание продолжалось гораздо дольше.

Совместная работа — залог успеха в будущем

Есть множество способов вовлечения пациентов и общества в совместную с исследователями работу по проверке видов лече-

ния. Как мы уже писали, они сами могут быть инициаторами — теми, кто находит слабые места и указывает на необходимость найти новые способы проведения исследований. Исследователи же могут помогать им, привлекать их на одних стадиях работы и не привлекать на других. Пациентов и общество можно привлечь к участию на различных этапах исследования — начиная с момента, когда возникает неясность в каком-то одном специфическом вопросе, до этапов распространения информации о результатах исследования или включения его результатов в об-

ВОВЛЕЧЕНИЕ ГРАЖДАНСКОГО ОБЩЕСТВА В УЛУЧШЕНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

«Объединение интересов групп поддержки пациентов, а также тех, кто «продает» виды лечения и тех, кто их прописывает больным, образует крепкий «коктейль влияния», который почти всегда толкает людей, принимающих решения в здравоохранении, в одном направлении: больше испытаний, больше процедур, больше койко-мест, больше таблеток...

Как человек, который освещает происходящее в этой области на протяжении более десяти лет, я чувствую, что в дебатах часто чего-то не хватает — голосов, искренне представляющих интересы общества. Спонсированные группы поддержки быстро и радостно отмечают появление какого-то нового вида лечения, но не спешат публично критиковать его ограниченную эффективность, чрезмерную стоимость или откровенную опасность. А политики принимающие решения, наряду с журналистами, часто попадают под влияние профессионалов в области здравоохранения и страстных защитников новых видов лечения, чье экспертное мнение часто используется в маркетинговых кампаниях. В результате расширяются сами критерии заболеваний и продвигаются наиболее дорогие варианты лечения

Появление в здравоохранении новых лобби, состоящих из граждан, хорошо осведомленных о том, как данные исследований можно использовать в том числе и во вред пациентам, могут привести к более информированным дебатам о приоритетах в расходовании бюджетных денег. Такие группы граждан могли бы привлечь внимание общества к недобросовестному маркетингу, который освещается в СМИ, а взамен предложить обществу и людям, принимающим решения, реалистичные и разумные оценки рисков, пользы и стоимости гораздо более широкого выбора медицинских стратегий».

MOYNIHAN R. POWER TO THE PEOPLE. BMJ 2011; 342:d2002

новленный систематический обзор. Их участие в рамках одного проекта может быть разнообразным, а в ряде случаев они сами могут стать инициаторами проекта. Раз и навсегда принятых правил здесь пока нет. Как правильно выбрать стратегию для исследования, будет понятно, если она окажется уместной. Как видно из испытания с участием пациентов с локальным раком простаты, методики постоянно совершенствуются — даже в процессе проведения испытания.

Когда пациенты и исследователи работают совместно, такое сочетание усилий позволяет снизить неопределенность о каком-то виде лечения, и результатом будет общее благо. Для обеспечения такой совместной работы необходимо использовать методы, подходящие для конкретных исследований в сочетании с одобрением и поддержкой национальных исследовательских организаций. Это является залогом будущих успехов.

ГЛАВНОЕ

- Совместная работа пациентов и исследователей может помочь определить неясности в методах лечения и минимизировать их
- Вклад пациентов может улучшить само исследование
- Пациенты иногда невольно искажают исследование
- Конфликт интересов между организациями пациентов и фармацевтической индустрией может дать в результате искаженную информацию об эффектах лечения
- Для эффективного участия в исследовании пациенты нуждаются в получении более полной информации об исследовании и в упрощенном доступе к независимой информации
- Единственно «правильного» способа совместного участия специалистов и пациентов в исследовании нет
- Участие пациентов должно соответствовать специфической цели испытания
- Методы участия пациентов постоянно совершенствуются

ГЛАВА 12.

КАК УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ?

В предыдущих главах мы привели множество примеров, чтобы показать, почему методы лечения могут и должны основываться на убедительных исследованиях, спроектированных так, чтобы в них ставились вопросы, важные для пациентов. Независимо от того, являемся ли мы просто гражданами, пациентами или профессиональными работниками в сфере здравоохранения, эффекты методов лечения так или иначе влияют на всех нас. Убедительные доказательства, полученные из объективных исследований методов лечения, действительно имеют большое значение.

В этой главе мы посмотрим на то, как эти данные могут сформировать такую практику здравоохранения, в которой решения относительно методов лечения в каждом отдельном случае принимались бы клиницистами совместно с пациентами. Хорошие решения должны проистекать из хороших данных, которые могут дать нам представление о последствиях различных подходов к лечению. Однако значение и важность этих последствий будут для каждого человека различными. Поэтому используя казалось бы одни и те же данные, люди порой приходят к совершенно разным выводам. Например, полностью функционирующий палец может иметь гораздо большее значение для профессионального музыканта, хорошее обоняние необходимо профессиональному повару, а хорошее зрение гораздо важнее для фотографа, чем для непрофессионала. Поэтому возможно, что, сталкиваясь с медициной, эти люди готовы идти на большие риски для того, чтобы достичь результатов, которые действительно важны для них. Взаимосвязь между данными исследований и решениями, которые принимаются в практической медицине, сложная, поэтому в этой главе мы будем обращаться к некоторым вопросам, часто возникающим в рамках данной темы.

Но сначала мы более подробно рассмотрим вопрос о «совместном принятии решений» и покажем, как это выглядит на практике. Совместное принятие решений прокладывает срединный путь между профессиональным патернализмом («Делай, как скажу я») и предоставлением пациента самому себе — «чтобы он все решал

ПАРТНЕРСТВО В ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ

«СОВМЕСТНОЕ ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЙ» ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ КАК «ПРОЦЕСС ВОВЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ПРИНЯТИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ». ХАРАКТЕР ЭТОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТАКОЙ: ПРОФЕССИОНАЛ ДОЛЖЕН ДАТЬ ЧЕТКОЕ И МАКСИМАЛЬНО ОТКРЫТОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ МОГ ПОНИМАТЬ, ЧТО В МЕДИЦИНЕ ЕСТЬ СОМНЕНИЯ, И ЭТО НОРМАЛЬНО, ЧТО ОНИ СОПУТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ МНОГИХ РЕШЕНИЙ. ПОЭТОМУ ВАЖНО ПРАВИЛЬНО ПОНЯТЬ, ЧТО ВЫБИРАТЬ ПРИДЕТСЯ МЕЖДУ КОНКУРИРУЮЩИМИ ПОДХОДАМИ. ПРОФЕССИОНАЛИЗМ КЛИНИЦИСТА СОСТОИТ ИЗ УМЕНИЯ ДАТЬ ОЦЕНКУ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИДАМ ЛЕЧЕНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИОРИТЕТАМИ. РОЛЬ ПАЦИЕНТА — ОПРЕДЕЛИТЬ, КАКИЕ ЦЕННОСТИ ВАЖНЫ ДЛЯ НЕГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОГО, КАКОВЫ ОНИ В ТЕХ СОЦИАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ, В КОТОРЫХ ОН НАХОДИТСЯ, И СУМЕТЬ ДОНЕСТИ ЭТО ДО МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА.»

ADAPTED FROM THORNTON H. EVIDENCE-BASED HEALTHCARE. WHAT ROLES FOR PATIENTS? IN: EDWARDS A, ELWYN G, EDS. SHARED DECISION-MAKING IN HEALTH CARE. ACHIEVING EVIDENCE-BASED PATIENT CHOICE. SECOND EDITION. OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2009, P. 39

сам». Пациенты регулярно жалуются на недостаток информации, но — и это вполне понятно — ожидания о степени ответственности, которую они хотят принять на себя, у всех разные.^{1,2}

Некоторые пациенты не хотят знать подробности о своем заболевании и о том, что существуют разные методы его лечения. Они скорее готовы предоставить все профессионалам — врачам, но многие хотят знать больше. Однако для тех, кто хочет получить больше информации, всегда должен быть доступ как к хорошо написанным материалам, так и к грамотным профессионалам, которые могут подсказать, где найти информацию по интересующим пациента вопросам в том формате, который понятен ему больше всего.

То, что представляет собой «идеальная консультация», может сильно различаться в зависимости от желаний пациента. Какие-то пациенты готовы быть в роли подчиненных, а кто-то хочет быть лидером. Оптимальной моделью взаимодействия врача и пациента может быть такая: пациент принимает активное участие в принятии решений, а врач такое участие поощряет. Решение они принимают совместно. Началом диалога может стать простой вопрос пациента. Мы покажем, как это работает. Важно,

чтобы пациенты понимали, что они принимают участие в процессе лечения как равноправные партнеры.

Как вы воспринимаете идеи, изложенные в этой книге?

Несмотря на то, что двух одинаковых консультаций быть не может, ключевые принципы достижения лучшего из возможных решений, изложенные в этой книге, в сущности, универсальны. Задача состоит в том, чтобы и врач, и пациент, и профессионал в области здравоохранения ушли с консультации с чувством удовлетворения: чтобы они вместе пришли к нужному решению в свете наилучших из всех доступных данных. Пациенты обращаются за консультациями к врачам по поводу большого количества проблем. Некоторые из этих проблем кратковременные, некоторые длительные, некоторые из них угрожают жизни, а какие-то просто «беспокоят». Личные обстоятельства пациентов могут быть самыми разными, но у всех всегда будут вопросы, на которые нужно ответить, чтобы решить, что делать.

Чтобы это проиллюстрировать, мы начнем с консультации: пациент и врач встречаются, чтобы обсудить типичную проблему: остеоартрит (артрит, вызванный изношенностью костной ткани) коленного сустава.

