

Nowe, lecz nie lepsze. Niekiedy gorsze
Autorzy: **Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers**

Tłumaczenie: **Maria Kasprzak**

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

Jednak nawet obecnie zbyt wiele decyzji lekarskich opartych jest na zbyt słabych dowodach naukowych i wciąż istnieje zbyt wiele kuracji szkodzących pacjentom, a wiele wartościowych terapii nie jest stosowane tak często, jak można by sobie życzyć. Niemal zawsze będą istniały wątpliwości co do skuteczności i wyników nowo opracowanych metod leczenia — efekty leczenia bardzo rzadko bywają tak oczywiste, że nie pozostawiają pola wątpliwościom. Stąd wniosek, że starannie zaplanowane i rzetelne testy (badania, próby) kliniczne są niezbędne, aby w wiarygodny sposób ocenić skutki leczenia.

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

ŚMIERĆ KROLA KAROLA II

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

"Upuszczono mu z żyły w prawym ramieniu blisko pół litra krwi, z natychmiastowym dobrym skutkiem. Zgodnie z uznaną praktyką w owym czasie, Król pozostawał na krześle, podczas gdy chwyciły go konwulsje. Przemocą otworzono mu usta, aby nie przygryzł sobie języka. Procedura ta, jak zwięźle opisuje Roger North, służyła po pierwsze, aby utrzymać go w przytomności, a następnie zapobiec zaśnięciu. Natychmiast wysłano pilne wiadomości do licznych osobistych medyków królewskich,

którzy wnet przybyli tłumnie, aby mu służyć; zostali wezwani bez względu na różnice wiary i poglądów politycznych, i przybyli. Zaraz zaordynowali cięte bańki na ramiona, dzięki którym upuszczono królowi następne ćwierć litra krwi. Podano silny antymonowy emetyk (środek powodujący wymioty), ale jako że Król mógł przełknąć niewiele leku, postanowiono dla pewności podwoić pomoc podając pełną dawkę siarczanu cynku. Zaaplikowano silne środki przeczyszczające, a następnie serię lewatyw. Włosy krótko obcięto, a na całą głowę przyłożono ostre środki parzące. Jakby i tego było mało, zażądano jeszcze przyżegania rozpalonym do czerwoności żelazem. Król przepraszał za to, że „umiera tak kłopotliwie długo”. (Crawford R. *Last days of Charles II*. Oxford: The Clarendon Press, 1909.)

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

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

W roku 1747, będąc lekarzem pokładowym na królewskim statku „Salisbury”, James Lind zebrał dwunastu pacjentów chorych na szkorbut w podobnej fazie zaawansowania choroby, umieścił ich w kajutach w jednej części statku i zapewnił im jednakowe wyżywienie. To był podstawowy warunek — stworzenie równych „warunków startowych”. Następnie Lind podzielił ich na sześć grup po dwóch marynarzy, aby otrzymywali jedną z sześciu stosowanych ówczesznie kuracji przeciwskorbutowych: cydr ^[1], kwas siarkowy, ocet, wodę morską, gałkę muszkatołową lub pomarańcze i cytryny. Owoce zdecydowanie wygrały, Admiralicja zarządziła, że wszystkie statki mają być wyposażone w zapas soku z cytryn, a szkorbut — śmiertelna choroba — znikł.

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

NIEOCZEKIWANE ZŁE SKUTKI

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

TRAGICZNA EPIDEMIA — ŚLEPOTA NOWORODKÓW

W okresie po II Wojnie Światowej opracowano wiele nowych terapii poprawiających rokowania zdrowotne wcześniaków. Następnie kilka lat z bezlitosną jasnością uświadomiło nam, że wiele zmian w ich pielęgnacji przyniosło zupełnie nieoczekiwane, niekorzystne skutki uboczne. Najbardziej znanym spośród tych tragicznych doświadczeń klinicznych była „epidemia” ślepoty, tzw. retinopatii wcześniaków w latach 1942-54. Choroba ta okazała się powiązana ze sposobem podawania tlenu nierozwiniętym jeszcze, przedwcześnie urodzonym niemowlętom. Dwunastoletnia walka o zatrzymanie tej „epidemii” dostarczyła nam otrzeźwiającej demonstracji, jak bardzo potrzebujemy starannie zaplanowanych testów dla wszystkich innowacji medycznych, zanim się je dopuści do powszechnego stosowania. (Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985: vii-viii.)