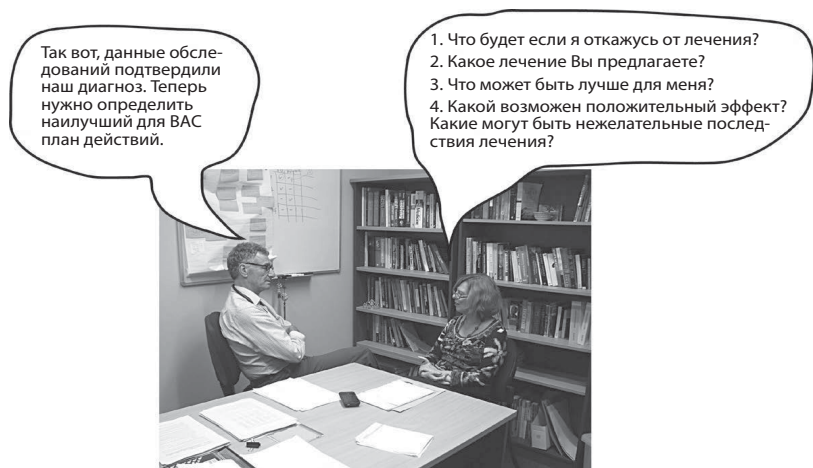


Рис 13. Диалог врача и пациента — вопросы которые стоит задать

Затем мы обратимся к некоторым фундаментальным вопросам о том, как нужно использовать данные исследований, чтобы перенести их в медицинскую практику — вопросы, на которые пациенты с различными заболеваниями хотят получить ответы от специалистов, а также такие, которые, возможно, возникли у читателей этой книги.

Совместное принятие решений: консультация по поводу типичного заболевания

Врач: Итак, у Вас умеренный остеоартрит коленных суставов. Это довольно распространенное заболевание людей пожилого возраста. Часто его называют «артритом изношенности костной ткани». Обычно это заболевание протекает так: период улучшения сменяется периодом обострения, но с годами заболевание усугубляется. Что сейчас Вас беспокоит?

Пациентка: Ну, когда я перетружусь, очень болят колени, и эта боль может длиться часами — так, что я даже не могу уснуть. Недавно стало еще хуже, и я боюсь, что придется делать операцию по замещению коленных суставов.

Врач: Замещение суставов, безусловно, возможно, но мы обычно рекомендуем его, когда уже не помогают другие меры.

Пациентка: И что это за меры? Что Вы можете предложить?

Врач: Боль можно снять простыми анальгетиками или противовоспалительными препаратами. Кроме того, есть специальные упражнения, которые помогут укрепить мышцы, окружающие коленные суставы, и это, как правило, облегчает боль. Хотите узнать о них больше?

Пациентка: Лекарства действуют мне на желудок. Поэтому лучше расскажите про упражнения.

Врач: Хорошо. Я вам дам инструкции, в которых разъясняется, как делать некоторые упражнения. Но Вам также нужно встретиться с нашим врачом по лечебной физкультуре. А пока, если Вас будет беспокоить боль, Вы можете регулярно принимать парацетамол и стараться больше двигаться.

Пациентка: Хорошо, но неужели больше нет никаких методов лечения?

Врач: Конечно есть, но они касаются тяжелых стадий остеоартрита. На Вашей стадии Вы почувствуете улучшение, когда благодаря упражнениям окрепнут мышцы, Вы станете лучше спать, потому что боль уменьшится, и вообще Вы сможете больше двигаться и чего-то делать. Можете записаться в бассейн или чаще гулять с собакой, и это не только укрепит Ваши мышцы — улучшится общее самочувствие. Кроме всего прочего, следите за своим весом. Я думаю, что более решительных мер мы пока не будем принимать, а посмотрим, как пойдет дело с тем, что я Вам порекомендовал. Но если Вам покажется, что улучшения нет, не стесняйтесь и приходите на прием.

Вопросы о том, как данные исследований перенести в практику

Вопрос 1: Стоит ли пробовать все, что угодно, если у пациента угрожающее жизни состояние?

Можно поддасться искушению попробовать какое-то новейшее «чудодейственное» средство или последовать примеру какого-то известного человека, который опубликовал свое мнение о некоем лекарстве или методе лечения в популярном журнале. Возможно даже, что это какой-то «альтернативный» метод или препарат, который выбросили на рынок, но который не был надлежащим образом проверен. Признанное лечение — так называемое «мэйнстримное» — может показаться не таким эффективными и многообещающим, но большинство средств, используемых для угрожающих жизни состояний, были хорошо проверены, и всем известно, насколько они эффективны и насколько безопасны. Поэтому если сразу найти лучшие данные науки, это поможет пациенту сохранить время и деньги, а также избежать ненужных волнений.

В целом традиционная медицина («медицина мэйнстрима») признает, что существуют разные степени сомнений относительно эффективности и безопасности медицинских мер, которые предлагаются людям. Ее цель — снизить эти сомнения до приемлемого уровня путем проверки видов лечения и систематического и постоянного рецензирования данных об улучшении предлагаемых видов лечения. Такие улучшения очень зависят от

помощи пациентов, которые приходят к пониманию, что это — единственный путь к устойчивому прогрессу.

Понятно, что пациенты с угрожающими жизни заболеваниями могут, отчаявшись, попробовать любое «лечение», в том числе и непроверенное. Но гораздо лучше для них рассмотреть возможность принять участие в каком-то подходящем к их случаю клиническом испытании, в котором новое лечение сравнивается с другим, лучшим из уже существующих на сегодняшний день. Такое сравнение не только покажет, какую дополнительную пользу может принести новое лечение, но также и то, какой вред оно может нанести. Для угрожающих жизни состояний может понадобиться интенсивное лечение — и нет такого, у которого не было бы побочных эффектов. Это повышает необходимость того, чтобы любое новое лечение было тщательно и объективно проверено — так, чтобы его результаты были зафиксированы систематическим путем, чтобы понять, действительно ли оно поможет пациентам.

Вопрос 2: Даже если пациенты хотят знать, «работает» ли лечение, предположим, они не хотят знать все детали. Что тогда делать?

Важно соблюсти баланс между избытком информации и лишением человека информации, необходимой для того, чтобы он смог сделать правильный информированный выбор. Также важно помнить, что человеку нужна информация в начале лечения, а затем ему может понадобиться дополнительная информация, чтобы он мог взвесить все pro и contra, необходимые для принятия решения. В процессе консультации и врач и пациент должны чувствовать удовлетворение от того, что пациент получил тот объем информации, который необходим, чтобы вместе выбрать, какой порядок действий из предложенных будет наилучшим. Но на этом все не заканчивается. Если после того, как пациент долго обдумывал предложения врача, у него все еще есть вопросы и он хочет знать больше деталей, врач должен помочь пациенту узнать то, что он хочет узнать и помочь прояснить то, что еще не понятно.

В некоторых случаях выбор сделать нелегко: приходится выбирать из двух зол меньшее. Например, в Главе 4 мы обсужда-

ли аневризму аорты — расширение и ослабление участка аорты в грудной клетке, в результате разрыва которой может развиваться фатальное кровотечение. Эту патологию можно скорректировать с помощью хирургической операции, но один или два пациента из ста могут умереть от самой операции. Поэтому выбор приходится делать между смертью от самой операции и более поздним риском фатального разрыва аорты. В плане долговременных последствий операция выглядит более правильным выбором, но некоторые пациенты могут вполне резонно не согласиться на операцию или, по крайней мере, отложить ее «на потом», потому что кому-то из них предстоит важное событие — например, свадьба дочери. Поэтому вместо того, чтобы слепо принять решение «единственной надежды», лучше взвесить все риски.

Вопрос 3: Статистика может запутать — надо ли в самом деле знакомить пациентов с цифрами?

Способы подачи информации в виде цифр могут быть весьма запутанными, а то и вводящими в полное заблуждение. Но если вы действительно хотите сравнить один вид лечения с другим или узнать больше о том, как лечат людей с таким же заболеванием, как у вас, в какой-то момент неизбежно появляются цифры. Некоторые способы представления цифр полезнее других.

Наилучшим способом сделать так, чтобы цифры что-то значили для неспециалистов (да и для врачей тоже!) — использование данных в виде частотности. А это значит использование целых чисел. То есть, лучше сказать, «15 человек из ста», чем 15%. Затем, часто полезно представлять цифры не только словами, но и графически — например, в виде разноцветных столбиковых диаграмм, а также круговых и секторных диаграмм, картинок с изображением веселых и грустных лиц, и т.д., а также таблиц. Представить числовые показатели с такими «помощниками для принятия решения» нужно для того, чтобы как можно больше людей поняли, что означают эти цифры.

Вот один из способов отображения информации в виде столбиковой диаграммы об эффекте приема препаратов, регулирующих артериальное давление на риск заболеваний сердца и инсульта у пациентов с высоким артериальным давлением на протяжении десяти лет.³



Рис 14. Что может случиться со 100 людьми с таким же как у Вас состоянием через 10 лет?

Из ста людей с высоким артериальным давлением, не принимающих никакого лечения, в течение следующих десяти лет у 13 из них может быть заболевание сердца или инсульт. Если бы все 100 человек принимали препарат А, то у десяти будет заболевание сердца или инсульт, а у двух не случится ни то, ни другое. Если бы все 100 принимали препарат Б, тогда у десяти будет заболевание сердца или инсульт, а у троих не будет ни того, ни другого. Это понять несложно. Однако эти цифры часто преподносят в терминах, которые доступны только специалистам-статистикам.

Теперь посмотрим, как цифры можно представить не в виде столбиковой диаграммы, а в виде таблицы. В нашем примере мы сконцентрируемся на том лечении, которое лучше — препарате Б. Давайте расположим цифры в порядке собственной частоты (простые числа), а затем интерпретируем результаты.

| | Без лечения | Лечение препаратом Б |
|---|-------------------|----------------------|
| Болезни сердца или инсульт (свыше 10 лет) | 13 из 100 человек | 10 из 100 человек |
| Нет болезней сердца или инсульта | 87 из 100 человек | 90 из 100 человек |
| ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО | 100 | 100 |

НЕ ПОКУПАЙТЕСЬ НА БРОСКИЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

«Допустим, что если у вас высокий уровень холестерина, риск инфаркта в возрасте после 50 лет повышается на 50%. Это выглядит скверно. Но допустим, что риск инфаркта, если у вас высокий холестерин, всего 2%. Это нас уже не так пугает. Но на самом деле это одно и то же (гипотетические цифры). Попробуем представить это так: из ста мужчин в возрасте от 50 до 60 лет, у которых холестерин в норме, у четверых может случиться инфаркт, тогда как из ста мужчин с высоким уровнем холестерина инфаркт может случиться у шестерых. Это значит, что на каждые сто человек будет еще два инфаркта».

GOLDACRE B. BAD SCIENCE. LONDON: FOURTH ESTATE 2008, pp. 239-40.