Na przykład jeden z brytyjskich lekarzy-położników, do którego zgłosiła się kobieta, która wcześniej dwukrotnie poroniła, zapisał jej ten lek już na początku ciąży. Ciąża ta zakończyła się urodzeniem żywego dziecka. Przypuszczając, że „naturalna” zdolność donoszenia ciąży przez tę pacjentkę poprawiła się, lekarz nie zalecił stosowania DES podczas jej czwartej ciąży; dziecko zmarło

w macicy z powodu „niewydolności łożyska”. Tak więc podczas piątej i szóstej ciąży zarówno lekarz, jak i pacjentka nie mieli wątpliwości, że DES powinien być zastosowany ponownie, a obydwie ciąży zakończyły się urodzeniem żywych dzieci. Oboje doszli do wniosku, że DES to skuteczny lek. Niestety, ten wniosek nie został poparty wynikami rzetelnych badań, które zostały przeprowadzone i opisane w latach, kiedy kobieta ta była leczona. Co gorsza, niemal 20 lat później, pewna matka młodej dziewczyny chorej na rzadki nowotwór pochwy zasugerowała, że rak córki mógł być spowodowany zażywaniem przez nią (matkę) w czasie ciąży dietylostilboestrolem. Od tego czasu liczne badania ujawniły szereg efektów ubocznych DES-u u mężczyzn i kobiet, którzy w płodowej fazie swego życia byli wystawieni na działanie tego hormonu; był to nie tylko wzrost częstości zachorowań na rzadkie typy nowotworów, ale również zaburzenia w funkcjonowaniu narządów rozrodczych.

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

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

PROGRAM ŻÓLTEJ KARTY

Program Żółtej Karty, który ruszył w Wielkiej Brytanii w 1964 roku po wystąpieniu wad u noworodków spowodowanych przez talidomid, uświadomił wszystkim, jak ważna jest obserwacja działań niepożądanych leków już po ich dopuszczeniu do obrotu. Od tamtego czasu, do Komisji Bezpieczeństwa Leków (jednostki Departamentu Zdrowia przyjmującej i analizującej wyniki) wpłynęło około czterystu tysięcy raportów. Początkowo jedynie lekarze mogli rejestrować raporty, jednak do podpisywania wysyłanych kart byli zachęcani również: pielęgniarki, farmaceuci, koronerzy, dentyści, technicy radiologii i optycy. Po ubiegłorocznej rewizji programu, również pacjenci i ich opiekunowie mogą zgłaszać podejrzenia działań niepożądanych w ramach pilotażowego projektu zainicjowanego w zeszłym miesiącu na stronie internetowej www.yellowcard.gov.uk. Można tam nie tylko złożyć raport *online*, ale również zobaczyć, co zgłosiły inne osoby. Wszystko to daje pewien pogląd na trendy występujące w stosowaniu poszczególnych leków, nawet jeśli te zgłoszenia są na razie jedynie niepotwierdzonymi podejrzeniami. (McCartney M. „Doctor's notes”. The Guardian: Health, 2005, Feb 8, p9.)

Po pewnym czasie, na początku lat sześćdziesiątych XX wieku, położnicy zaczęli odnotowywać przypadki narodzin dzieci z niewykształconymi kończynami. Ta uprzednio rzadka przypadłość objawiała się występowaniem niezwykle skróconych kończyn, tak, że dłonie i stopy zdawały się wyrastać wprost z tułowia. Lekarze w Niemczech i Austrii skojarzyli występowanie tych zniekształceń u dzieci z przyjmowaniem przez ich matki talidomidu we wczesnych fazach ciąży. Jedną z niemieckich matek, która urodziła dziecko zniekształcone przez talidomid, odegrała ważną rolę w tym odkryciu — poskarżyła się mianowicie lekarzowi, że w trakcie zażywania talidomidu doświadczała mrowienia i osłabienia w rękach i stopach; to naprowadziło lekarzy na właściwy trop. Pod koniec 1961 roku producent wycofał talidomid z rynku. Wiele lat później, wskutek publicznych kampanii i akcji prawnych poszkodowani zaczęli otrzymywać rekompensaty. Żniwo zniszczeń spowodowanych przez talidomid było ogromne: lek był przepisywany w 46 krajach, w niektórych był nawet sprzedawany bez recepty. Ucierpiały tysiące dzieci. „Tragedia talidomidu” uderzyła jak obuchem w świadomość lekarzy, przemysłu farmaceutycznego i pacjentów, i doprowadziła do zaostrzenia zasad opracowywania leków i dopuszczania ich do obrotu na całym świecie.

Lek praktołol nie jest może tak dobrze znany jak talidomid, ale również wyrządził wiele szkód. Praktołol należy do grupy leków zwanych beta-blokerami, które są stosowane w leczeniu chorób serca spowodowanych niedokrwieniem mięśnia sercowego i do regulacji rytmu pracy serca. Kiedy

wprowadzano na rynek pierwsze beta-blokery pojawiały się ostrzeżenia, że nie powinno się ich stosować u pacjentów z astmą, ponieważ pogłębiały problemy z oddychaniem; a także mogły powodować depresję — tzw. „beta-blocker blues”. Kiedy wprowadzano praktolol — dopuszczony do obrotu po testach na zwierzętach i krótkich próbach klinicznych u ludzi — reklamowano go jako lek o bardziej selektywnym działaniu na serce niż poprzednie leki, a więc bezpieczniejszy dla pacjentów z astmą. Powodował również mniej depresji. Wszystko wyglądało bardzo obiecująco.

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

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

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

SPODZIEWANE, KTÓRE NIE NADESZŁO

Proszę nie sądzić, że tylko leki wyrządzają szkody — porady również mogą być śmiertelne. Większość osób słyszała o amerykańskim specjalście od pielęgnacji niemowląt nazwiskiem dr Benjamin Spock; jego bestseller *Opieka nad niemowlęciem i małym dzieckiem* stał się „biblią” zarówno dla profesjonalistów, jak i rodziców. Jednak udzielając jednej ze swoich mądrych rad, dr Spock fatalnie się pomylił. Używając nieodpartej logiki i — oczywiście — także swego autorytetu, począwszy od pierwszego wydania swojej książki w 1956 roku, argumentował:

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

Układanie niemowląt do snu na brzuchu stało się standardową praktyką w szpitalach, pilnie naśladowaną potem w domach przez miliony rodziców. Obecnie wiemy, że ta praktyka — nigdy rzetelnie nie przebadana — doprowadziła do zgonów tysięcy dzieci wskutek tzw. „śmierci łóżeczkowej”, której można było uniknąć. Pomimo, że nie o wszystkie te zgony trzeba obwiniać tę niefortunną poradę, to zaobserwowano znaczny spadek liczby śmierci łóżeczkowych po tym, kiedy zaprzestano zalecania układania dzieci na brzuszkach, za to rozpropagowano postępowanie odwrotne (układanie na plecach). Kiedy pojawiły się przekonujące dowody na szkodliwość układania dzieci na brzuszkach w latach osiemdziesiątych XX wieku, lekarze i media zaczęli ostrzegać przed tym niebezpieczeństwem i liczba śmierci łóżeczkowych znacznie się obniżyła. Później przekaz ten został wzmocniony przez zjednoczone kampanie pod hasłem „back to sleep” [2], aby raz na zawsze usunąć tak negatywny w skutkach wpływ nieszczęsnego zalecenia dr. Spocka.