Итак, если не проводить никакого лечения, риск болезней сердца или инсульта составляет 13% (или 13 случаев из 100), тогда как если принимать препарат Б, этот риск будет составлять 10% (или 10 случаев из 100). Поскольку препарат Б предотвращает 3 из 13 случаев сердечно-сосудистых заболеваний или инсультов, которые могли бы случиться — относительное снижение риска будет соотношением 3/13 или примерно 23%. Поэтому можно говорить об **абсолютном** снижении риска на 3% (разница 13% — 10%=3%) или об **относительном** снижении риска на 23%. Это два различных способа представить **одно и то же событие**.

Относительное снижение риска — всегда высокий показатель, а иногда он намного выше и скорее бросается в глаза. Поэтому если вы увидите заголовок, в котором написано «Удалось избежать 23% инсультов», он вам ничего не скажет, потому что в нем нет никакой информации ни о том, какая специфичная группа людей этих осложнений не избежала, ни об отрезке времени, ни — и это самое важное — о риске инсульта в случае, если никакого лечения не проводилось. Скорее всего, эти цифры отражают относительное снижение риска (но вам нужно это проверить),

Цифры иногда очень разные. Посмотрите на то, как в одной газете сообщают о скрининговом исследовании рака простаты. Слова «Может сократить смертность на 20%» производят впечатление. Этот же результат можно было бы представить иначе: из 1410 мужчин, прошедших скрининг, удалось предотвратить

смерть только у одного (или эффект этот столь незначительный — 0.07%, то есть, из 10 000 мужчин, прошедших скрининг, удалось предотвратить всего семь смертей). При этом 20% — это относительный показатель снижения риска, а 0.07% — абсолютный. Последняя цифра намного меньше, потому что показатель смертности от рака простаты низкий, и использовать ее для заголовка статьи никому не выгодно. Главная задача состоит в том, чтобы новость о «прорыве в медицине» подать броско. Если тон подачи оптимистичный, потребитель новостей будет считать, что так оно, наверное, и есть.⁴

Итак, цифры действительно имеют значение, и если их представить убедительно, они могут помочь людям в принятии решений. Пациенты не должны стесняться спросить у врачей объяснить им результаты так, чтобы им было понятно и — если надо — подкрепляя объяснения визуальными материалами. Если решение относительно стратегии лечения принимается совместно, то и врач и пациент должны хорошо понимать, что означают цифры исследования.

Вопрос 4: Как узнать, что данные исследования применимы к моему случаю?

Все решения в той или иной мере принимаются с опорой на предыдущий опыт — либо индивидуальный, либо коллективный. Объективные испытания видов лечения — такие, как рандомизированные — не что иное, как правильно организованные испытания, созданные для того, чтобы минимизировать предвзятый подход (bias) или снизить системную ошибку. Хорошо или плохо они организованы, некоторые сомнения всегда останутся, поскольку на совет врача каждому новому пациенту всегда может повлиять его предыдущий опыт. Поэтому если пациенты, которые участвовали в объективных испытаниях, имели сходное заболевание на такой же стадии или такой же тяжести, как данный человек, самое разумное предположение — что этот человек получит сходный ответ (если только не было веских оснований считать, что он или его заболевание существенно отличаются от исследования).

Безусловно, даже если данные исследования применимы к его случаю, пациент может резонно заметить: «Все люди разные, поэтому они могут реагировать на лечение по-разному.» Объек-

тивное исследование любого вида лечения дает нам лишь усредненный показатель, но редко гарантирует, что оно будет так же хорошо работать в индивидуальных случаях. Оно также не может предсказать, кто будет страдать от нежелательных побочных эффектов. Данные, полученные из испытания, могут быть использованы для руководства к выбору наилучшего лечения, а затем применяться к отдельным пациентам. Например, в случае с некоторыми высыпаниями на коже средство, основанное на данных исследований, может быть применено к одной области, а другую можно использовать в качестве контроля. Сравнивая реакции в той и другой области, и врач и пациент могут понять, действует ли это лечение, или же его эффект отрицательный. Действительно, когда начинают применять новое средство для лечения кожи – таких, например, как лечение акне (герпеса) на коже лица, обычным методом является проверка его действия на каком-то «тестируемом» участке кожи.

Однако чаще всего такое простое сравнение нам не доступно. Для некоторых хронических и не угрожающих жизни заболеваний – таких, как боль или зуд, можно использовать по очереди периоды применения и перерыва в использовании одного лекарства у одного и того же пациента. Такой способ часто называют «испытание n-1». Это означает, что количество участников в испытании (n) – один-единственный пациент. Даже к такому тесту с участием единственного пациента подходят принципы объективного сравнения, которые мы изложили в Главе 6, в том числе непредвзятая или «слепая» оценка исхода, и т.д. В идеале мы могли бы использовать плацебо контроль средств для лечения кожных болезней или таблеток, но часто это бывает трудно организовать.

Однако для множества заболеваний мы не можем применить подход, который называют «попробуй и увидишь», потому что исход этих заболеваний слишком отдаленный или слишком неопределенный. Например, невозможно знать, поможет ли аспирин предотвратить инсульт у конкретного пациента, пока не будет слишком поздно. Эта проблема возникает в большинстве случаев превентивной медицины, а также при лечении многих острых заболеваний – таких, как пневмония, укусы змей или менингит, когда у нас нет возможности попробовать и увидеть, как

какое-то средство будет работать в случае конкретного пациента. Поэтому нам приходится рассчитывать только на то, как можно в каждом случае применить данные, полученные из опыта изучения действия какого-то препарата или метода лечения у других людей.

На практике (если нас удовлетворяет, что данные исследования применимы к нашему случаю) важно спросить, как тяжесть заболевания у конкретного пациента (или предсказанный уровень риска для тех, кто пока еще не болен) сравнимы с тем, что было у пациентов, участвовавших в исследовании. Как правило, от лечения больше пользы получают именно пациенты с более тяжелой степенью заболевания. Поэтому если степень тяжести болезни такая же или выше, чем та, которая была у участников исследования, показавшего, что лечение имеет благоприятный эффект, мы можем в целом быть уверены в применимости данных исследования. Если же степень заболевания менее тяжелая (или если пациент вообще еще не болен, и вероятность предсказанного риска у него относительно низкая), главное будет — решить, стоит ли вообще назначать лечение, если благоприятный эффект от него ниже, чем тот, который выявлен в исследовании на тяжелых больных.

Вопрос 5: Не приведут ли генетическое тестирование и «персонализированная медицина» к тому, что для каждого больного врачи будут применять специфичное лечение, и тогда все испытания лечения никому не будут нужны?

Несмотря на то, что идея о возможности разработать специфичное лечение, которое будет применяться в каждом отдельном случае, безусловно, очень привлекательна и иногда может быть применима, все же представляется крайне маловероятным, что этот подход станет в будущем главным в лечении людей. Как мы объяснили в Главе 4 про генетическое тестирование, большинство болезней зависит не только от сложных взаимодействий нескольких генов, но также от еще более сложных взаимодействий между генами и факторами окружающей среды.

Результаты генетических анализов стали играть важную роль в принятии решений в семьях, а также отдельными людьми с наследственными болезнями — такими, как болезнь Хантингтона,

талассемия (унаследованные болезни крови) и некоторыми другими болезнями (в основном, редкими). Генетическая информация стала великим благом в консультировании таких семей. Однако в том, что касается более распространенных заболеваний, которым подвержены мы все, генетический анализ мало что добавит к информации, уже известной из истории семьи и клинического осмотра. И хотя эта ситуация, возможно, в будущем изменится, наши ограниченные знания на современном этапе означают, что мы должны относиться к генетическому анализу с осторожностью и не слишком увлекаться интерпретацией рисков часто встречающихся заболеваний, которые «предсказаны» этим анализом.

Мы должны заявить, что ни один из авторов этой книги не делал анализа своего генетического профиля и не собирается его делать. Поэтому вы не должны удивляться, что мы обычно отговариваем людей от генетического тестирования — если только речь не идет о нескольких известных заболеваниях, при которых один ген или несколько генов могут четко предсказать, как именно пациент будет реагировать на лечение.

Вопрос 6: Если у человека есть заболевание которое в это время исследуется в клиническом испытании, как он может узнать о нем, если этого не знает его лечащий врач? (см. также раздел Дополнительные ресурсы)

Как правило, из ста человек, пришедших на прием к врачу, в клиническом испытании будет принимать участие менее одного. Эта цифра варьируется в зависимости от заболевания и условий проведения испытания. Даже в центрах по лечению рака, где испытания широко приняты и проводятся часто, этот диапазон огромен: большинство детей, болеющих раком, принимают участие в испытаниях, но среди взрослых эта цифра — менее одного участника на сто человек. Большинство случаев рекрутирования участников испытаний зависит от лечебного учреждения (центра), который посещает пациент. Если центр не участвует в испытании, то рекрутировать пациентов он не может. Поэтому пациентам приходится искать такой центр, который участвует в клинических испытаниях. Есть несколько испытаний, которые проводятся среди населения, в которые люди могут записаться

прямо, минуя врача. Например, такие испытания обычно проводятся в рамках исследований, цель которых — узнать, как помочь людям с психическими расстройствами — такими, как депрессия или гипертоническая болезнь. Совсем недавно проводились испытания, для участия в которых люди могли записаться через интернет. Одно такое испытание было посвящено изучению эффекта растяжек перед физическими упражнениями, и для участия в нем людей приглашали через интернет. Они не обращались в клинику и получали все инструкции онлайн.

Если врачи не приветствуют участие своих пациентов в клинических испытаниях, пациенты имеют право спросить, почему. Возможно, пациент действительно не подходит для такого испытания. Однако может быть и другая причина: врач не хочет налагать на себя какие-то обязательства и загружать себя лишней работой, связанной с обременительными требованиями регулирующих организаций (см. Главу 9). Пациенты, которые считают, что они соответствуют регламенту клинического испытания, должны проявить твердость и настоять на своем участии в нем. Если известно, что где-то проводится подходящее для него испытание, и пациент четко заявляет о желании в нем участвовать, врачи должны такие намерения поддерживать.

Вопрос 7: Как определить, что данные (в интернете или еще где-то) достоверны? Что должны искать пациенты?

К сожалению, абсолютно надежного и к тому же простого способа определения достоверности медицинской информации нет. Если вы сами не изучаете опубликованное исследование, вы обычно доверяете мнению других людей. В таком случае важно иметь возможность оценить компетентность этого человека (или организации) и исключить конфликт интересов (или преследование корыстных целей). Если ничего этого нет, то задайте себе вопрос: вы доверяете им потому, что они нашли лучшее исследование и дали ему оценку? Оно описано? Есть на него ссылка?