PORADY OPARTE NA NIEPRZETESTOWANYCH ZAŁOŻENIACH MOGĄ ZABIĆ

Zalecenie, aby kłaść niemowlęta do snu na brzuszkach, nabrało mocy w USA wraz z opublikowaniem w 1956 roku książki dr. Spocka *Pierwszy rok życia dziecka*. Podobne zalecenie przyjęto w Europie, Azji i Australii około dekady później, za czym nastąpił gwałtowny wzrost częstości SIDS (ang. *Sudden Infant Death Syndrome* - zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej niemowląt) w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych dwudziestego wieku, proporcjonalnie do liczby dzieci układanych na brzuszkach. Gdyby dane zostały systematycznie przeanalizowane już w latach siedemdziesiątych, wykazałyby, że ryzyko śmierci łóżeczkowej jest trzykrotnie wyższe

u dzieci śpiących na brzuskach, w porównaniu z jakąkolwiek inną pozycją. Niewielu jednakże uczonych było świadomych tej zależności, nawet pomimo pierwszego podsumowania danych dokonanego w 1988 roku. Dopiero we wczesnych latach dziewięćdziesiątych, kiedy częstość nagłych śmierci łóżeczkowych zmalała o 70% na terenach, gdzie lekarze wycofywali to zalecenie, uruchomiono narodowy program — kampanię społeczną pod hasłem „z powrotem na plecki”. W Wielkiej Brytanii nastąpiło to po 21 latach od ujawnienia pierwszych oczywistych dowodów szkodliwości spania na brzuchu, co kosztowało co najmniej 11 000 śmierci niemowląt, którym można było zapobiec. W USA, gdzie układanie dzieci na brzuskach było powszechne o wiele dłużej, śmiertelne żniwo było o wiele większe. [3]

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

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

U kobiet przechodzących menopauzę, hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest bardzo skuteczna przy zapobieganiu częstym i dokuczliwym „uderzeniom gorąca”. Istnieją także dane sugerujące, że może ona pomagać w profilaktyce osteoporozy. Stopniowo zaczęto przypisywać HTZ coraz więcej zalet, włączając w to zapobieganie zawałom serca i udarom. Miliony kobiet, idąc za radą lekarzy zaczęło stosować HTZ przez długi czas, z powodu przypisywanych jej tych i innych dobroczynnych efektów, jakkolwiek podstawy tego przypisania były dość chwiejne. Rozważmy sprawę samych tylko ataków serca. Przez ponad 20 lat mówiono kobietom, że HTZ zmniejsza ryzyko tej poważnej przypadłości — w rzeczywistości porady te opierały się na wynikach nierzetelnych badań. Wtedy, w 1997 roku było już ostrzeżenie, że zalecenia te mogą być mylne: uczeni z Finlandii i Wielkiej Brytanii przeanalizowali systematycznie rezultaty przeprowadzonych prawidłowo prób klinicznych. Wynikało z nich, że nie tylko HTZ nie zmniejsza ryzyka zawału, ale nawet może je zwiększać. Niektórzy znakomici specjaliści odrzucili ten wniosek, ale ten wstępny wynik został obecnie potwierdzony przez dwa duże, rzetelne badania kliniczne. Gdyby skutki zażywania HTZ były prawidłowo ocenione, kiedy tylko terapia ta weszła na rynek, pacjentki nie byłyby wprowadzane w błąd, a wiele z nich nie zmarłoby przedwcześnie. Co gorsza, rzetelne do-wody wskazują na to, że HTZ zwiększa ryzyko wystąpienia udaru i rozwinęcia się raka piersi.