Например, предположим, кто-то захотел узнать, повышает ли бета-каротин (родственный витамину А) риск рака или же снижает его. Поиск сочетания слов «бета каротин и рак» в поисковике Google выдаст вам более 800 000 ссылок. Смотрим на пер-

вые десять, и там можно выделить четыре исследования и шесть ссылок на бета-каротин в рецензиях или мнениях. Из этих шести три сопровождаются рекламой витаминов или альтернативных медикаментов, опубликованной на той же странице. Это ужестораживает. На одном из, скажем мягко, менее грамотных сайтов пишут:

«Вопрос: Предотвращает ли бета-каротин рак?»

Ответ: Исследования показали, что бета-каротин может помочь снизить риск рака. Бета-каротин можно найти в желтых, красных и темно-зеленых овощах. Также он есть во фруктах. Считается, что бета-каротиновые добавки имеют такой же эффект, как если бы в вашем рационе были овощи и фрукты, содержащие его. Однако это не так. Исследования обнаружили повышенный риск рака легких у участников исследования.»

Кроме рекламы, здесь упоминаются какие-то «исследования», но что это за исследования, нам не объясняют, нет и ссылок на опубликованные исследования. Это — тревожный знак. Невозможно сказать, искал ли автор какие-то «исследования» и давал ли им оценку или просто наткнулся на упоминание о выводах каких-то исследований, и они ему понравились.

Сравните это со статьей в Википедии (она также входит в первую десятку):

«Обзор всех рандомизированных контролируемых испытаний в научной литературе, сделанный Конкрейновским Сотрудничеством, опубликованный в JAMA (Журнале Американской Медицинской Ассоциации) в 2007 году, обнаружил, что бета-каротин повышает смертность в диапазоне между 1% и 8% (относительный риск 1.05, 95% интервал доверия 1.01-1.08).¹⁵ Однако, этот мета-анализ включал два крупных испытания с участием курильщиков, поэтому неясно, можно ли эти результаты применить к населению вообще.¹⁶»

В этой статье дается определение типу исследования (рандомизированные испытания), а также есть ссылки на публикации (в квадратных скобках), поэтому тот факт, что в статье нет рекламы и есть специфичные детали о данных, вызывает доверие.

Вопрос 8: Есть ли надежные источники информации, которые можно рекомендовать? (См. также раздел Дополнительные Ресурсы)

Единогo источника информации обо всех болезнях и всех видах их лечения на сегодня нет. Для того, чтобы применить принципы, изложенные в этой книге, читатели сами могут развить некоторые навыки. Например, в дополнение к Главам 6-8 в этой книге можно найти некоторые советы о том, как искать достоверную информацию и что и как проверять, в книге *Smart Health Choices*.⁵

Из доступных сайтов только немногие основаны на систематических обзорах. Некоторые — те, которые действительно опираются на них — это англоязычная Кокрейновская База Данных Систематических Обзоров (www.cochrane.org/cochrane-reviews), в которой есть краткие содержания работ и по-немецки, но также перевод на английский, а также сайт IQWiG (www.informedhealthonline.org). Кроме того, есть много сайтов, которые, как правило, предоставляют достоверную информацию, однако не всегда основанную на систематических обзорах самых качественных из доступных данных — например NHS Choices (www.nhs.uk) и PubMed Health (www.pubmed.gov/health). Оба сайта предоставляют информацию высокого качества.

Безусловно остается еще многое, чего следует опасаться. В особенности будьте осторожны и следите за тем, нет ли конфликта финансовых интересов. Например, есть сайты, которые финансово зависят от людей, поверивших в эту информацию, или от других людей, которые пытаются что-то продать. Это бывает трудно заметить — например, как мы уже писали в Главе 11, некоторые группы пациентов не указывают, что их финансируют фармацевтические компании, и это может бросить тень на информацию, которую предоставляют эти группы.

Вопрос 9: Как избежать постановки «гипердиагноза» и назначения ненужного лечения?

В медицине сделано множество революционных открытий: изобретены вакцины и антибиотики для предотвращения и лечения инфекций, производится замена суставов, удаление катаракты, успешно лечат рак у детей — и это только несколько про-

рывных технологий. Но эти же успехи подталкивают медицину к расширению диапазона новшеств: и она вторгается в такие области, где приносит людям гораздо меньше пользы. Человеку, в руках которого есть молоток, весь мир может показаться гвоздем, который нужно куда-то забить. А врачу (или фармацевтической компании!), в руках которых оказалось какое-то средство, куда они ни глянут — всюду мерещится болезнь. Например, с тех пор, как стали доступными лекарства от диабета или повышенного давления, у врачей появилось искушение предлагать все новые и новые средства пациентам даже тогда, когда отклонения у пациентов еще только пограничные. Из-за этого резко увеличилось количество людей с диагнозом «гипертензия» или «диабет», а вслед за этим увеличилась и «медикализация» таких людей, которые раньше считались бы здоровыми.

Помимо того, что у самого лечения (иногда ненужного) нередко бывают неблагоприятные эффекты, это «навешивание ярлыков» болезни имеет как физиологические, так и социальные последствия, которые могут влиять на то, как человек себя ощущает, а также будет создавать людям проблемы с работой и страховкой.

Поэтому и для пациентов и для общества важно понимать эту цепочку событий; важно задуматься и взвесить возможное соотношение добра и зла до того, как поспешить дать согласие на лечение. Как мы обсудили в Главе 4, проблемы «навешивания ярлыков» часто создает скрининг, так как он нередко приводит к гипердиагностике и потенциально лишнему лечению.

Первая линия защиты — быть настороже: не допускать гипердиагностики и предлагаемых вам новых обследований. К замечанию, которое может на первый взгляд показаться шуткой, о том, *что здоровый человек — это тот, который еще не полностью обследован*, на самом деле нужно относиться серьезно. Поэтому всегда с вашей стороны будет мудро спросить, связана ли болезнь, которую у вас нашли, с высоким или низким риском. И — как мы предположили ранее — также спросить, что может случиться, если ничего не предпринимать. Как сделать мониторинг этого заболевания и что будет сигналом к действию? Некоторых врачей радует, если пациент не просит сразу назначать ему лечение или обследования. Но другие врачи часто попадают в так называемую

«диагностическую ловушку»: «диагноз = заболевание = обязательное лечение», не осознавая того, что пациент, может быть, никуда не спешит и готов согласиться посмотреть, будет ли то, что его беспокоит, улучшаться само по себе, или же ухудшаться, если не принять медицинских мер.

Что из всего этого следует?

Все вопросы, которые мы обсуждали в этой главе — о волнениях отдельных людей и об их ценностях, о том, как разбираться в статистических данных и как применять их к конкретным случаям, об озабоченности в связи с расширением понятия «заболевание» и о назначении лечения из-за постоянно снижающегося порога для диагностики заболеваний — говорят об одном: о необходимости улучшения коммуникации между врачом и пациентом, а также между органами здравоохранения и гражданами, которых они обслуживают. Поэтому мы завершаем эту главу

ТАК У КОГО ЖЕ ДИАБЕТ?

Итак, как же мы решаем, что у человека диабет? Когда я учился в медицинском колледже, у нас было такое «железное» правило: если у вас уровень сахара в крови натощак свыше 140 мг/дл, значит у вас диабет. Но в 1997 году Экспертный Совет по Диагностике и Классификации Сахарного Диабета пересмотрел дефиницию этого заболевания. Сейчас если у вас показатель сахара в крови, взятой натощак, выше 126 мг/дл, значит, у вас диабет. Следовательно, все, у кого показатель сахара в крови был между 126 и 140, считались здоровыми, теперь они уже здоровыми не считаются. Благодаря этому новому правилу свыше 1.6 миллиона человек стали считаться больными.

Проблема ли это? Возможно. А возможно и нет. Из-за того, что мы изменили правила, теперь мы лечим от диабета большее количество людей. Это может означать, что для некоторых из этого числа пациентов мы снизили шансы на получение осложнений, связанных с диабетом. Но из-за того, что у этих пациентов диабет протекает в более легкой форме (т.е. сравнительно невысокий уровень сахара — между 126 и 140), степень риска таких осложнений у них сравнительно невысока.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. OVERDIAGNOSED: MAKING PEOPLE SICK IN THE PURSUIT OF HEALTH. BOSTON: BEACON PRESS, 2011: p17-18.

Зальцбургскими Принципами о совместном принятии решений врачом и пациентом. Эти принципы очерчивают поле деятельности для разных групп, поставивших себе цель улучшить совместную работу.^{6,7}

ЗАЛЬЦБУРГСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИНЯТИЯ МЕДИЦИНСКИХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ СЕМЕЙ

Мы призываем клиницистов:

- Признать, что они стоят перед этическим императивом принимать важные решения совместно с пациентом
- Стимулировать двунаправленный поток информации и поощрять пациентов задавать вопросы, объяснять свои обстоятельства и выражать свои личные предпочтения
- Предоставлять достоверную информацию о различных подходах и сомнениях, о благоприятных эффектах видов лечения и об их побочных эффектах в соответствии с лучшими из разработанных методов разъяснения рисков пациенту
- Предоставлять информацию в соответствии со способностью пациентов ее понять, учитывая их потребности и предоставляя им достаточно времени для рассмотрения всех предложенных им вариантов лечения
- Признать, что большинство решений в медицинской практике не должны приниматься поспешно и предоставлять пациентам и их родственникам ресурсы и помощь в принятии решений. **Мы призываем клиницистов, исследователей, редакторов, журналистов и всех, кто распространяет медицинскую информацию;**
- Гарантировать, что информация, которую они предоставляют населению, понятная, что она основана на данных объективных исследований и является современной, а также открыто заявлять о наличии в ней конфликтов интересов

Мы призываем пациентов

- Не бояться высказываться, если у них есть опасения, вопросы или что-то важное для них
- Понимать, что у них есть право быть равноправными партнерами в медицинском обслуживании
- Искать информацию высокого качества и пользоваться ею

Мы призываем людей и организации, принимающие решения

- Проводить политику, поощряющую врачей и пациентов принимать решения совместно и отслеживать результаты такого взаимодействия, что будет стимулом для его улучшения
- Совершенствовать законы об информированном согласии для поддержки развития навыков и инструментов для принятия совместных решений

Почему

- большинство медицинских услуг, которые предоставляют пациентам, основано не на широко согласованных стандартах наилучшей практики или на предпочтениях самих пациентов, а на способности и готовности отдельных клиницистов их предоставить?
- клиницисты часто очень неохотно признают, до какой степени пациенты хотят быть вовлеченными в понимание своих медицинских проблем, знать, какие варианты лечения им доступны и принимать решения, которые учитывали бы их личные предпочтения?
- многим пациентам и их родным трудно принимать активное участие в принятии медицинских решений? у некоторых не хватает смелости задавать вопросы медицинским профессионалам. У многих из них довольно ограниченные знания в области медицины, а где получить ясную, надежную и доступную для понимания информацию, они не знают

ГЛАВА 13.