NIC DZIWNEGO, ŻE BYŁA ZDEZORIENTOWANA

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

"w 1986 roku poddałam się operacji histerektomii, z powodu zwłóknień. Chirurg usunął mi również jajniki oraz stwierdził, że cierpiałam także na endometriozę. Miałam wtedy zaledwie 45 lat i przeszłam nagłą menopauzę, więc dostałam hormonalną terapię zastępczą (HTZ). W pierwszym roku brałam połączone estrogeny (Premarin), ale między rokiem 1988 a 2001 dostawałam implanty z estrogenem, które aplikował mi w ramach prywatnej praktyki lekarz, który mnie wcześniej operował. Zawsze byłam trochę podejrzliwa co do tej kuracji, ponieważ kiedy już dostałam taki implant czułam, że terapia jest poza moją kontrolą; po kilku latach miewałam też częste bóle głowy. Poza tym czułam się bardzo dobrze. Mój lekarz zapewniał mnie jednak, że HTZ miała tak wiele zalet i była dla mnie odpowiednia, z czym się zgadzałam. Z czasem pojawiały się doniesienia, że HTZ okazywała się mieć coraz więcej dobroczynnych działań i nie była tylko kosmetycznym lekiem, jak wydawało się w pierwszych latach jej stosowania. Naraz okazała się dobra dla serca, przeciw osteoporozie i częściowo chroniła przed udarami. Za każdym razem, kiedy odwiedzałam lekarza, on wydawał się mieć więcej i więcej danych o zbawiennych skutkach HTZ. Mój lekarz odszedł na emeryturę w 2001 roku, wtedy poszłam do lekarza „państwowo”. Co za zaskoczenie! Ten lekarz udzielił mi dokładnie przeciwnych informacji niż mój prywatny chirurg — że lepiej będzie zrezygnować z HTZ, ponieważ może ona zwiększać ryzyko chorób serca, udarów i raka piersi, i może być przyczyną bólów głowy. Dostałam jeszcze jeden implant, a potem przez krótki czas brałam jeszcze Premarin, ale od tamtego czasu nie zażywałam HTZ przez 8 miesięcy. Mój lekarz powiedział, że do mnie należy decyzja, czy będę kontynuować terapię, czy nie. Czułam się kompletnie zagubiona... Nie mogę zrozumieć, jak wszystkie te cudowne zalety HTZ mogły cofnąć się w tak krótkim okresie czasu. Jak ja sama, jako laik, mogę uzyskać pewność co do podjęcia tej decyzji? Spędziłam wiele godzin na dyskusjach i rozmyśleniach, czy może powinnam była nadal brać HTZ, w końcu nie cierpiałam wielu skutków ubocznych. Czuję się naprawdę zagubiona w całej tej sprawie i jestem przekonana, że wiele kobiet czuje to samo co ja". (Huntingford CA. „Confusion over benefits of hormone replacement therapy". Lancet 2004;363:332.

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

Nawet jeśli nieprawidłowo przebadane kuracje nie powodują śmierci ani szkody na zdrowiu, mogą przyczynić się do marnowania pieniędzy. Egzema jest bardzo dokuczliwą dolegliwością skórą, dotyczącą zarówno dorosłych jak i dzieci. Wykwity na skórze są nieestetyczne i bardzo swędzą. Pomimo, że używanie kremów steroidowych pomaga na te dolegliwości, obawiano się zawsze efektów ubocznych związanych z tą terapią. We wczesnych latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku pojawiła się możliwa alternatywa — naturalny olej roślinny z wiesiołka dwuletniego [4], którego używanie nie niosło ze sobą poważnych efektów ubocznych. Olej z wiesiołka zawiera niezbędny kwas tłuszczowy, zwany kwasem gamma-linolenowym (GLA) i istniały uzasadnione powody, aby go użyć. Jedną z hipotez mówiła, że u pacjentów z egzemą metabolizm GLA jest zaburzony. Teoretycznie więc, podawanie suplementów zawierających GLA powinno pomóc. Olej z ogórecznika lekarskiego [5] zawiera nawet większe ilości GLA i bywał również polecany przy egzemie. GLA okazał się bezpieczny, ale czy również skuteczny? Liczne badania, przeprowadzone w celu odpowiedzi na to pytanie przyniosły niejednoznaczne wyniki. Opublikowane dowody były dodatkowo pod dużym wpływem badań sponsorowanych przez firmy produkujące wspomniane suplementy. W 1995 roku Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą do uczonych niezwiązanych z producentami oleju z wiesiołka o przeanalizowanie wyników z dwudziestu opublikowanych i nieopublikowanych badań. Nie znaleziono dowodów na korzystne działanie tych preparatów. Ministerstwo nigdy nie podało tego raportu do publicznej wiadomości, ponieważ sprzeciwili się temu producenci zakwestionowanych preparatów. Pięć lat później ci sami naukowcy przeprowadzili inny przegląd studiów nad działaniem oleju z wiesiołka i ogórecznika — i tym razem został on opublikowany. Okazało się, że największe i najdokładniejsze badania nie dostarczyły przekonujących dowodów na skuteczność badanych terapii.

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

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

ROBIMY TAK, PONIEWAŻ...

„My (lekarze) robimy pewne rzeczy, ponieważ inni lekarze tak robią i nie chcemy się wyróżniać, więc i my tak czynimy; albo dlatego, że tak nas nauczycieli (nauczyciele, koledzy, rezydenci); albo dlatego, że zostaliśmy to tego zmuszeni (przez nauczycieli, administrację, kierownictwo, autorów wytycznych) i uważamy, że musimy tak czynić; albo dlatego, że pacjenci tak chcą i uważamy, że powinniśmy tak robić; albo z powodu nadgorliwości (niepotrzebne badania i wizyty) uważamy, że powinniśmy tak robić; albo się boimy (prawa, audytów) i uważamy, że tak trzeba (aby mieć "podkładkę"); albo potrzebujemy czasu (aby pozwolić działać naturze), więc tak robimy; a w końcu i najczęściej, ponieważ musimy coś zrobić (usprawiedliwienie) i nie dopisuje nam zdrowy rozsądek, więc tak robimy." (Parmar MS. "We do things because ". British Medical Journal Rapid Response, 2004, March)

Pomimo, że nie wiemy dokładnie, w jaki sposób bakterie powodują wstrząs septyczny, naukowe przesłanki gromadzone od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku wskazują na teorię łączącą wstrząs z dysfunkcją układu odpornościowego. Najgroźniejsze zakażenia bakteryjne powodowane są przez bakterie gram-ujemne (określenie to odnosi się do standardowej metody klasyfikacji bakterii [6]). Zwłaszcza bakterie gram-ujemne powodują wstrząs septyczny, chociaż czasem bywa on także powodowany przez bakterie gram-dodatnie. Bakterie gram-ujemne (prawdopodobnie) powodują wstrząs septyczny uwalniając do krwiobiegu toksyczne substancje zwane endotoksynami, a te z kolei stymulują komórki gospodarza do wydzielania tzw. cytokin. Owe cytokiny powodują zniszczenie ścian naczyń włosowatych, małych naczyń krwionośnych oplatających całe ciało, prowadząc do ich przeciekania i w konsekwencji do wstrząsu i drastycznego spadku ciśnienia krwi.

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

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

WAŻNE

- **Nierzetelne badania kliniczne mogą prowadzić do chorób, których można by uniknąć i do przedwczesnych śmierci.**
- **Ani teoria, ani opinia eksperta same w sobie nie są godnymi zaufania wytycznymi dla bezpiecznych i skutecznych metod**

leczenia.

- **Systematyczne analizy (przeglądy) wyników badań są konieczne dla prawidłowego projektowania i przeprowadzania eksperymentów z udziałem ludzi i zwierząt.**
- **Pacjenci mogą pomóc w zwróceniu uwagi na nieoczekiwane skutki uboczne terapii.**

ZROZUMIENIE WPŁYWU BŁĘDÓW (WYPACZEŃ, ZAFALSZOWAŃ).

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

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

Dlaczego porównania są niezbędne?

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

NIE MIAŁO TO NIC WSPÓLNEGO ZE MNĄ

„Ten wspaniały rezultat, oczywiście, nie miał nic wspólnego z zastosowaną terapią ani z moimi umiejętnościami lekarskimi. Pokazał on bardzo jasno, z drugiej strony, względną nieistotność terapii w porównaniu ze zdolnościami regeneracyjnymi ludzkiego ciała.” (Cochrane A. „Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial”. *British Medical Journal* 1984;289:1726-7.)

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

Niebezpieczeństwo pojawia się wtedy, kiedy same przekonania stają się źródłem zaleceń leczniczych. Porównania różnych terapii oparte na wrażeniach lub początkowych analizach bardzo rzadko bywają wiarygodne. Tylko wtedy, kiedy skutki leczenia są bardzo wyraźne — na przykład jak zastosowanie opium w leczeniu bólu, insuliny w cukrzycy lub wymiana stawu biodrowego w zwyrodnieniu stawów — można się na nich opierać. W większości przypadków jednak, efekty leczenia nie są tak wyraziste i należy podjąć wszelkie środki ostrożności, aby uniknąć zafałszowanych porównań i błędnych wniosków.