ИССЛЕДОВАНИЯ С ОБОСНОВАННОЙ ЦЕЛЬЮ: КАК ИХ СДЕЛАТЬ БОЛЕЕ СОВЕРШЕННЫМИ

Исследования в области медицины действительно внесли большой вклад в улучшение качества жизни и ее продолжительности. Тем не менее, в этой книге мы показали, как существующие «двигатели» исследований — как коммерческие, так и академические — сделали далеко не все для того, чтобы правильно определять интересы пациентов и проводить исследования ради их блага.

Ежегодно во всем мире в медицинские исследования вкладывают огромные деньги (свыше 100 миллиардов долларов).¹ Однако большая часть этих денег идет на финансирование лабораторных исследований, которые проводятся на животных, а не на исследования с участием людей. Такие исследования позволили бы получить данные, имеющие прямое отношение к улучшению их здоровья.

Даже тогда, когда заходит речь о принятии решения о том, что именно нужно исследовать, приоритеты пациентов, как правило, не принимаются в расчет. Финансовая мощь фармацевтической индустрии означает, что она очень влиятельна при принятии решений о том, что исследовать. Эта индустрия в состоянии хорошо платить (речь идет о тысячах фунтов стерлингов или долларов) пациентам, которых приглашают участвовать в клинических испытаниях, а ученые и научные учреждения, в которых они работают, слишком часто проводят клинические испытания того, что интересует не пациентов, а фармацевтическую индустрию.

К сожалению, много средств, вложенных в медицинские исследования, расходуется напрасно. Это происходит на всех стадиях исследования: сначала ставятся неправильные исследовательские вопросы, затем проводятся ненужные или плохо спланированные исследования. Затем их результаты не публикуют полностью или предоставляют доступ не ко всем полученным данным. Публикуются необъективные (*biased*) и бесполезные отчеты. Это должно беспокоить всех — исследователей, органи-

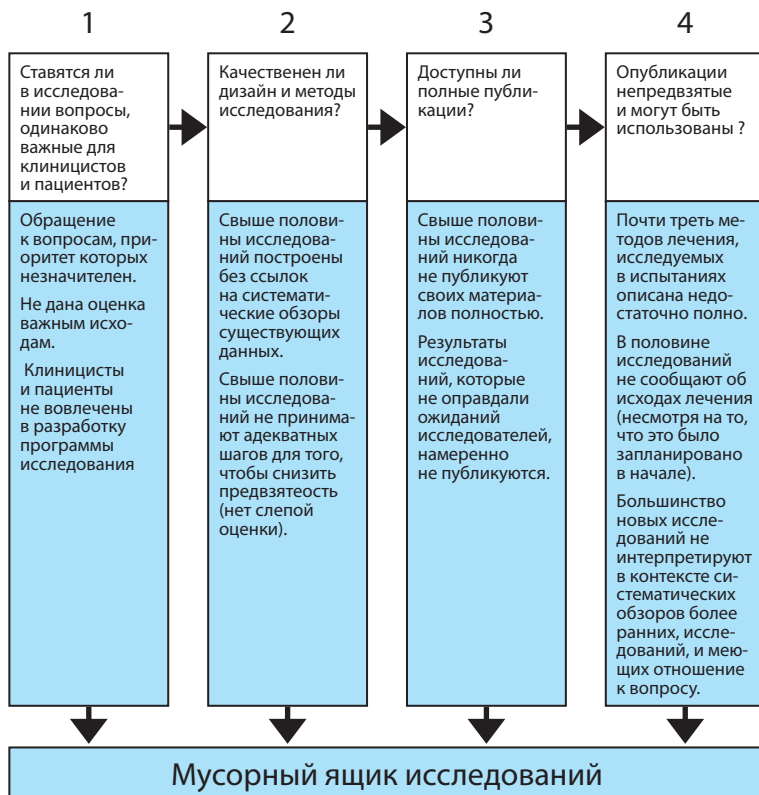


Рис 15. Как средства, потраченные на медицинское исследование, неэффективно расходуются на всех его стадиях.¹

зации, предоставляющие фонды для исследований, клиницистов, налогоплательщиков и в первую очередь самих пациентов.

Прежде чем обрисовать перспективы на будущее, мы коротко коснемся того, почему так важно:

- Ставить правильные исследовательские вопросы
- Планировать и проводить исследования методически правильно
- Публиковать **все** результаты и делать их доступными
- Делать объективные и полезные публикации об исследованиях

1. Задавайте грамотные исследовательские вопросы

Иногда врачи не знают, какое лечение будет самым лучшим для пациента, потому что доступные варианты недостаточно хорошо изучены. Такие исследования, которые действительно важны для лечения пациентов, часто мало или вовсе не интересуют фармацевтическую индустрию или академических исследователей, поэтому вопросы, важные для клиницистов, остаются без ответа.

А это, в свою очередь, может привести к тяжелым последствиям. Возьмите лишь один пример: повышают или понижают стероидные препараты шансы на выживание пациентов с травмами головного мозга? Стероиды применяли на протяжении многих десятилетий, пока одно хорошо спланированное исследование не показало, что это стандартное лечение не только не помогало, но и убивало тысячи пациентов с травмой головного мозга.² Сначала предложения провести такое исследование встретили сопротивление со стороны фармацевтической индустрии и некоторых университетских исследователей. Почему? Потому что они участвовали в коммерческих испытаниях, которые должны были определить эффект новых дорогих лекарственных препаратов (так называемых нейропротекторов) на показатели исхода. Значение этих испытаний для пациентов было сомнительным, и ученые не хотели, чтобы среди пациентов была конкуренция за участие в них.

Есть еще одна причина, по которой необходимо обращаться к вопросам, пока не получившим ответа — это расходование ресурсов, выделяемых на здравоохранение. Важно, чтобы эти средства не тратились впустую. Когда в 1940-х годах в медицинскую практику был введен раствор внутривенного альбумина для реабилитации пациентов с ожогами и другими критическими состояниями, теоретически он должен был снижать риск смерти у пациентов с тяжелыми ожогами. Удивительно, но эта практика ни разу не проходила проверку в объективных исследованиях вплоть до 1990-х годов. Систематический обзор рандомизированных испытаний по этому вопросу тогда не обнаружил данных о том, что раствор человеческого альбумина снижает риск смерти по сравнению с простым физраствором. Этот систематический

обзор указывал как раз на обратное: если альбумин и имел какой-то эффект на риск смерти, то он его повышал.³

Результаты, вытекающие из этого обзора, подсказали врачам в Австралии и Новой Зеландии собраться и провести первое довольно большое объективное сравнение человеческого альбумина с солевым раствором, альтернативной реанимационной жидкости.⁴ в этом исследовании (которое следовало бы провести на полвека раньше) не удалось обнаружить данных о том, что альбумин лучше солевого раствора. Поскольку альбумин примерно в 20 раз дороже простого солевого раствора, можно представить, сколько денег из бюджетов множества стран во всем мире за прошедшие 50 лет было израсходовано напрасно.

2. Планировать и проводить исследования надлежащим образом

Систематические обзоры, в которых было выявлено плохое качество многих публикаций о клинических испытаниях, стимулировали усилия по усовершенствованию стандартов научных публикаций. Такие стандарты включают также данные о том, какому количеству пациентов было предложено принять участие в исследовании и какое количество отклонило это предложение. Результаты представляются по группам, отобранным до, а не после испытания. Однако еще предстоит сделать многое для улучшения самих стандартов:

- (1) для отбора вопросов, поставленных в исследовании;
- (2) для способа формулирования этих вопросов, чтобы обеспечить, что исходы лечений, избранных для оценки, были именно те, которые важны для пациентов;
- и (3) для того, чтобы информация была доступна для пациентов (см. Главы 11 и 12).

Чтобы понять, будет ли заявленное испытание выполнимым и приемлемым, было бы полезно провести предварительную исследовательскую работу, в которой будут принимать участие группы пациентов. Это может позволить увидеть недостатки в самом дизайне исследования или помочь определить, какие потенциальные исходы имеют более близкое отношение к теме

исследования, или даст возможность определить, что данная концепция никуда не годится.^{5,6}

Такой подход поможет сэкономить время и деньги, а также избавит исследователей от возможных последующих разочарований. Клиническое испытание с участием мужчин с локализованным раком простаты, которое мы описали в Главе 11, показало, как был усовершенствован дизайн исследования после того, как были внимательно рассмотрены термины, которыми пользовались клиницисты для описания задачи исследования и вариантов лечения. Изучение мнений пациентов привело к тому, что исследование стало более приемлемым, потому что были четче определены интересы его участников и их потребность в более полной информации. Впоследствии в информации для потенциальных участников испытаний эти моменты стали учитывать.⁷

3. Публиковать все результаты и делать их доступными

Селективные отчеты о результатах исследований могут привести к серьезным искажениям объективности. Некоторые так называемые «негативные» исследования не публикуют, если их результаты не соответствуют ожиданиям исследователей или спонсоров. А если отчет не опубликован, такие исследования исчезают бесследно.⁸ Кроме того, сами результаты могут быть опубликованы селективно — т.е. некоторые результаты не попадают в публикацию, потому что они недостаточно «позитивные» для вида лечения, который подвергался испытанию.⁹ Результат таких необъективных публикаций печален: пациенты неоправданно страдают и умирают. Такая практика не только неэтична, она к тому же ненаучна.

4. Предоставлять объективные и полезные отчеты о исследованиях

Даже тогда, когда результаты все же опубликованы, в них часто отсутствуют важные элементы, которые дали бы возможность читателям оценить их и применить на практике. В одном обзоре 519 рандомизированных испытаний, результаты которых были опубликованы в солидных медицинских журналах в тече-

ние декабря 2000 года, было обнаружено, что 82% испытаний не описывали процесс порядка распределения участников по группам, а 52% испытаний не предоставили деталей мер, направленных на снижение вероятности ошибок со стороны наблюдателей, тогда как оба этих момента существенно важны для качественного исследования. Мы уже писали об этом в Главе 6.¹⁰ Такое недостаточное освещение важных деталей распространяется даже на описание самих видов лечения, которые сравнивались в исследовании. К примеру, исследование, в котором было показано, что когда участники получили брошюры с информацией (их сравнивали с группой пациентов, которые не получили таких брошюр), это помогло пациентам с синдромом раздраженного кишечника. Но в нем не было ни описания содержания этой брошюры, ни информации о том, как ее получить. Следовательно, результаты этого исследования не могли быть использованы другими пациентами или врачами. Это лишь один пример из анализа публикаций об испытаниях, помещенных в солидных медицинских журналах. Анализ обнаружил, что в трети публикаций обо всех проведенных испытаниях такие же важные детали были опущены.¹¹

И наконец, большинство испытаний, результаты которых опубликованы, не рассматривают свои результаты в контексте сходных испытаний, проведенных ранее. Без этого важнейшего шага — как мы объяснили в Главе 8 — невозможно знать, что на самом деле означают их результаты. Анализ (раз в 4 года) публикаций о рандомизированных испытаниях в пяти главных медицинских журналах за период в 12 лет — с 1997 по 2009 годы — иллюстрирует сложность этой проблемы. В целом, только 25 из 94 (27%) публикаций содержали хоть какие-то ссылки на систематические обзоры сходных испытаний. Только 3 из 94 публикаций действительно содержали обновленные отчеты, интегрирующие новые результаты и таким образом показывающие, какое отличие новые результаты привнесли в общие данные. К сожалению, с течением времени улучшений в способе делать отчеты не отмечено.¹² Этот недостаток приводит к тому, что клиницисты назначают пациентам различные виды лечения в зависимости от того, какие медицинские журналы они (клиницисты) читают.

ПЛАН БОЛЕЕ СОВЕРШЕННОГО БУДУЩЕГО

Исследования в области медицины *можно* проводить с обоснованной целью. Их можно правильно проводить и *должным образом* публиковать их результаты. В каждом из этих предложений, взятом по отдельности, нет ничего нового. Если же их объединить и продвигать совместными усилиями пациентов и клиницистов, наши восемь пунктов «дорожной карты» лягут в основу общего плана более совершенного будущего в том, что касается испытанных видов лечения и использования их результатов.

1. Улучшать осведомленность общества о том, как определить, насколько можно доверять утверждениям об эффектах видов лечения

Условием перемен в этой области будет достижение лучшего понимания обществом того, как необъективный подход и элемент случайности могут серьезно исказить данные об эффектах лечения. Одним из важнейших признаков научного исследования является способность распознать ошибку предвзятости (*bias*) и минимизировать ее. В настоящее время это только с трудом можно отнести к «осведомленности общества». Нам необходимы более решительные усилия для того, чтобы этому учили уже в школе.

2. Повышать качество подготовки, написания и распространения систематических обзоров данных исследований об эффектах различных видов лечения

Многие из ответов на вопросы об эффектах различных видов лечения могут быть получены путем систематических обзоров уже существующих данных. Необходимо, чтобы эти обзоры были современными, а их результаты грамотно распространялись среди профессионалов и пациентов. Однако данные существующих исследований попадают в доступные всем систематические отчеты далеко не сразу. Ликвидация этого пробела должна стать одной из главных целей систем здравоохранения — чтобы надежная информация об эффектах лечения была синтезирована (т.е. сведена воедино из разных источников) и становилась доступной.

3. Поощрять честность, когда возникают сомнения относительно эффектов какого-то вида лечения

Профессионалам в медицине всегда непросто признаться в своих сомнениях. Пациенты тоже этого не одобряют. В результате, у пациентов иногда создается ложное ощущение защищенности, а о своих сомнениях врачи их не информируют. Если же клиницисты и пациенты будут сотрудничать, чтобы получить более эффективную оценку эффектов видов лечения, то обе стороны будут лучше готовы признать, что неадекватно оцененное лечение может нанести существенный вред. Они должны лучше знать, какие методы помогут им получить надежные данные. Наша обязанность — найти более совершенные способы сделать это.

4. Определять исследования, в которых ставятся вопросы, действительно важные для пациентов и клиницистов и делать их приоритетными

В портфолио академических институтов и организаций, спонсирующих исследования, преобладают проекты базовых исследований, а также исследований, направленных на увеличение прибыли компаний, производящих лекарства или медицинское оборудование. От результатов таких исследований пациенты и клиницисты вряд ли получают пользу в обозримом будущем. Прикладные исследования проблем, которые не только и не столько направлены на рост доходов таких компаний, однако важны для самих пациентов, должны пробивать себе дорогу для получения ресурсов. Мы должны следить за тем, чтобы делалось больше усилий для формулирования вопросов об эффектах лечения, наиболее важных и для клиницистов и пациентов. Мы должны следить за тем, чтобы организации-спонсоры, учитывали их в выстраивании приоритетов для проведения исследований, направленных на разрешение существующих проблем.

5. Оказывать противодействие двойным стандартам при получении согласия на какое-то лечение

Клиницисты, которые признают, что у них есть сомнения об эффектах какого-то вида лечения и которые готовы попытаться эти сомнения разрешить путем научного объективного сравнения видов лечения, обязаны, работая с пациентами, подчиняться более строгим правилам, чем те их коллеги, которые таким правилам не следуют. Это двойной стандарт. Он нелогичен и неоправдан. Когда есть сомнения относительно эффектов видов лечения, участие в рандомизированных испытаниях или каких-то других объективных видах оценки должно стать нормой. Мы должны суметь убедить пациентов, что предлагая им участвовать в исследованиях эффектов видов лечения, мы отнюдь не вовлекаем их в какую-то рискованную авантюру, а так называемая «стандартная» практика назначения лечения далеко не всегда эффективна и безопасна.

6. Бороться с неэффективностью работы исследовательского сообщества

Многие с удивлением обнаруживают, что когда исследователи представляют заявку на грант и одобрение комитета по этике, от них не требуют систематических обзоров о том, что уже известно о проблеме, которую они собираются исследовать. Последствия этого неизбежны: в результате получается плохо спланированное и откровенно ненужное исследование — как по этическим, так и по чисто научным соображениям. Мы должны оказывать давление на фонды, спонсирующие исследования и на этические комитеты, чтобы гарантировать, что ученые будут обращаться к решению какой-то задачи только после того, как будет проведен систематический обзор существующих к этому моменту данных всех прежде проведенных исследований на данную тему. Все отчеты о новых исследованиях должны начинаться со ссылки на существующие систематические обзоры и с обоснования необходимости нового исследования, а заканчиваться демонстрацией того, что изменилось в этом вопросе благодаря проведенному исследованию и что оно добавило к уже имевшимся данным.

7. Объявить практику необъективных публикаций вне закона

Для того, чтобы покончить с практикой публикаций необъективных материалов, необходимо предпринимать шаги и тогда, когда испытание только начинается и тогда, когда оно уже закончилось. Когда испытание начинается, оно должно быть зарегистрировано, а его протоколы должны быть доступными. По завершении испытания должны быть опубликованы все результаты и предварительные данные, чтобы их можно было изучить и проанализировать.

8. Требовать прозрачности информации о коммерческих или иных конфликтах интересов

В настоящее время накопилось достаточно данных о том, что в планировании, проведении, анализе, интерпретации и практическом применении исследований порой доминируют финансовые или иные интересы, которые оказываются сильнее интересов самих пациентов. Это вредит обоюдному доверию, которое необходимо для гарантий того, что исследование служит в первую очередь интересам пациентов. Все участники — от коммерческих компаний до лобби пациентов — должны отвечать требованиям прозрачности в том, что касается возможного присутствия каких-то других интересов помимо блага пациентов.

Действовать необходимо сейчас.

Революция в проверке видов лечения давно назрела и перезрела. Если профессионалы и пациенты будут действовать сообща, шаги, которые мы советуем предпринять, абсолютно применимы на практике. Вы, читатель, должны требовать перемен уже сейчас.

План действий — что можете сделать вы

Обозначить вопросы об эффектах различных видов лечения, которые актуальны для вас.

Учиться понимать, где есть сомнения; высказываться, задавать вопросы, требовать честных ответов.

Не бояться спрашивать вашего врача, какие виды лечения доступны, что может случиться, если вы выберете тот или иной вид лечения, и что может случиться, если вы этого не сделаете.

Когда вы думаете о возможных видах лечения, вы можете найти информацию на сайте, который помогает принять решение: www.OHRI.ca/DECISIONAid.HELPFUL. Также в разделе этой книги «Дополнительные Ресурсы» (Хотите ли вы узнать больше о принятии решений?)

Обращайтесь к надежным сайтам — таким как NHS Choices (www.nhs.uk). Также обратитесь к Главе 12 и разделу *Дополнительные Ресурсы* в этой книге.

Относитесь со здоровым скептицизмом к необоснованным заявлениям и сообщениям в СМИ о так называемых «прорывах» в медицине; к тому, как в прессе подаются статистические данные — особенно в заголовках.

Подвергайте сомнению виды лечения, которые предлагают вам или вашим близким, если они опираются на какие-то верования и догмы, но не подкреплены достоверными данными.

Будьте бдительны, когда врачи ставят ненужные «диагнозы» и предлагают вам чрезмерные обследования (См. главы 2 и 4). Постарайтесь узнать, является ли заболевание, которое у вас нашли, заболеванием с высоким или низким для вас лично риском. Спросите, что может случиться, если не принять срочных мер, рекомендуемых вам.

Соглашайтесь принять участие в клиническом испытании только при условии¹ что протокол исследования зарегистрирован и публично доступен;² что этот протокол ссылается на систематические обзоры существующих данных по этой проблеме и обосновывает, что данное испытание действительно необходимо;³ что вы получите письменное заверение в том, что результаты этого испытания будут полностью опубликованы и посланы всем участникам, которые захотят их получить.

Поощряйте профессионалов в области здравоохранения, исследователей, спонсоров исследований и гражданских активистов, заинтересованных в том, чтобы продвигать исследования, посвященные недостаточно изученным вопросам об эффектах различных видов лечения, которые вы считаете важными и сотрудничайте с ними.

Поощряйте более широкое просвещение общества о системных ошибках, предвзятости (*bias*) и эффекта случая на результаты исследований, и лоббируйте вашего избранного представителя (вашего депутата) и других лиц, которые имеют влияние, делать больше для просвещения общества, начиная со школьных программ — возможно прямо в начальной школе.