Porównywanie dzisiejszych metod leczenia z tymi z przeszłości jest często niewiarygodne, ponieważ wiele istotnych czynników branych pod uwagę zmienia się z czasem. Jednym z przykładów przytoczonych wcześniej jest użycie hormonu dietylostilboestrolu (DES) w celu zapobiegania powtarzającym się poronieniom — ów przykład dobrze ilustruje ten problem. Poronienia są częstsze w pierwszej ciąży, niż w następnych. Tak więc porównywanie odsetka poronień w przebiegu drugich

lub następnych ciąży, w których DES był przepisywany, z odsetkiem poronień w przebiegu pierwszych ciąży, kiedy DES nie był stosowany, dało bardzo mylące wyniki, sugerujące, że DES zmniejszał ryzyko poronień. W tym przypadku, jak pokazaliśmy, wystąpiły poważne konsekwencje zdrowotne u niektórych dzieci, których matkom zapisywano ten lek. Kiedy to tylko możliwe, powinno się więc porównywać metody leczenia stosowane mniej więcej w tym samym czasie.

Dlaczego porównania muszą dotyczyć istotnych wątpliwości?

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

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

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

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

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

UNIKANIE MYLĄCYCH PORÓWNAŃ

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

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

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

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

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

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

*Powyższy tekst to fragment pierwszego rozdziału z książki trzech brytyjskich autorów Imogen Evans, Hazel Thornton i Iaina Chalmersa pt.: *Czy nasze leczenie naprawdę działa? Przewodnik po sposobach badania skuteczności terapii*. Tłumaczenie Maria Kasprzak książka jest dostępna w formie [e-booka](http://www.jameslindlibrary.org/documents/TESTINGTREATMENTS -PL_001.pdf) (http://www.jameslindlibrary.org/documents/TESTINGTREATMENTS -PL_001.pdf).

Przypisy:

[1] Cydr (ang. *cider*) - napój z niską zawartością alkoholu otrzymywany z jabłek; jabłecznik (przyp. tłum.) spośród dolegliwości dręczących marynarzy Floty Królewskiej do końca XVIII wieku. Spośród leków porównywanych przez Linda, Królewskie Towarzystwo Lekarskie zalecało wcześniej kwas siarkowy, a Admiralicja - ocet. Rzetelne badanie Linda wykazało, że obydwa te autorytety były w błędzie. Autorytety medyczne nierzadko bywają w błędzie.

[2] Gra słów: "back" oznacza po angielsku zarówno "z powrotem" jak i "plecy", dlatego można tłumaczyć to hasło jako "z powrotem śpimy na plecach" (przyp. tłum.)

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

[4] *Oenothera biennis* (przyp. tłum.)

[5] *Borago officinalis* (przyp. tłum.)

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

Imogen Evans

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

[Pokaż inne teksty autora](#)

Hazel Thornton

Po rutynowej mammografii, została zaproszona do udziału w próbie klinicznej, jednak

niedostateczne przygotowanie informacji dla pacjentów skłoniło ją do odmowy. Skłoniło ją jednak również do aktywności na rzecz publicznego zaangażowania w badania, w celu osiągnięcia wyników, które będą istotne dla pacjentów.

[Pokaż inne teksty autora](#)

Iain Chalmers

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

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 20-05-2011)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,1783) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,1783>)

Contents Copyright © 2000-2011 Mariusz Agnosiewicz
Programming Copyright © 2001-2011 Michał Przech

Autorem portalu Racjonalista.pl jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.
Właścicielami portalu są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tego portalu i jakiegokolwiek jego części.

Wszystkie strony tego portalu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora. Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tego portalu oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tego portalu i nie korzystać z jego zasobów.

Informacje zawarte na tym portalu przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów portalu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na portalu. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki prezentuje.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych portalu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do redakcja@racjonalista.pl