БИБЛИОГРАФИЯ

Предисловие Бена Голдакра

- 1 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
- 2 Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, *et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
- 3 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 4 Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, *et al.* Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

Введение

- 1 Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited.* London: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
- 3 Gigerenzer G. *Reckoning with risk.* London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. Writings, vol x.
- 4 Goldacre B. *Bad Science.* London: Fourth Estate, 2008, px.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al.* Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008. pdf freely available at: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php and from www.jameslindlibrary.org.
- 7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics.* Berkeley: University of California Press, 2008. pdf freely available at www.jameslindlibrary.org.

Глава 1. Новое, но значит ли это, что оно лучше старого?

- 1 Vandembroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Available from: www.jameslindlibrary.org.
- 2 Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
- 3 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
- 4 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al*. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
- 5 Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March 2010 on Vioxx judgment in Australia, available at www.merck.com.
- 6 Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
- 7 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
- 8 Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
- 9 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al*. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 10 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p6.
- 11 Hawkes N. Wonder drug is "cure" for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
- 12 Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al*. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
- 13 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
- 14 Cumming J, Mays N, Daube J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
- 15 NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Issue date March 2002; review date April 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Глава 2. Обманутые ожидания

- 1 Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al.* Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
- 2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 3 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
- 7 Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- 8 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- 9 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- 10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
- 11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
- 12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
- 13 Takwale A, Tan E, Agarwal S, *et al.* Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

Глава 3. “Больше” еще не значит “лучше”

- 1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128-32.
- 2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
- 3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
- 4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
- 5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 7 Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk.
- 8 The Cochrane Collaboration website: www.cochrane.org.
- 9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 2 October 1999.
- 10 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.:CD003139.
- 11 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- 12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
- 13 Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
- 14 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Глава 4. “Раньше” еще не значит “лучше”

- 1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- 2 Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from www.senseaboutscience.org.
- 3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99- 4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph available at [http:// seer.cancer.gov/publications/ childhood](http://seer.cancer.gov/publications/childhood).
- 4 Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, et al. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood — Education and Practice* 2009;94:177-85.
- 5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 6 Raffle A, Gray M. *op. cit.*, pp89-92.
- 7 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p77.
- 8 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.:CD002945.
- 9 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- 10 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- 11 Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.:CD001877.
- 12 Kösters JB, Götzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
- 13 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- 14 Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- 15 Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.

- 16 Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 17 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- 18 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 19 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 20 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 21 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 22 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- 23 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
- 24 Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
- 25 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans –what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Глава 5. Как поступать, если у вас есть сомнения относительно эффектов лечения

- 1 Cabello JB, Burls A, Empananza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.

- 4 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Leaute-Labreze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007; 356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.:CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al.* Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.:CD000213.
- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nmf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
- 17 Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin (Comment) in: *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nmf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.

- 20 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 21 General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p13.
- 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 23 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al.* Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 24 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 25 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Глава 6. Объективное тестирование различных видов лечения

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
- 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- 5 Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p600.
- 6 King G, Gakidou E, Imai K, *et al.* Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
- 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al.* Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
- 8 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
- 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.

- 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
- 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
- 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv fur Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
- 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al*. A difference in mortalityrate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
- 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
- 15 Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
- 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Глава 7. УЧИТЫВАЙТЕ РОЛЬ СЛУЧАЙНОСТИ

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury — outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- 4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Глава 8. Как оценивать все имеющиеся надежные данные

- 1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
- 2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al*. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 6 Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- 7 Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondfornuft' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).
- 8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
- 9 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al*. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
- 11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al*. A comparison of results of metaanalysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
- 12 Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al*. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
- 13 Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 14 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.

- 15 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
- 16 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 17 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- 18 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 19 O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
- 20 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury — outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

Глава 9. Помогает или мешает регулирование проведения исследований?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942. NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.
- 3 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
- 4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
- 5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Глава 10. Исследования: хорошие, плохие и ненужные

- 1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 2 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.

- 3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
- 4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 5 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- 6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- 7 Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- 8 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
- 9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
- 10 World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.
- 11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- 13 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.
- 14 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- 15 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 16 Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.

- 17 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 18 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease –a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
- 19 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 20 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
- 21 Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* London: James Lind Alliance, December, 2006.
- 22 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Available from: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
- 23 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
- 24 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
- 25 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
- 26 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
- 27 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 28 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 29 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 30 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
- 31 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
- 32 Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
- 33 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.

- 34 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
- 35 The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
- 36 National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.
- 37 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

Глава 11. Правильное проведение исследований касается всех

- 1 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers*. Version 1, April 2010. Available from: www.biomedicalresearchcentre.org.
- 3 Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.
- 5 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.invo.org.uk.
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
- 10 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.

- 11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al*. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- 12 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 13 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- 14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
- 15 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at *The Lancet* 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112-4.
- 16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 17 Pehudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Available from www.haieurope.org.
- 18 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
- 19 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp24-25.
- 20 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7. Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

Глава 12. Как усовершенствовать здравоохранение?

- 1 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

- 2 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 3 Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Available from: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.
- 4 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
- 5 Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.
- 6 Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.
- 7 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Available from: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Глава 13. Исследования с обоснованной целью: как их сделать более совершенными

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
- 2 Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
- 3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
- 4 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
- 5 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

- 6 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 7 Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al*. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- 10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
- 11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
- 12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИСПЫТАНИЯХ ВИДОВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Сайты:

Testing Treatments Interactive

www.testingtreatments.org

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (enter 'research' in search window)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org

Healthtalkonline

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute

Educational material about clinical trials

http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning

Книги:

Ben Goldacre. Bad Science. London: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. Evaluating clinical research: all that glitters is not gold. 2nd edition. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. Know your chances: understanding health statistics. Berkeley: University of California Press, 2008. Available free at *www.jameslindlibrary.org*.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press,

2008. Available free at www.jameslindlibrary.org. TT_text_press.indd 182 22/09/2011 10:02 183

Trish Greenhalgh. How to read a paper: the basics of evidence-based medicine. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJ Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press, 2011

ИНФОРМАЦИЯ О ТОМ, ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ОБ ЭФФЕКТАХ ЛЕЧЕНИЯ

Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

PubMed Health

www.pubmed.gov/health

ИНФОРМАЦИЯ О ТОМ, ЧТО ЕЩЕ НЕ ИЗВЕСТНО ОБ ЭФФЕКТАХ ЛЕЧЕНИЯ

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs) www.evidence.nhs.uk

ИНФОРМАЦИЯ О СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, КОТОРЫЕ РАЗРЕШАЮТ СОМНЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЭФФЕКТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

ХОТИТЕ ЛИ ВЫ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ
В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КАЧЕСТВА
ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ?

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Promotes working partnerships between patients and clinicians to identify and prioritize important uncertainties about the effects of treatments.

National Institute for Health Research

NIHR Health Technology Assessment

www.nchta.org

Actively involves service-users in all stages of its work.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Keen to involve patients, carers, and the public in volunteering for clinical studies and getting actively involved as researchers.

Cochrane Consumer Network

www.consumers.cochrane.org

Promotes patient input to systematic reviews of treatments prepared by the Cochrane Collaboration.

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

НУЖДАЕТЕСЬ ЛИ ВЫ В ТРЕНИНГЕ,
КАК ОЦЕНИВАТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ?

Critical Appraisal Skills Programme

www.casp-uk.net

Organizes workshops and other resources to help individuals to develop the skills to find and make sense of research evidence.

US Cochrane Center

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action>

A web course designed to help individuals understand the fundamentals of evidence-based healthcare concepts and skills.

ХОТИТЕ ЛИ ВЫ ЗНАТЬ БОЛЬШЕ о СОВМЕСТНОМ
ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЫБОРА
ВИДА ЛЕЧЕНИЯ?

The Foundation for Informed Medical Decision Making

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center:

Center for Shared Decision Making

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

ХОТИТЕ ЛИ ВЫ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ
О СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРАХ
ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ?

www.sabre.org.uk

www.camarades.info

СПИСОК ВСТАВОК

Введение

- c. 21 **Не будьте слишком уверены**
Xenophanes, 6th century BCE
Charlie ('Peanuts') Brown, 20th century CE
Susser M. *Causal thinking in the health sciences* Oxford: Oxford University Press, 1983.

Глава 1

- c. 27 **Истории - это всего лишь истории**
Ross N. Foreword. In: Ernst E, ed. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.
- c. 28 **Трагическая эпидемия слепоты у новорожденных**
Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.p 11
- c. 36 **О том, как человека может затянуть в воронку**
Cooper J. Herceptin (rapid response). BMJ. Posted 29 November 2006 at www.bmj.com.

Глава 2

- c. 44 **Неудивительно, что она запуталась**
Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.

Глава 3

- c. 50 **Мы делаем это, потому что...**
Parmar MS. We do things because (rapid response). BMJ. Posted 1 March 2004 at www.bmj.com.
- c. 51 **Радикальное лечение не всегда лучшее**
Brewin T in Rees G, ed. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin* in Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

- c. 52 **Классическая радикальная мастэктомия по Холстеду/ Расширенная радикальная мастэктомия**
Adapted from Lerner ВН. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- c. 54 **Рандомизация: простое объяснение**
Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.
- c. 59 **Борьба за объективные данные**
Adapted from Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.

Глава 4

- c. 61 **Как здоровый человек может превратиться в пациента**
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3-8.
- c. 65 **Всегда ли полезна ранняя диагностика**
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- c. 70 **Гипердиагностика рака простаты**
Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: p25.p 40
- c. 71 **Говорит разработчик теста на ПСА**
Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10 March 2010.
- c. 74 **Как продать скрининг**
Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-5.
- c. 75 **Не играйте в покер со своими генами**
Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. London: Sense About Science 2008, p7. Available from www.senseaboutscience.org
- c. 0 **Скрининговый балаган**
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940.

Глава 5

- c. 84 **Постепенный прогресс в науке не попадает в заголовки новостей**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, p219.
- c. 88 **Признаться в том, что вы сомневаетесь: от этого может зависеть жизнь пациента**
Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:440.p 57
- c. 89 **Признаться в том, что вы сомневаетесь - признак профессионализма**
From: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.
- c. 91 **Врачи о догадках при назначении лекарств.**
Adapted from Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, pp79-80.
- c. 94 **А как быть с сомнениями пациенту?**
Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

Глава 6

- c. 98 **Как жевательный табак приняли за лекарство**
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste o tobacco. In: *The workes of the most high and mightie prince, James* Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: pp 214-222.
- c. 99 **Вопрос веры**
Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in: Jones, FA, ed. Richard Asher talking sense. London: Pitman Medical, 1972.
- c. 119 **План “Желтая карта”**
Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Available at www.mhra.gov.uk.

Глава 7

- c. 128 **Что означает понятие “статистически значимый”?**
Spiegelhalter D, quoted in: *Making Sense of Statistics*. 2010.
www.senseaboutscience.org.

Глава 8

- c. 132 **Почему вы начали это исследование?**
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154: 50-55.
- c. 133 **Как синтезировать информацию, полученную из исследования.**
Rayleigh, Lord. In: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held in Montreal in August and September 1884*, London: John Murray, 1884: pp.3-23.
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154: 50-55.
- c. 134 **Значение систематизированных обзоров.**
Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.euator-network.org), 2009
- c. 137 **Медицина на основе маркетинга.**
Spielmanns GI, Parry PI. From *Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents*, *Journal of Bioethical Inquiry* 2010; 7(1): 13-29. Available online: <http://tinyurl.com/Spielmanns>
- c. 141 **Наука кумулятивна, но сбор данных учеными не происходит путем научного подхода.**
Goldacre B. *Bad Science: How pools of blood trials could save lives*. The Guardian, 10 May 2008, p.16
- c. 143 **Могла ли предварительная проверка данных предотвратить смерть?**
Perkins E. John Hopkins Tragedy, *Information Today* 2001; 18:51-4.
- c. 144 **Инструкции для авторов: как включить результаты исследования в контекст**
The Lancet Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

- c. 146 **Кто заявляет, что медицинские исследования наносят вред вашему здоровью?**
Hope T. *Medical ethics: a very short introduction* Oxford: Oxford University Press, 2004, p.99

Глава 9

- c. 149 **В идеальном мире.**
Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really badly. *The Guardian*, 17 July 2010. Available online: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didn't-magae-it-really-really-badly
- c. 150 **Предвзятая этика.**
Lantos J. Ethical Issues — how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16: 72-75
- c. 152 **Переосмысливая понятие «информированное согласие».**
Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge University Press, 2007, p200.
- c. 153 **Разумный подход к информированному согласию в хорошей медицинской практике.**
Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010; 341:c4000.
- c. 154 **«Академические штучки» или разумный выбор?**
Harrison J. Testing treatments for clinical research. *Lancet* 2006; 368: 909-10.
- c. 155 **Что должны обеспечить правила, регулирующие исследования**
Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000; 320-1686

Глава 10

- c. 159 **Мое участие в исследовании «MAGPIE».**
Клэр Жиль, участница программы «MAGPIE»
MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31 May 2002
- c. 168 **Влияние лекарств типа «и я тоже».**
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331: 815-6.

- c. 169 **Врачи и фармацевтические компании.**
Angell M. Drug companies and doctors: a story of corruption. New York review of Books, January 15, 2009
- c. 170 **Нечестный, хитрый и одураченный?**
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT pic: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003; 327:1442-5.
- c. 171 **Все, что требуется — найти ген.**
Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, pp.270-1
- c. 172 **Больные псориазом, которым исследования мало что дали.**
R Jobling, Chairman, Psoriasis Association.
Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-56/

Глава 11

- c. 176 **Выбор пациентов: Давид и Голиаф.**
Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001; 358:768.
- c. 177 **Ключевое партнерство.**
Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.org.uk
- c. 180 **Неспециалисты помогают изменить отношение к ВИЧ-инфицированным.**
Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996
- c. 183 **«Выклянчивание» новых препаратов.**
Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32
- c. 187 **Вовлечение гражданского общества в улучшение системы здравоохранения.**
Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011; 342:d2002

Глава 12

- с. 190 **Партнерство в принятии решений.**
Adapted from Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice*. Second edition. Oxford University Press, 2009, p. 39
- с. 197 **Не покупайтесь на броские статистические данные.**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate 2008, pp. 239-40.
- с. 206 **Так у кого же диабет?**
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011: p17-18.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ВОПРОСОВ, ЗАТРОНУТЫХ В ЭТОЙ КНИГЕ

1. «Новое» — но значит ли это, что оно лучше «старого»?

- Необходимо проверять новые виды лечения, потому что вполне может оказаться, что новые виды лечения могут быть как лучше, так и хуже уже существующих
- Необъективные испытания различных видов лечения могут нанести пациентам вред, а также привести к их смерти
- Если какой-то вид лечения или лекарственный препарат имеет лицензию, это еще не значит, что он безопасен
- Побочные эффекты лекарственных препаратов проявляются не сразу
- Благоприятные свойства новых видов лечения часто преувеличиваются, а вредные — затушевываются

2. Эффекты, на которые возлагали надежды, но которые не оправдались

- Ни теория, ни мнение профессионала не являются надежными руководствами к безопасному и эффективному лечению
- Только лишь потому, что какое-то лечение является «признанным», это не означает, что от него больше пользы, чем вреда.
- Даже если пациент не страдает от побочных эффектов лечения, но его эффективность изначально не доказана, применение такого вида лечения может напрасно потратить как его личные ресурсы, так и ресурсы общества в целом

3. «Больше» — еще не значит «лучше»

- Более интенсивное лечение не всегда оказывается благоприятным, а иногда может принести больше вреда, чем пользы

4. «Раньше» — еще не значит «лучше»

- Рано поставленный диагноз не обязательно приведет к лучшему исходу; иногда от этого будет только хуже (т.е. жизнь с «ярлыком» болезни)
- Скрининговые программы должны вводиться только на основании серьезных данных о пользе их эффекта
- Иногда лучшим выбором может быть вообще не вводить скрининговую программу
- Люди, которых приглашают принять участие в скрининговой программе, должны получать сбалансированную информацию
- Пользу от скрининговых обследований часто преувеличивают
- Вред от скрининговых обследований часто преуменьшают или вообще игнорируют
- Необходимо ответственное распространение информации о пользе, вреде и рисках, связанных со скринингом

5. Как быть с сомнениями относительно эффектов различных видов лечения

- Ярко выраженные эффекты от лечения встречаются редко
- Сомневаться относительно эффектов различных видов лечения — нормальное явление
- Небольшие различия в эффектах видов лечения встречаются часто, и важно уметь их определить с высокой степенью надежности
- Когда никто не знает прямого ответа на важное сомнение об эффектах какого-то вида лечения, необходимо принять научные меры для того, чтобы эти сомнения минимизировать
- Необходимо прилагать больше усилий для того, чтобы помочь пациентам участвовать в разрешении сомнений относительно эффектов различных видов лечения

6. Объективные испытания различных видов лечения

- Объективные испытания различных видов лечения нужны, потому что в противном случае мы можем никогда не узнать,

что лечение приносит пользу, тогда как на практике это не так, и наоборот – можем недооценить какой-то вид лечения

- Объективное сравнение — это самое главное во всех клинических испытаниях различных видов лечения.
- Когда сравнивают какие-то виды лечения или лекарственные препараты (или когда какое-то лечение сравнивают с его отсутствием), главным должен быть принцип «сравнивать подобное с подобным».
- Необходимо минимизировать необъективные подходы при оценке исходов лечений

7. Принимать во внимание фактор случайности

- Давая оценку степени доверия к количеству и качеству доступных данных, следует принимать во внимание «фактор случайности»

8. Давать оценку всем надежным данным, относящимся к вопросам, поставленным в исследовании

- Редко бывает так, что одно-единственное исследование предоставляет достаточно данных для того, чтобы затем в медицинской практике они могли служить ориентиром при выборе видов лечения
- Оценки относительных достоинств альтернативных видов лечения должны основываться на всех релевантных и надежных данных
- Что касается индивидуальных исследований о проверках различных видов лечения, необходимо предпринимать шаги для снижения вводящих в заблуждение влияний необъективных подходов и фактора случайности
- Неспособность принимать во внимание данные систематических обзоров приводит к нанесению пациентам вреда, которого можно было избежать, а также к напрасно потраченным ресурсам, выделяемым на здравоохранение и медицинские исследования

9. Регулирование проведения испытаний различных видов лечения: помощь или препятствие?

- Регулирование исследований неоправданно усложняет их проведение
- Существующие в настоящее время системы регулирования исследований не поощряют объективные исследования, которые могли бы усовершенствовать систему здравоохранения
- Несмотря на жесткие регулирующие требования, которые накладываются на исследователей, регулирующие системы приносят мало пользы и не гарантируют, что предложенные исследования действительно необходимы
- Регулирование исследований мало способствует мониторингу уже существующих и последующих одобренных исследований

10. Исследования: хорошие, плохие и ненужные

- Ненужные исследования — это потеря времени и неэффективная трата усилий, денег и прочих ресурсов; кроме того они неэтичны и потенциально вредны для пациентов
- Новые исследования должны проводиться только тогда, когда представлен современный обзор всех исследований, проведенных ранее, когда он показал, что необходимы новые исследования этой проблемы, и только после того, как этот обзор официально зарегистрирован
- Данные нового исследования должны быть использованы для обновления ранее существовавшего обзора всех данных, относящихся к этому вопросу
- Качество большого количества исследований плохое, а основания для их проведения весьма сомнительные
- Вредное влияние на программы исследований могут оказывать как медицинская промышленность, так и академические организации
- К вопросам, которые действительно важны для пациентов, в исследованиях часто не обращаются

11. Проводить качественные исследования — в интересах общества

- Совместная работа пациентов и исследователей может помочь обозначить и минимизировать сомнения относительно различных видов лечения
- Вклад пациентов может повысить качество исследования
- Пациенты иногда неосознанно препятствуют объективным проверкам различных видов лечения
- Отношения между организациями пациентов и фармацевтическими компаниями могут привести к получению искаженной информации об эффектах различных видов лечения
- Для того, чтобы вклад пациентов был эффективным, они должны получать более полную информацию в максимально доступной форме об исследовании, в котором будут участвовать
- Единственно «правильного» способа добиться эффективного участия всех сторон в исследовании нет
- Участие пациентов должно соответствовать специфической задаче исследования
- Методы вовлечения пациентов в исследование постоянно совершенствуются

This book is freely available in electronic format in 15 languages at www.testingtreatments.org

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou.

Copyright © 2018 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou. Translation into Russian by Nickolas Myles and Natalya Vasilkova. Cover design by Elizabeth Vasilkova.

ISED Registration 1149854